



UNIVERZITET U NOVOM SADU

MEDICINSKI FAKULTET



# **Analiza intraoperativne procene statusa resekcionih margine jetrenih metastaza kolorektalnog adenokarcinoma u odnosu na patohistološki nalaz**

DOKTORSKA DISERTACIJA

Mentor:

Prof. dr Mladen Protić

Kandidatkinja:

Olivera Krsmanović

Novi Sad, 2021. godina

## МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ НОВИ САД

КЉУЧНА ДОКУМЕНТАЦИЈСКА ИНФОРМАЦИЈА<sup>1</sup>

Врста рада:	Докторска дисертација
Име и презиме аутора:	Оливера Крсмановић
Ментор (титула, име, презиме, звање, институција)	Проф. др Млађан Протић, ванредни професор, Медицински факултет Универзитета у Новом Саду
Наслов рада:	Анализа интраоперативне процене статуса ресекционе маргине јетрених метастаза колоректалног аденокарцинома у односу на патохистолошки налаз
Језик публикације (писмо):	Српски (латиница)
Физички опис рада:	Унети број: Страница 206 Поглавља 7 Референци 313 Табела 51 Слика 13 Графикона 39 Прилога 1
Научна област:	Медицинске науке
Ужа научна област (научна дисциплина):	Хирургија, Онкологија
Кључне речи / предметна одредница:	колоректалне неоплазме; метастазе; јетра; неоплазме јетре; хепатектомија; ресекционе маргине; прогноза; време преживљавања без болести

<sup>1</sup> Аутор докторске дисертације потписао је и приложио следеће Обрасце:

5б – Изјава о ауторству;

5в – Изјава о истовестности штампане и електронске верзије и о личним подацима;

5г – Изјава о коришћењу.

Ове Изјаве се чувају на факултету у штампаном и електронском облику и не кориче се са тезом.

Резиме на језику рада:	<p>Увод</p> <p>Више од 50,0% болесника са колоректалним карциномом (CRC) у некој од фаза основне болести развије јетрене метастазе (CRLM). Хируршка ресекција јетре једина је потенцијално куративна метода њиховог лечења. Циљ хируршког лечења је: постизање негативне ресекционе маргине (RM-) од 1 мм, а на тај начин и обезбеђивање најбоље прогнозе за болеснике. RM могу процењивати патолог на ресекатима јетре (RLS) и хирург, интраоперативно. Циљ овог рада је да се утврди степен слагања интраоперативне процене RM коју је извршио хирург и процене RM од стране патолога на дефинитивном патохистолошком препарату.</p>
	<p>Методологија</p> <p>Истраживање је спроведено као двоструко слепо, проспективно и нерандомизовано. Хирург је процењивао RM за сваки RLS интраоперативно, одмах након ресекције. Ресекције јетре изведене су од стране три хирурга. Њихова процена RM компарирана је са проценом RM коју су извели патолози, као „златним стандардом”. RM од 1 мм и више је оцењена као негативна. Израчуната је сензитивност, специфичност, позитивна и негативна предиктивна вредност, те укупна тачност хируршке процене RM у односу на процену RM од стране патолога. Такође, анализиран је клинички значај хируршке процене RM, праћењем времена преживљавања без болести (DFS) у односу на постигнуту RM.</p>
	<p>Резултати</p> <p>У периоду од 1. јануара 2018. до 31. августа 2019. године 69 болесника оперисаних због CRLM укључено је у истраживање. Ресецирано је укупно 154 RLS са 176 CRLM. Хирурзи су регистровали RM+ на 30 (19,5%) RLS. Патолози су се сложили са хирурзима у 24 (80,0%) случаја, док су у шест (20,0%) случајева сматрали другачије. Патолози су регистровали RM+ на 43 (27,9%) ресеката јетре. Хирурзи су били сагласни у 24 (55,8%) случаја, док су код 19 (44,2%) ресеката јетре сматрали другачије. Узимајући резултат патохистолошког прегледа препарата као „златни стандард” утврђено је да је RM била истински позитивна у 24 (15,6%) случаја, док је у шест (3,9%) случајева резултат био лажно позитиван. Истински негативна RM постигнута је у 105 (68,2%) случајева, док је лажно негативних резултата било на 19 (12,3%) RLS. Добијена је сензитивност хируршке процене RM+ од 55,8%, специфичност од 94,6%, позитивна предиктивна вредност од 80,0%, негативна предиктивна вредност од 84,7%, те укупна тачност од 83,8%. Резултати Макнемаровог (Mc Nemar) (<math>\chi^2 = 6,76</math>; <math>p = 0,009</math>) и Коеновог (Cohen) <i>kappa</i> теста (0,55) указују на средњи степен слагања и на статистички значајну разлику у дистрибуцији налаза. Просечан DFS за болеснике са RM- и RM+ када је RM процењивао хирург износио је <math>6,5 \pm 4,84</math> и <math>5,5 \pm 4,30</math> месеци (<math>p = 0,005</math>). Када је RM процењивао патолог, просечан DFS болесника са RM- износио је <math>6,7 \pm 4,96</math> месеци наспрам <math>5,0 \pm 4,15</math> месеци код болесника са RM+ (<math>p = 0,016</math>).</p>
	<p>Закључак</p> <p>Постоји средњи степен слагања у процени RM између хирурга и патолога, а статистички значајна разлика у дистрибуцији налаза, тако да патолог региструје више RM+. Хирург успешно процењује RM када је она негативна. RM+ има негативан утицај на DFS болесника, како у случају</p>

	када RM процењује патолог, тако и у случају процене RM од стране хирурга.
Датум прихватања теме од стране надлежног већа:	3. јун 2019.
Датум одбране: (попуњава одговарајућа служба)	
Чланови комисије: (титула, име, презиме, звање, институција)	Председник:  Члан:  Члан:  Члан:
Напомена:	

UNIVERSITY OF NOVI SAD

FACULTY OF MEDICINE

KEY WORD DOCUMENTATION<sup>2</sup>

Document type:	Doctoral dissertation
Author:	Olivera Krsmanović
Supervisor (title, first name, last name, position, institution)	Mlađan Protić MD, PhD, Associate professor Faculty of Medicine, University of Novi Sad
Thesis title:	Analysis of intraoperative assessment of the resection margin status from colorectal liver metastases compared to pathohistological findings
Language of text (script):	Serbian language (latin script)
Physical description:	Number of: Pages 206 Chapters 7 References 313 Tables 51 Illustrations 13 Graphs 39 Appendices 1
Scientific field:	Medical sciences
Scientific subfield (scientific discipline):	Surgery, Oncology
Subject, Key words:	Colorectal Neoplasms; Neoplasm Metastasis; Liver; Liver Neoplasms; Hepatectomy; Margins of Excision; Prognosis; Disease-Free Survival
Abstract in English language:	Introduction  More than 50.0% of patients with colorectal cancer (CRC) develop liver metastases (CRLM) at some stage of the primary disease. Surgical resection of the liver is the only potentially curative method of their treatment. The goal of

---

<sup>2</sup> The author of doctoral dissertation has signed the following Statements:

56 – Statement on the authority,

5B – Statement that the printed and e-version of doctoral dissertation are identical and about personal data,

5r – Statement on copyright licenses.

The paper and e-versions of Statements are held at the faculty and are not included into the printed thesis.

surgical treatment is to achieve a negative resection margin (RM-) of 1 mm, and thus provide the best prognosis for patients. The resection margin (RM) can be assessed by a pathologist on the resected liver specimen (RLS) and by a surgeon intraoperatively. The aim of this study was to determine the degree of agreement between the intraoperative assessment of RM performed by the surgeon and the assessment of RM by the pathologist.

#### Methodology

The study was conducted as double-blind, prospective, and nonrandomized. The surgeon assessed the RM for each RLS intraoperatively, immediately after resection. Liver resections were performed by three surgeons. Their assessment of RM was compared with the assessment of RM performed by pathologists as the „gold standard”. RM of 1 mm and more was rated as negative. Sensitivity, specificity, positive and negative predictive value, and the overall accuracy of the surgical assessment of RM in relation to the assessment of RM by pathologists were calculated. The clinical significance of surgical assessment of RM was also analyzed, by monitoring disease free survival (DFS) in relation to achieved RM.

#### Results

In the period from January 1, 2018 to August 31, 2019, 69 patients operated on for CRLM were included in the study. A total of 154 RLS with 176 CRLMs were removed. Surgeons registered RM+ on 30 (19.5%) RLS. Pathologists agreed with surgeons in 24 (80.0%) cases, while in 6 (20.0%) cases they considered otherwise. Pathologists registered RM+ on 43 (27.9%) resected liver specimen. Surgeons agreed in 24 (55.8%) cases, while in 19 (44,2%) cases they considered otherwise.

Taking the results of the histopathological assessment as the „gold standard” it was determined that RM was true positive in 24 (15.6%) cases, while in 6 (3.9%) cases the result was false positive. True negative RM was achieved in 105 (68.2%) cases, while false negative results were achieved in 19 (12.3%) RLS.

The sensitivity of the surgical assessment of RM + of 55.8%, specificity of 94.6%, positive predictive value of 80.0%, negative predictive value of 84.7%, and overall accuracy of 83.8% were obtained. The results of Mc Nemar ( $\chi^2 = 6.76$ ;  $p = 0.009$ ) and Cohen kappa test (0.55), indicate a medium degree of agreement and a statistically significant difference in the distribution of findings.

Median DFS for surgeon assessed RM- and RM+ were  $6,5 \pm 4,84$  and  $5,5 \pm 4,30$  months ( $p = 0,005$ ). When RM was assessed by a pathologist, the median DFS of patients with RM- was  $6.7 \pm 4.96$  months versus  $5.0 \pm 4.15$  months in patients with RM + ( $p = 0.016$ ).

#### Conclusion

There is a medium degree of agreement in the assessment of RM between surgeons and pathologists, and a statistically significant difference in the distribution of findings so that the pathologist registers more RM+. The surgeon

	successfully evaluates the RM when it is negative. RM + has a negative impact on DFS patients, both in the case when RM is assessed by a pathologist, and in the case of assessment of RM by a surgeon.
Accepted on Scientific Board on:	3. 6. 2019.
Defended:  (Filled by the faculty service)	
Thesis Defend Board:  (title, first name, last name, position, institution)	President:  Member:  Member:  Member:
Note:	

*Koristim priliku da se na ovoj stranici zahvalim svima koji su doprineli da moja doktorska disertacija ugleda svetlo dana.*

*Najveću, najiskreniju i najdublju zahvalnost dugujem mom mentoru, prof. dr Mladanu Protiću, bez čijeg nesebičnog prenošenja znanja, stalne podrške, strpljivosti i poverenja, izrada ove doktorske disertacije ne bi bila moguća.*

*Zahvaljujem se rukovodstvu i osoblju Instituta za onkologiju Vojvodine u Sremskoj Kamenici, koji su mi omogućili da ovo istraživanje sprovedem u njihovoj ustanovi.*

*Prof. dr Zagorki Lozanov-Crvenković i prof. dr Ivani Štajner-Papuga sa Prirodno-matematičkog fakulteta zahvaljujem se na svesrdnoj pomoći prilikom statističke obrade podataka.*

*Iskrenu zahvalnost upućujem i osoblju Studentske službe Medicinskog fakulteta u Novom Sadu, Nataši Moskilj i Dragani Rodić, koje su uvek bile tu da pomognu, kako u radno vreme, tako i van njega.*

*Duboku zahvalnost dugujem mojim roditeljima, Spasoju i Marti, koji su uvek verovali u mene i pružali mi nesebičnu podršku tokom školovanja. Zauvek ćete ostati u mom srcu i sećanja na vas nikada neće izbledeti. Hvala vam što ste bili deo moga života!*

*Zahvaljujem se mojoj sestri na razumevanju i neizmernoj podršci prilikom donošenja svih važnih odluka u mom životu.*



# SADRŽAJ

1	UVOD.....	1
1.1	Osnovne napomene .....	1
1.1.1	Istorijske činjenice .....	1
1.1.2	Epidemiologija kolorektalnog karcinoma.....	2
1.1.3	Epidemiologija jetrenih metastaza kolorektalnog karcinoma.....	6
1.1.4	Embrionalni razvoj jetre .....	7
1.1.5	Anatomija jetre.....	10
1.1.6	Segmentna anatomija jetre .....	13
1.1.7	Histologija jetrenih lobula.....	15
1.1.8	Fiziologija jetrenih lobula .....	17
1.1.9	Patogeneza jetrenih metastaza kolorektalnog adenokarcinoma.....	20
1.2	Dijagnostičko terapijske procedure.....	25
1.2.1	Modaliteti otkrivanja CRLM .....	25
1.2.2	Različiti terapijski modaliteti u lečenju CRLM .....	27
1.2.3	Resekcija jetre kao terapijski modalitet lečenja CRLM .....	29
1.2.4	Resekcija jetre kao kurativna metoda u lečenju CRLM .....	31
1.2.5	Indikacije za resekciju jetre .....	32
1.2.6	Vrste resekcije jetre.....	35
1.2.7	Obezbeđivanje dovoljno preostalog jetrenog parenhima.....	36
1.2.8	Hirurški pristup resekciji jetre .....	37
1.2.9	Vreme izvođenja resekcije jetre.....	39
1.2.10	Perioperativni morbiditet i mortalitet.....	40
1.3	Prognostički parametri za bolesnike sa CRLM.....	41
1.3.1	Resekciona margina .....	41

1.3.2	Resekciona margina i ukupno preživljavanje .....	44
1.3.3	Resekciona margina i preživljavanje bez bolesti .....	46
1.3.4	Hemioterapija jetrenih metastaza kolorektalnog karcinoma i njen uticaj na resekcionu marginu.....	47
1.3.5	Lokalizacija primarnog tumora kao prognostički faktora za bolesnike sa CRLM .	50
1.3.6	Biologija tumora kao prognostički faktor za bolesnike sa CRLM .....	52
1.3.7	Prognostički značaj histologije jetrenih metastaza kolorektalnog karcinoma .....	54
2	HIPOTEZE I CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....	55
2.1	Hipoteze istraživanja.....	55
2.2	Ciljevi istraživanja.....	55
3	BOLESNICI I METOD ISPITIVANJA.....	56
3.1	Kriterijumi za uključivanje u istraživanje i preoperativna priprema.....	56
3.2	Operativno lečenje i procena resekcione margine od strane hirurga .....	58
3.3	Patohistološka procena resekcione margine.....	59
3.4	Praćenje .....	60
3.5	Statistička obrada podataka.....	60
4	REZULTATI .....	62
4.1	Ukupni rezultati po bolesnicima .....	62
4.1.1	Pol bolesnika.....	62
4.1.2	Životna dob bolesnika u vreme dijagnostikovanja jetrenih metastaza kolorektalnog adenokarcinoma.....	63
4.1.3	Lokalizacija primarnog tumora.....	63
4.1.4	Vreme pojave jetrenih metastaza kolorektalnog adenokarcinoma .....	65
4.1.5	T stadijum primarnog tumora .....	65
4.1.6	N stadijum primarnog tumora.....	66
4.1.7	G stadijum primarnog tumora.....	67

4.1.8	Limfovaskularna invazija.....	68
4.1.9	Perineuralna invazija.....	68
4.1.10	Zahvaćenost limfnih čvorova.....	69
4.1.11	Stepen hitnosti operacije primarnog tumora.....	69
4.1.12	Preoperativna imidžing dijagnostika.....	70
4.1.13	Hirurgija jetrenih metastaza kolorektalnog adenokarcinoma .....	70
4.1.14	Kompletnost resekcije jetrenih metastaza kolorektalnog adenokarcinoma .....	70
4.1.15	Dijametar najveće metastaze.....	71
4.1.16	KRAS status.....	72
4.1.17	Hemioterapija.....	72
4.1.18	Vreme od dijagnostikovanja primarnog tumora do dijagnostikovanja jetrenih metastaza .....	73
4.1.19	Vreme od dijagnostikovanja do operacije jetrenih metastaza.....	74
4.1.20	Vreme od operacije primarnog tumora do operacije jetrenih metastaza .....	75
4.1.21	Relaps bolesti .....	75
4.1.22	Trenutno zdravstveno stanje bolesnika.....	76
4.1.23	Preživljavanje bez bolesti nakon operacije jetrenih metastaza kolorektalnog adenokarcinoma.....	77
4.2	Rezultati po resekcionoj margini po bolesniku .....	78
4.2.1	Pol bolesnika.....	78
4.2.2	Životna dob bolesnika u vreme dijagnostikovanja jetrenih metastaza kolorektalnog adenokarcinoma.....	79
4.2.3	Lokalizacija primarnog tumora.....	80
4.2.4	Vreme pojave jetrenih metastaza kolorektalnog adenokarcinoma .....	81
4.2.5	T stadijum primarnog tumora .....	82
4.2.6	N stadijum primarnog tumora.....	83

4.2.7	G stadijum primarnog tumora.....	85
4.2.8	Limfovaskularna invazija.....	86
4.2.9	Perineuralna invazija.....	87
4.2.10	Zahvaćenost limfnih čvorova.....	88
4.2.11	Stepen hitnosti operacije primarnog tumora.....	90
4.2.12	Preoperativna imidžing dijagnostika.....	91
4.2.13	Hirurgija jetrenih metastaza kolorektalnog adenokarcinoma .....	92
4.2.14	Kompletnost resekcije jetrene metastaze kolorektalnog adenokarcinoma .....	93
4.2.15	Dijametar najveće metastaze.....	94
4.2.16	KRAS status.....	94
4.2.17	Hemioterapija.....	95
4.2.18	Vreme od dijagnostikovanja primarnog tumora do dijagnostikovanja jetrenih metastaza .....	99
4.2.19	Vreme od dijagnostikovanja do operacije jetrenih metastaza.....	100
4.2.20	Vreme od operacije primarnog tumora do operacije jetrenih metastaza .....	102
4.2.21	Relaps bolesti .....	103
4.2.22	Trenutno zdravstveno stanje bolesnika.....	104
4.2.23	Preživljavanje bez bolesti nakon operacije jetrenih metastaza kolorektalnog adenokarcinoma.....	106
4.3	Resekciona margina .....	108
4.3.1	Slaganje hirurga i patologa u proceni resekcione margine po resekatima jetre....	108
4.3.2	Analiza intraoperativne procene stanja resekcione margine na resekatima jetre..	109
4.3.3	Slaganje hirurga i patologa u proceni resekcione margine po bolesniku .....	110
4.3.4	Analiza intraoperativne procene stanja resekcione margine po bolesniku .....	111
5	DISKUSIJA.....	113
5.1	Diskusija po parametrima svih reseciranih CRLM .....	113

5.1.1	Uvodne napomene .....	113
5.1.2	Pol bolesnika.....	115
5.1.3	Životna dob bolesnika u vreme dijagnostikovanja CRLM.....	116
5.1.4	Lokalizacija primarnog tumora.....	118
5.1.5	Vreme pojave CRLM.....	119
5.1.6	T stadijum primarnog tumora .....	120
5.1.7	N stadijum primarnog tumora.....	121
5.1.8	G stadijum primarnog tumora.....	123
5.1.9	Limfovaskularna invazija.....	124
5.1.10	Perineuralna invazija.....	125
5.1.11	Zahvaćenost limfnih čvorova.....	126
5.1.12	Stepen hitnosti operacije primarnog tumora .....	127
5.1.13	Preoperativna imidžing dijagnostika.....	128
5.1.14	Hirurgija jetrenih metastaza .....	129
5.1.15	Kompletnost resekcije CRLM .....	130
5.1.16	Dijametar najveće metastaze.....	133
5.1.17	KRAS status.....	134
5.1.18	Hemioterapija.....	136
5.1.19	Vreme od dijagnostikovanja primarnog tumora do dijagnostikovanja CRLM ....	139
5.1.20	Vreme proteklo od dijagnostikovanja do operacije CRLM.....	142
5.1.21	Vreme od operacije primarnog tumora do operacije CRLM .....	144
5.1.22	Relaps bolesti .....	145
5.1.23	Trenutno zdravstveno stanje bolesnika.....	146
5.1.24	Preživljavanje bez bolesti nakon resekcije CRLM .....	147
5.2	Diskusija po varijablama u odnosu na postignutu resekcionu marginu .....	149

5.2.1	Uvodne napomene .....	149
5.2.2	Pol bolesnika.....	149
5.2.3	Životna dob bolesnika.....	150
5.2.4	Lokalizacija primarnog tumora.....	152
5.2.5	Vreme pojave CRLM.....	153
5.2.6	T stadijum primarnog tumora .....	154
5.2.7	N stadijum primarnog tumora.....	155
5.2.8	G stadijum primarnog tumora.....	156
5.2.9	Limfovaskularna invazija.....	157
5.2.10	Perineuralna invazija.....	158
5.2.11	Zahvaćenost regionalnih limfnih čvorova .....	159
5.2.12	Stepen hitnosti operacije primarnog tumora .....	160
5.2.13	Preoperativna imidžing dijagnostika.....	160
5.2.14	Hirurgija jetrenih metastaza .....	161
5.2.15	Kompletnost resekcije CRLM .....	162
5.2.16	Dijametar najveće metastaze.....	162
5.2.17	KRAS status.....	164
5.2.18	Hemioterapija.....	165
5.2.19	Vreme od dijagnostikovanja primarnog tumora do dijagnostikovanja jetrenih metastaza .....	168
5.2.20	Vreme od dijagnostikovanja do operacije jetrenih metastaza.....	168
5.2.21	Vreme od operacije primarnog tumora do operacije jetrenih metastaza .....	169
5.2.22	Relaps bolesti .....	169
5.2.23	Trenutno zdravstveno stanje bolesnika.....	171
5.2.24	Preživljavanje bez bolesti nakon resekcije CRLM .....	171

5.2.25	Komparacija intraoperativne procene statusa RM jetrenih metastaza kolorektalnog adenokarcinoma u odnosu na patohistološki nalaz.....	172
5.3	Zaključak.....	174
6	LITERATURA .....	175
7	LISTA SKRAĆENICA .....	204

# 1 UVOD

## 1.1 Osnovne napomene

### 1.1.1 Istorijske činjenice

Jetra je mesto najčešćeg zaustavljanja i proliferacije hematogeno dospelih malignih ćelija kolorektalnog karcinoma – CRC-a (eng. *colorectal carcinoma*) (1). Maligne ćelije mogu dospeti u jetru putem sistema vene porte (lat. *vena porta*) ili putem venskih limfatičnih komunikacija (1). S obzirom na to da je CRC jedno od najčešćih malignih oboljenja u svetu i da više od 50% bolesnika razvije jetrene metastaze u nekoj od faza osnovne bolesti, to čini da jetrene metastaze kolorektalnog karcinoma – CRLM (eng. *colorectal liver metastases*) predstavljaju značajan zdravstveni problem (2). Pojava CRLM smatra se ozbiljnom komplikacijom primarne bolesti i vrlo često može dovesti i do smrtnog ishoda (3). Zato se ovom problemu pristupa vrlo ozbiljno, sa ciljem pronalaženja terapijskog modaliteta koji će bolesnicima obezbediti najbolje kratkoročne i dugoročne rezultate. Kin (Keen) je davne 1899. godine izveo prvu neanatomsku resekciju levog jetrenog režnja (4), da bi pola veka kasnije, 1952. godine, Lortat-Žakob (Lortat-Jacob) izveo prvu resekciju desne polovine jetre (5). Ubrzo zatim, 1963, Vudington (Woodington) i Vo (Waugh) prikazali su prve rezultate resekcije jetre zbog metastatskih tumora. Perioperativni mortalitet u ovom istraživanju je iznosio oko 4%, dok je 20% bolesnika živelo duže od pet godina nakon operacije. Međutim, ovo istraživanje je realizovano na maloj seriji od ukupno 60 bolesnika, od čega su 2/3 bili bolesnici sa pojedinačnim metastazama (6). Rezultati prvog obimnog istraživanje o učestalosti i pokušajima lečenja CRLM objavljeni su tek 1988, kada su u Sjedinjenim Američkim Državama objavljeni podaci iz Registra za CRLM, uređenog za period od 1948. do 1985. godine (7). Tokom celog ovog razdoblja od 38 godina, u SAD registrovano je ukupno 2509 bolesnika sa CRLM (7). Međutim, zabrinjavajuće je to što je broj obolelih od CRLM u stvarnosti sigurno bio daleko veći, jer svi oboleli nisu bili upisani u Registar (3). Zato, ako ovaj rezultat uporedimo sa predviđanjima Američkog udruženja za kancer – da će tokom 2019. godine biti otkrivena 145.582 nova slučaja CRC-a, i da će oko 50% ovih bolesnika u nekoj od faza osnovne bolesti razviti CRLM (2), onda dolazimo do podatka da 72.791 bolesnik godišnje razvije CRLM, što je svakako daleko



češće nego što se ranije smatralo. U periodu vođenja pomenutog Registra, izvestan broj bolesnika već je bio lečen hirurškom resekcijom, tako da su se mogli uporediti rezultati hirurški lečenih bolesnika i onih koji uopšte nisu bili lečeni. Od ukupnog broja registrovanih bolesnika sa CRLM, 34,1% lečeno je resekcijom jetre. Stopa petogodišnjeg preživljavanja nakon operativnog lečenja resekcijom jetre iznosila je 33%, što je mnogo bolje u odnosu na nelečene bolesnike čija je stopa petogodišnjeg preživljavanja iznosila samo 0,72% (7). Na osnovu ovih rezultata, od 1988. godine hirurška resekcija se smatra efektivnim modalitetom lečenja bolesnika sa CRLM (7). U narednom periodu proširene su indikacije za izvođenje resekcije jetre, ali su stope preživljavanja bile dosta raznolike. Fevr (Faivre) i saradnici su u svom radu iz 2003. godine imali dosta niske stope petogodišnjeg preživljavanja, od 2% za sinhronu i 4% za metahronu leziju (3). Zbog kasnog postavljanja dijagnoze CRLM, veoma mali broj bolesnika (svega oko 10–20%) ima primarno resektabilne lezije (1, 8). Stoga je veoma važan multimodalni terapijski pristup (9, 10). Ovakav pristup trebalo bi da pomogne da primarno neresektabilne lezije budu prevedene u resektabilne ili potencijalno resektabilne. Hirurški tretman je i dalje metoda izbora u lečenju CRLM, i ujedno jedina potencijalno kurativna metoda (8). Zato je cilj hirurškog lečenja CRLM postizanje negativne resekcione margine, koja obezbeđuje najbolje kratkoročne i dugoročne rezultate u preživljavanju bolesnika, kako u periodu pre primene hemioterapijskih sredstava, tako i u eri primene savremenih hemioterapijskih agenasa (11).

### **1.1.2 Epidemiologija kolorektalnog karcinoma**

Kolorektalni karcinom je jedno od najčešćih malignih oboljenja u svetu. Prema podacima Međunarodne agencije za istraživanje malignih oboljenja, tokom 2018. godine u svetu je otkriveno 1.800.977 novih slučajeva ove bolesti, što u ukupnoj populaciji novootkrivenih malignih oboljenja predstavlja 11,0 odsto. Od kolorektalnog karcinoma je tokom 2018. godine u svetu umrlo 861.663 osobe, što predstavlja 9,0% od ukupnog broja umrlih od svih malignih bolesti (2).

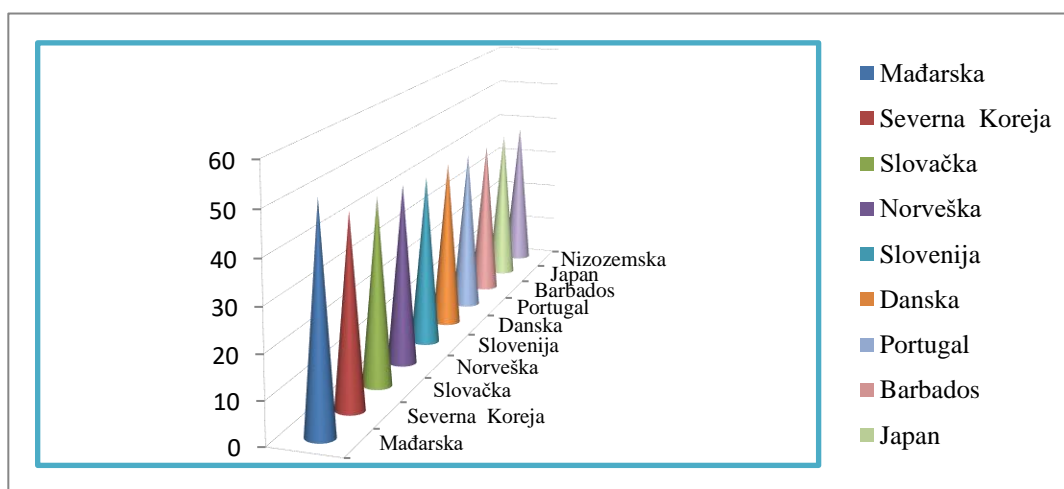
Posmatrano po polu, tokom 2018. u svetu je otkriveno 1.035.500 novih slučajeva kolorektalnog karcinoma kod muškaraca. To predstavlja 10,9% od ukupno devet i po miliona novootkrivenih slučajeva malignih bolesti u muškoj populaciji. Veću učestalost imaju samo karcinomi pluća i prostate. U pogledu smrti od karcinoma, kolorektalni karcinom učestvuje sa 9%, odnosno tokom

2018. godine od posledica kolorektalnog karcinoma u svetu je umrlo 486.000 muškaraca. Veću učestalost imaju karcinomi pluća i prostate (2).

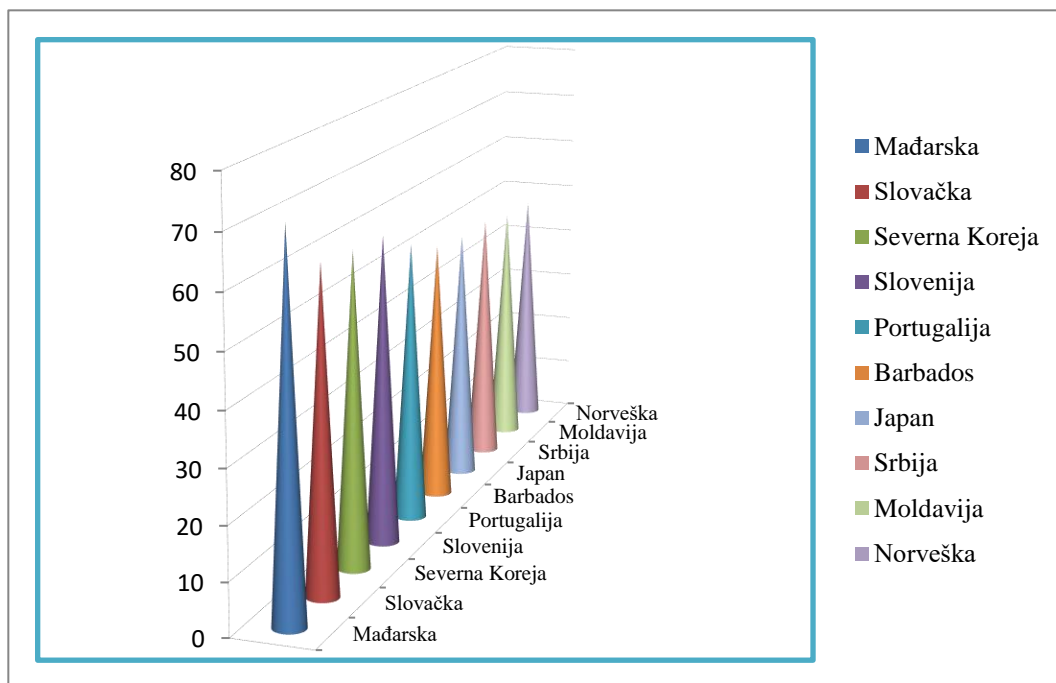
Kada je ženska populacija u pitanju, podaci pokazuju da je tokom 2018. godine otkriveno 817.000 novih slučajeva kolorektalnog karcinoma, što u ukupnom broju novootkrivenih slučajeva malignih oboljenja predstavlja 9,5 odsto. Veću učestalost ima samo karcinom dojke. Kada je u pitanju smrt od karcinoma u 2018. godini, od posledica kolorektalnog karcinoma tokom te godine umrlo je 399.000 žena, što predstavlja 9,5% svih smrtnih slučajeva od karcinoma kod žena. Veću učestalost imaju karcinomi dojke i pluća (2).

### 1.1.2.1 Geografska rasprostranjenost kolorektalnog karcinoma

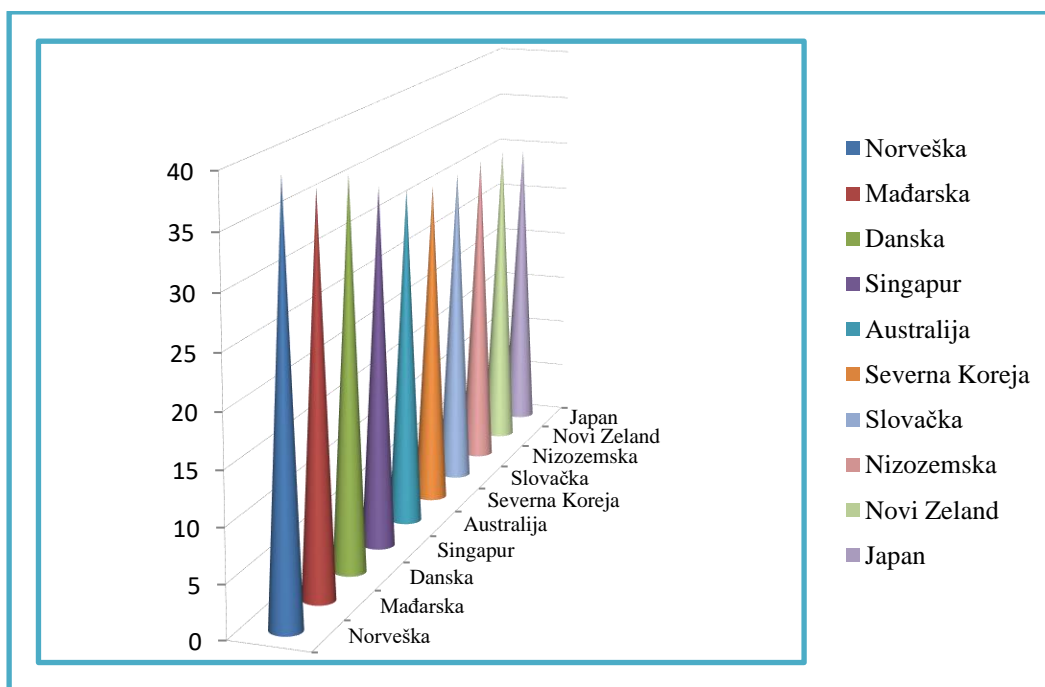
Ako razmotrimo geografsku rasprostranjenost kolorektalnog karcinoma u svetu, Mađarska je 2018. godine zabeležila najveću stopu ovog oboljenja, dok je odmah iza nje Severna Koreja. Mađarska, takođe, beleži i najveću stopu kolorektalnog karcinoma u muškoj populaciji za 2018. godinu, a prati je Slovačka. U ženskoj populaciji, najveća učestalost kolorektalnog karcinoma zabeležena je u Norveškoj, a na drugom mestu, odmah iza nje, nalazi se Mađarska (2). Prikazana je starosno-standarizovana stopa obolevanja ukupne populacije od kolorektalnog karcinoma (Grafikon 1), zatim muške (Grafikon 2) i ženske populacije (Grafikon 3), u odnosu na geografsku rasprostranjenost u svetu tokom 2018. godine. Stopa obolevanja izražena je na 100.000 stanovnika (2) i predstavljena je po učestalosti u prvih deset zemalja.



**Grafikon 1.** Stopa obolevanja ukupne populacije od kolorektalnog karcinoma (preuzeto od: Bray F, et al. CA Cancer J Clin. 2018; 68: 394–424).



**Grafikon 2.** Stopa obolevanja muške populacije od kolorektalnog karcinoma (preuzeto od: Bray F, et al. CA Cancer J Clin. 2018; 68: 394–424).



**Grafikon 3.** Stopa obolevanja ženske populacije od kolorektalnog karcinoma (preuzeto od: Bray F, et al. CA Cancer J Clin. 2018; 68: 394–424).

Iz priloženih grafikona može se uočiti da po učestalosti kolorektalnog karcinoma u muškoj populaciji, Srbija tokom 2018. godine zauzima visoko osmo mesto u svetu.

### **1.1.2.2 Incidencija, preživljavanje i mortalitet od kolorektalnog karcinoma u Sjedinjenim Američkim Državama**

Američko udruženje za maligne bolesti svake tri godine ažurira podatke o incidenci, preživljavanju i stopi smrtnosti od malignih oboljenja na teritoriji SAD. Prema podacima koji se odnose na period 2009–2013. godine (incidenca) i 2010–2014 (mortalitet), možemo videti da je u ovoj državi najveća incidenca kolorektalnog karcinoma prisutna kod stanovnika Aljaske i pripadnika crne rase, a najniža kod stanovnika azijsko-pacifičkih ostrva. U istom periodu je utvrđeno da je incidenca kolorektalnog karcinoma za 20–30% veća kod muškaraca nego kod žena. Stopa obolelih starosne dobi od pedeset i više godina, u ovom periodu se smanjila za 32 odsto. Najveći pad incidence zabeležen je za tumore distalnog dela debelog creva kod osoba starijih od 65 godina, dok je najmanji pad incidence zabeležen za tumore rektuma kod bolesnika starosti 50–64 godine. Zanimljivo je da je u sedam saveznih američkih država zabeležen godišnji pad incidence kolorektalnog karcinoma od 5%, ali je zato učestalost karcinoma rektuma u bolesnika starosti 50–64 godine bila stabilna u većini saveznih država. U osoba mlađih od pedeset godina incidenca kolorektalnog karcinoma povećala se za 22% u periodu 2000–2013. godine. Kod ovih osoba su se uglavnom javljali tumori distalnog kolona i rektuma. U periodu od 2000. do 2014. smanjena je stopa smrtnosti osoba starosti od 50 i više godina za 34%, ali se u isto vreme povećala za 13% kod osoba mlađih od 50 godina (12). Zapravo, incidenca kolorektalnog karcinoma u SAD smanjuje se već zadnjih tridesetak godina, zbog smanjenja izloženosti faktorima rizika i zahvaljujući dobrom skriningu. Sveukupni trend menjaju starije odrasle osobe koje i imaju najveću stopu obolevanja, ali na taj način maskiraju sve veći trend porasta incidence ovog oboljenja u mlađih osoba. Od 2006. do 2015. stopa incidencije padala je za 3,7% godišnje kod odraslih osoba starijih od 55 godina, ali se istovremeno povećavala za 1,8% godišnje među osobama mlađim od 55 godina. Smrtnost od posledica kolorektalnog karcinoma u 2016. godini (13,7 na 100.000 stanovnika) bila je dvostruko manja od one 1970. godine (29,2 na 100.000 stanovnika) – usled izbegavanja faktora rizika, povećanog skrininga i poboljšanja u lečenju. Od 2007. do 2016, stopa smrtnosti smanjila se za 2,7% godišnje kod osoba životne dobi od 55 godina i više, i povećavala za 1% godišnje kod osoba mlađih od 55 godina. Američko udruženje za maligne bolesti predviđa da će u SAD tokom

2019. biti otkriveno 101.420 novih slučajeva karcinoma kolona i 44.180 novih slučajeva karcinoma rektuma. Sveukupno gledano, rizik da dobiju kolorektalni karcinom postoji kod jednog od 22 muškarca (4,49%) i kod jedne od 24 žene (4,15%). Ovaj rizik je nešto manji u žena nego u muškaraca (13). Prema podacima Američkog udruženja za kancer procenjuje se da će kolorektalni karcinom u SAD u 2019. godini biti razlog smrti kod 51.020 bolesnika. Stopa smrtnosti (broj smrtnih slučajeva na 100.000 stanovnika godišnje) i kod muškaraca i kod žena je u blagom padu zadnjih decenija. Brojni su razlozi za to. Jedan, vrlo čest razlog je taj što se kolorektalni polip nalazi daleko češće dijagnostičkim skrining testovima, te se uklanja pre nego što se razvije u kancer ili se bolest otkrije u ranijoj fazi, kada ju je lakše lečiti. Sam tretman kolorektalnog karcinoma znatno je unapređen u poslednjih nekoliko decenija. Kao rezultat toga danas u SAD ima preko milion preživelih od kolorektalnog karcinoma (13).

### **1.1.2.3 Incidencija i mortalitet od kolorektalnog karcinoma u Srbiji**

Prema podacima iz Registra za rak za centralnu Srbiju iz 2015. godine, među malignim oboljenjima kod muškaraca, kolorektalni karcinom zauzima drugo mesto, odmah iza karcinoma pluća i bronha, sa učešćem u malignom obolevanju od 13,4 odsto. U ženskoj populaciji kolorektalni karcinom je takođe na drugom mestu među malignomima, sa učešćem od 10,1%, odmah iza karcinoma dojke. U pogledu smrti od karcinoma kod muškaraca, kolorektalni karcinom je na drugom mestu, posle karcinoma bronha i pluća, sa učešćem od 12,7%, dok je kod žena na trećem mestu, iza karcinoma dojke i pluća i bronha, sa učešćem od 10,8% (14).

### **1.1.3 Epidemiologija jetrenih metastaza kolorektalnog karcinoma**

Jetra je mesto najčešće pojave metastaza kolorektalnog karcinoma. Razlog za to su anatomske karakteristike jetre, vezane za portalnu cirkulaciju, s obzirom na to da je najčešća putanja hematogene diseminacije ćelija kolorektalnog karcinoma zapravo preko vene porte (15, 16). Oko 14–18% bolesnika sa kolorektalnim karcinomom ima metastaze na jetri već pri prvom lekarskom pregledu. U vreme donošenja odluke o neophodnosti hirurškog lečenja kolorektalnog karcinoma, oko 35% bolesnika ima već prisutne metastatske promene na jetri (16). Vera (Vera) i saradnici su u radu iz 2020. godine prikazali da više od 50,0% bolesnika sa kolorektalnim karcinomom razvije

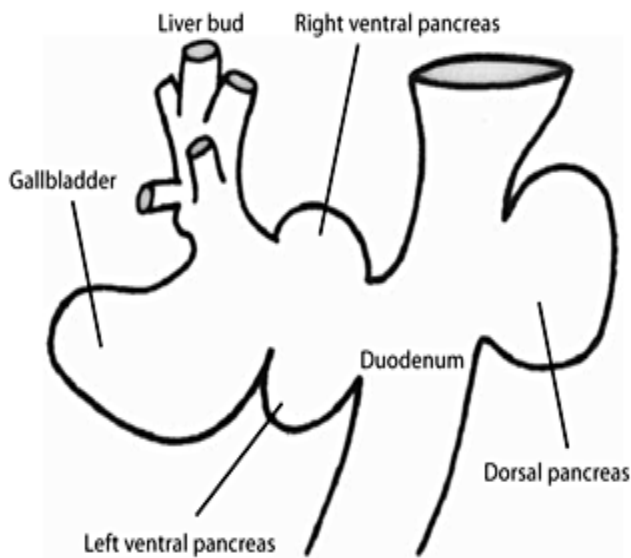
jetrene metastaze, i da su sinhronne metastaze zastupljene sa 15–25%, dok na metahrone otpada 50–60% (17).

#### **1.1.4 Embrionalni razvoj jetre**

Razvoj gastrointestinalnog trakta čoveka je složen proces. Gastrointestinalni trakt čoveka sačinjava više vrsta specijalizovanih tipova ćelija koje vode poreklo od sva tri primordijalna sloja. Od endoderma se stvara epitel želuca, creva, pluća, jetre i gušterače. Mezoderm stvara poprečno prugaste (u jednjaku) i glatke mišiće u ostalim organima gastrointestinalnog trakta, koji su odgovorni za peristaltičke pokrete. Neuralni greben, izveden od neuroektoderma, gradi enterički nervni sistem, koji kontroliše peristaltiku i koji je apsolutno neophodan za pravilno funkcionisanje gastrointestinalnog trakta. Tokom gastrulacije, kada su diferencirani endoderm, mezoderm i ektoderm, primitivno crevo se deli na regije sa izraženim uzorcima genske ekspresije duž prednje i zadnje ose. Primitivno crevo deli se na prednje, srednje i zadnje (18).

Jetreni divertikulum sa prvim parenhimskim ćelijama jetre se u ljudskom embrionu pojavljuje na ventralnom zidu primitivnog prednjeg creva već u četvrtoj nedelji intrauterinog razvoja (19). Ovaj mali divertikulum predstavlja osnovu za razvoj jetre, ekstrahepatičnih žučnih puteva, žučne kese i ventralnog dela gušterače. U četvrtoj nedelji intrauterinog razvoja mogu se prepoznati dva pupoljka u divertikulumu jetre (20). Kranijalni pupoljak postaje jetra i ekstrahepatično bilijarno stablo. Kaudalni pupoljak se razvija u gornje i donje pupoljke. Iz gornjeg pupoljka nastaju žučna kesa i cistični kanal, dok se iz donjeg pupoljka razvija ventralni deo gušterače. Do pete sedmice intrauterinog razvoja mogu se prepoznati svi elementi bilijarnog stabla (19). U međuvremenu, žučni kanali se diferenciraju od jetrenih ćelija. Terminalni žučni kanali rastu u mezenhimsko tkivo transverzalnog septuma. Na taj način će nastati vlaknasta arhitektura jetre. Razvoj intrahepatičnih žučnih vodova završava se u desetoj nedelji intrauterinog razvoja. Izduživanje zajedničkog žučnog kanala nastaje začepljenjem njegovog lumena epitelijalnim ćelijama. Rekanalizacija lumena ovog kanala započinje krajem pete nedelje intrauterinog razvoja i polako se kreće distalno (19). Lumen zajedničkog kanala se proširuje u cistični kanal do sedme nedelje intrauterinog razvoja, dok žučna kesa ostaje čvrsta sve do dvanaeste nedelje. Do šeste nedelje intrauterinog razvoja, zajednički žučni kanal i ventralni pupoljak gušterače rotiraju se za oko 180 stepeni u smeru kazaljke na satu, oko duodenuma. Nakon završene rotacije može se videti mesto ulivanja zajedničkog žučnog

kanala na zadnji zid duodenuma sa leve strane. Na početku sedme nedelje intrauterinog razvoja žučni i pankreasni izvodni kanali završavaju u zatvorenoj šupljini duodenuma. Međutim, šupljina između otvora dorzalne gušterače i zajedničkog žučnog kanala u potpunosti je obliterated zbog aktivne proliferacije epitela zajedničkog žučnog kanala. Između kraja sedme i početka osme nedelje iz žučnog kanala se razvijaju dva kanala. Ventralni kanal se nastavlja u donje segmente. U osmoj nedelji, u distalnom segmentu duodenuma još uvek su prisutna dva paralelna kanala i vakuole (19).



**Slika 1.** Razvoj divertikuluma jetre u petoj nedelji intrauterinog razvoja (preuzeto od: Ando H. Dig Surg. 2010; 27: 87–9).

Ono što je značajno za resekciju jetre svakako jeste razvoj intrahepatičnih krvnih sudova i žučnih vodova, jer se na osnovu njihovog položaja orijentišemo o mestu resekcije (20, 21).

#### 1.1.4.1 Intrahepatični razvoj portalnog venskog sistema

Šampetje (Champetier, 1989), Kuino (Couinaud, 1999), Abdala (Abdalla, 2002) i Žermen (Germain, 2014) sa saradnicima doprineli su istraživanju embrionalnog razvoja jetre. Hikspors (Hikspors) sa saradnicima zaključio je 2017. godine da u toku embrionalnog razvoja jetre već u petoj nedelji nastaju grane portalne vene (22). One nastaju grananjem glavnog stabla desne vitelinske vene, leve pupčane vene i portalnih sinusa koji povezuju obe vene u ulaznom polju jetre. Definitivna vaskularna konfiguracija jetre uspostavlja se već u sedmoj nedelji embrionalnog

razvoja. Čini se da je obrazac grananja portalnih i jetrenih krvnih sudova rezultat raspodele krvi u pupčanim venama i lobarne arhitekture jetre (22).

#### **1.1.4.2 Desna grana vene porte**

Vena porta ulazi u jetru sa desne strane duodenuma. Od 34. dana embrionalnog razvoja pa nadalje nastaju grane intrahepatičnog stabla vene porte (bivša desna vitelinska vena), koje se proširuju na periferiju jetre. U početku, broj zasebnih grančica se povećava, ali sa razvojem koji napreduje, tri grane počinju da dominiraju: grana broj 1 – proširena je dorzolateralno, grana broj 2 – ventrolateralno duž desnog spoljašnjeg ruba jetre, dok je grana broj 3 proširena ventrokranijalno. Na taj način ove tri grane snabdevaju jetru tako da zadnji deo snabdeva grana broj 1, prednji deo grana broj 2, a bočni deo grana broj 3. Sa daljim razvojem ploda dolazi i do širenja grana vene porte prema periferiji jetre, tako da male grane postaju sve veće i vidljivije (22).

#### **1.1.4.3 Leva grana portne vene**

Grane koje su se razgranale u levoj polovini jetre nastale su iz intrahepatičnog dela leve pupčane vene. Venski kanal, levo-desni šant, spaja u jetrenom hilumu distalni kraj pupčane vene sa donjom šupljom venom. Od šeste i po do desete nedelje embrionalnog razvoja nije primećeno dalje povećanje broja grana vene porte. Položaj korena portalnih grana na glavnom pupčanom deblu spiralno se uspinje od prednjeg do bočnog (22).

Kako se grane vene porte prošire na periferiju jetre, sinusoidi između njih počinju da se transformišu u jetrene vene. Ovaj se postupak radijalno širi iz suprahepatičnog dela donje šuplje vene, pri čemu se druga ili treća glavna hepatovenska stabla prazne u donju šuplju venu. Desna jetrena vena se kaudalno pruža kroz desnu dorzolateralnu stranu jetre. Srednja jetrena vena obično ima pet glavnih pritoka: desna medijalna (često se naziva pomoćna) jetrena vena u lateralnoj regiji desne hemi-jetre, srednja jetrena vena s levom i desnom pritokom, i leva hepatična vena s levom medijalnom i levom bočnom pritokom. Kod embriona starog deset nedelja, često se srednja i leva jetrena vena zajedno ulivaju u donju šuplju venu, dok se desna hepatična vena uglavnom samostalno, direktno uliva u donju šuplju venu. Raspodela jetrenih vena u ljudskim embrionima slična je onoj kod odraslih osoba, sa dva ili tri jetrena stabla koja se slivaju direktno u donju šuplju



venu, dok su glavne pritoke simetrično podeljene na obe polovine jetre. Ovi nalazi pokazuju da je obrazac drenaže hepatičnih vena u jetri kod ljudi uspostavljen još u ovom uzrastu (22).

#### **1.1.4.4 Razvoj intrahepatičnog dela donje šuplje vene**

Sinusoidna mreža koja se razvija u lobus caudatusu (lat. *lobus caudatus*) oblikovala je jetrenu venu koja se pridružila donjoj šupljoj veni na zadnjoj strani jetre, odvojeno od ostalih glavnih jetrenih vena. Ovaj krvni sud može se prepoznati kao intrahepatični deo donje šuplje vene (22).

#### **1.1.4.5 Razvoj lobus caudatusa i lobus quadratusa**

Paralelno sa razvojem intrahepatičnog dela donje šuplje vene (pet i po do šest i po nedelja), kaudalni i četvrtasti režanj postaju vidljivi na zadnjoj strani jetre. Lobus quadratus (lat. *lobus quadratus*) razvija se kao izbočenje između venskog kanala na levoj strani intrahepatičnog dela donje šuplje vene na gornjoj desnoj strani i portalnog sinusa na kaudalnoj strani. Portalni sinus je levo-desni šant između udaljenog kraja intrahepatične pupčane vene i intrahepatičnog stabla portalne vene (postaje poprečni deo portalne vene). Nadalje, dve male grane koje potiču od portalnog sinusa snabdevaju krvlju lobus caudatus. Istovremeno sa transformacijom jetrene vene lobus caudatusa u intrahepatični inferiorni deo donje šuplje vene, male hepatične vene nižeg reda razvijaju se u drenažne krvne sudove lobus caudatusa i ulivaju u intrahepatični deo donje šuplje vene napred i desno lateralno. Ne postoji jasno definisana granica između lobus caudatusa i desnog reznja jetre u ljudskom telu. Na osnovu područja drenaže jetrenih vena, dokazano je da lobus caudatus u ljudskom organizmu može biti različite veličine i može se proširiti u nekim slučajevima duž celog inferiornog dela zadnjeg sektora desnog reznja jetre (22).

#### **1.1.5 Anatomija jetre**

Jetra (lat. *hepar*) je najveći parenhimatozni organ u ljudskom telu (23). Normalna boja jetre je smeđa, a spoljašnja površina joj je glatka. Dva do tri procenta ukupne telesne mase odrasle osobe čini jetra, tako da je, aproksimativno, ženska jetra mase 1400 grama, dok je muška mase oko 1800 grama (24). Jetra je smeštena u gornjem desnom kvadrantu trbušne duplje, zaštićena rebarnim lukovima, a svoj položaj održava zahvaljujući peritonealnim refleksijama zvanim ligamenti (lat.

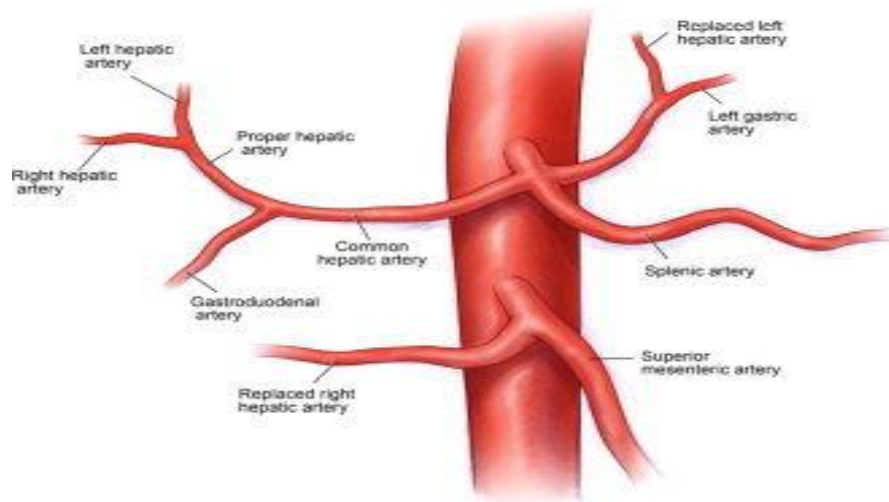
*ligamentum*). Iako nisu pravi ligamenti, ovi dodaci su avaskularni i nastavljaju se na Glissonovu kapsulu (lat. *capsula fibrosa hepatis*) ili visceralni peritoneum jetre (25).



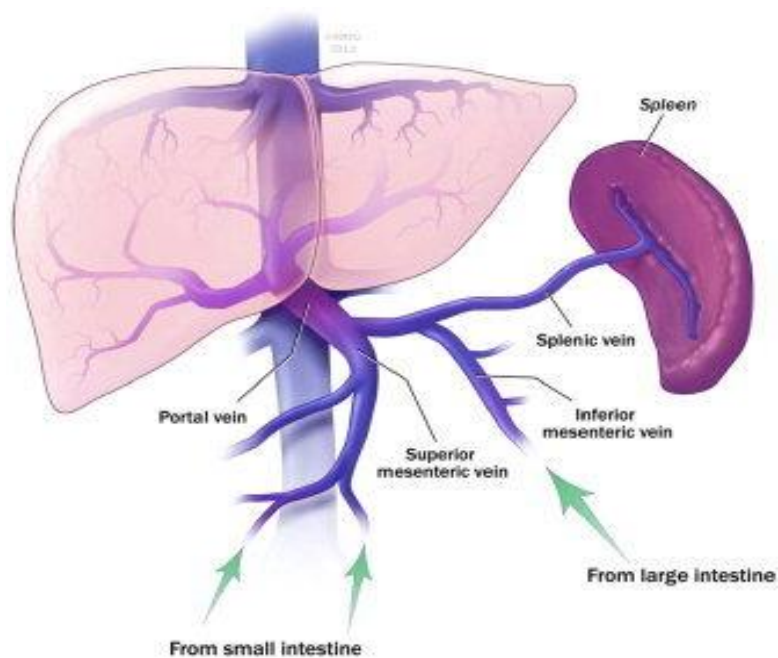
**Slika 2.** Makroskopski izgled normalne jetre (preuzeto od: Sibulesky L. Clin Liver Dis. 2013; 2: 2012–4).

Snabdevanje jetre krvlju ostvaruje se na dva načina: preko vene porte i zajedničke jetrene arterije (lat. *arteria hepatica communis*). Četiri petine krvi u jetru dolazi preko sistema vene porte koja donosi vensku krv iz slezine i creva, dok samo 20% krvi bogate kiseonikom u jetru doprema zajednička hepatična arterija. Zajednička hepatična arterija je zajedno sa arterijom slezine (lat. *arteria lienalis*) i levom želudačnom arterijom (lat. *arteria gastrica sinistra*) grana celijačnog stabla (lat. *truncus coeliacus*) (24). Često su moguće varijacije porekla hepatičnih arterija, tako da se dešava da desna jetrena arterija (lat. *arteria hepatica dextra*) potiče iz gornje crevne arterije (lat. *arteria mesenterica superior*), a leva jetrena arterija (lat. *a.hepatica sinistra*) iz leve želudačne arterije (lat. *arteria gastrica sinistra*). Naravno, moguće su i druge varijacije i one su povremeno prisutne. Portalna vena nastaje spajanjem lijenalne vene (lat. *vena lienalis*) i gornje mezenterične

vene (lat. *vena mesenterica superior*), dok se donja mezenterična vena (lat. *vena mesenterica inferior*) ranije uliva u lijenalnu venu (lat. *vena lienalis*).



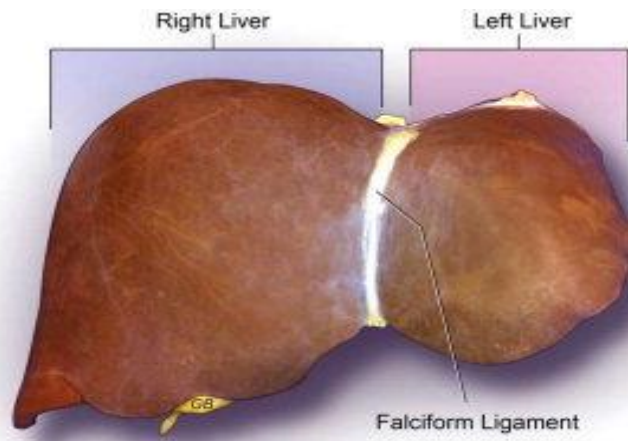
**Slika 3.** Arterijska vaskularizacija jetre (preuzeto od: Sibulesky L. Clin Liver Dis. 2013;2:2012–4).



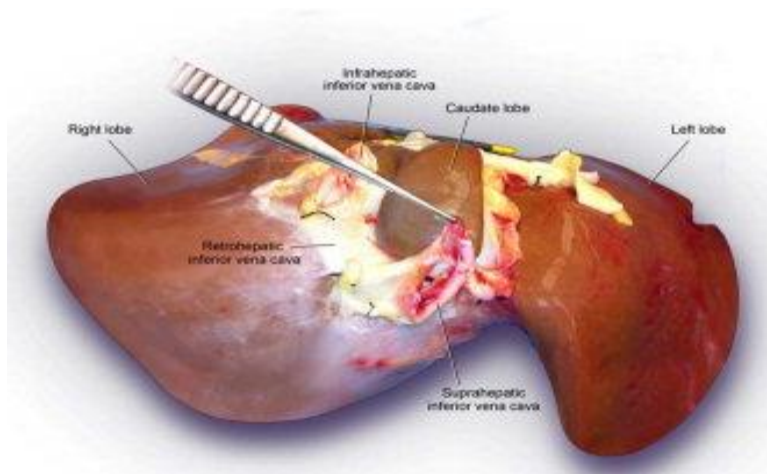
**Slika 4.** Sistem vene porte (preuzeto od: Sibulesky L. Clin Liver Dis. 2013; 2: 2012–4).

Spolja, jetra je podeljena pomoću falciformnog ligamenta (lat. *lig. falciforme hepatis*), na manji, levi (lat. *lobus sinister*) i veći, desni režanj (lat. *lobus dexter*). Falciformni ligament spaja jetru sa

prednjim trbušnim zidom. Njegova baza sadrži okrugli ligament jetre (lat. *lig. teres hepatis*) koji je rudimentirani ostatak pupčane vene (24).



**Slika 5.** Morfološka anatomija jetre – prednja strana (preuzeto od: Sibulesky L. Clin Liver Dis. 2013; 2: 2012–4).



**Slika 6.** Morfološka anatomija jetre – zadnja strana (preuzeto od: Sibulesky L. Clin Liver Dis. 2013; 2: 2012–4).

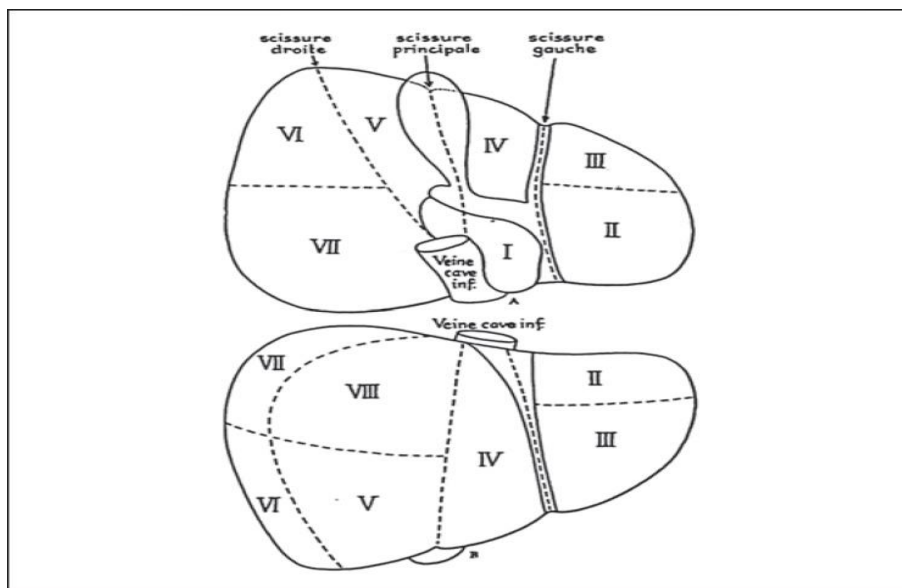
### 1.1.6 Segmentna anatomija jetre

Istorija anatomske segmentacije jetre započela je krajem 15. veka, morfološkim opažanjima njenog spoljašnjeg oblika, a razvijala se tokom četiri stotine godina, prema modernom konceptu segmentacije jetre. Reks (Rex, 1888), Kantli (Cantlie, 1898) i Serež (Serež, 1901) jetru su

smatrali organom koji ima dva dela, levu i desnu polovinu. Reks (Rex) je 1888. godine zagovarao koncept „polovine” jetre koji se temelji na anatomiji portalnog venskog sistema i ustanovio da se granica između desnog i levog dela jetre nalazi na liniji koja povezuje žučnu kesu sa donjom šupljom venom (lat. *vena cava inferior* – IVC), a srednja hepatična vena (lat. *vena hepatica media* – MHV) označava položaj intersegmentalne ravni (26). Kantli (Cantlie), nezavisno od njega, pronašao je iste anatomske karakteristike jetre i predvideo kliničku primenu ovih segmentalnih karakteristika za kontrolu krvarenja tokom hepatektomije ili podvezivanja portalnih vena. Stoga se intersegmentalna linija između dveju polovina jetre naziva Reks-Kantlijeva linija (eng. *Rex-Cantlie's line*) (26).

Intersegmentalne granice unutar jetre klasifikovali su Jerče (Hjortsjö, 1948), Hili (Healey, 1953) i Kuino (Couinaud, 1954). Jerče (Hjortsjö) je 1948. godine jetru podelio u šest delova: tri na desnoj i tri na levoj strani (26). Hili (Healey) i Šroj (Schroy) uspostavili su trenutni osnovni koncept brze segmentacije jetre koja se sastoji od levog bočnog, medijalnog, prednjeg i zadnjeg područja. Godine 1953. Hili (Healey) i Šroj (Schroy) dalje su podelili svako područje na dva dela, koristeći stotinu modela levanih biljaka (26).

Svoja otkrića Kuino (Couinaud) je 1954. godine koristio za unapređenje koncepta segmentacije jetre u osam delova, predloživši klinički primenjivu segmentaciju jetre za sistemske operacije jetre (26).



**Slika 7.** Kuinoova (Couinaud) klasifikacija jetre (preuzeto od: Sakamoto Y, et al. Liver Cancer. 2017; 6: 146–60).

Na osnovu Kuinoove (Couinaud) klasifikacije jetra je podeljena na osam nezavisnih segmenata, od kojih svaki ima svoju vaskularnu peteljku koju čine grane hepatične arterije i vene porte, pritoka hepatične vene i ekstrahepatični žučni putevi. Numerisanje segmenata vrši se u smeru kazaljke na satu. Segmenti II i III poznati su kao prednji i zadnji segmenti levog režnja. Nazivaju ih još i levi bočni segment jetre, kao i topografski levi lobus. Segment IV je medijalni segment levog lobusa. Segmenti II, III i IV zajedno čine funkcionalni levi režanj jetre. Funkcionalno, desni režanj jetre se sastoji od prednjih (V i VIII) i zadnjih segmenata (VI i VII). Segment I je lobus kaudaus i on se nalazi pozadi (24).

Venska drenaža jetre ostvaruje se preko tri jetrene vene, od kojih je desna smeštena tako da deli zadnje jetrene segmente (VI i VII) od prednjih (V i VIII). Srednja jetrena vena deli jetru na desni i levi režanj i teče u istoj ravni sa donjom šupljom venom i ležištem žučne kese. Leva jetrena vena deli levi jetreni režanj na medijalne i lateralne segmente (24).

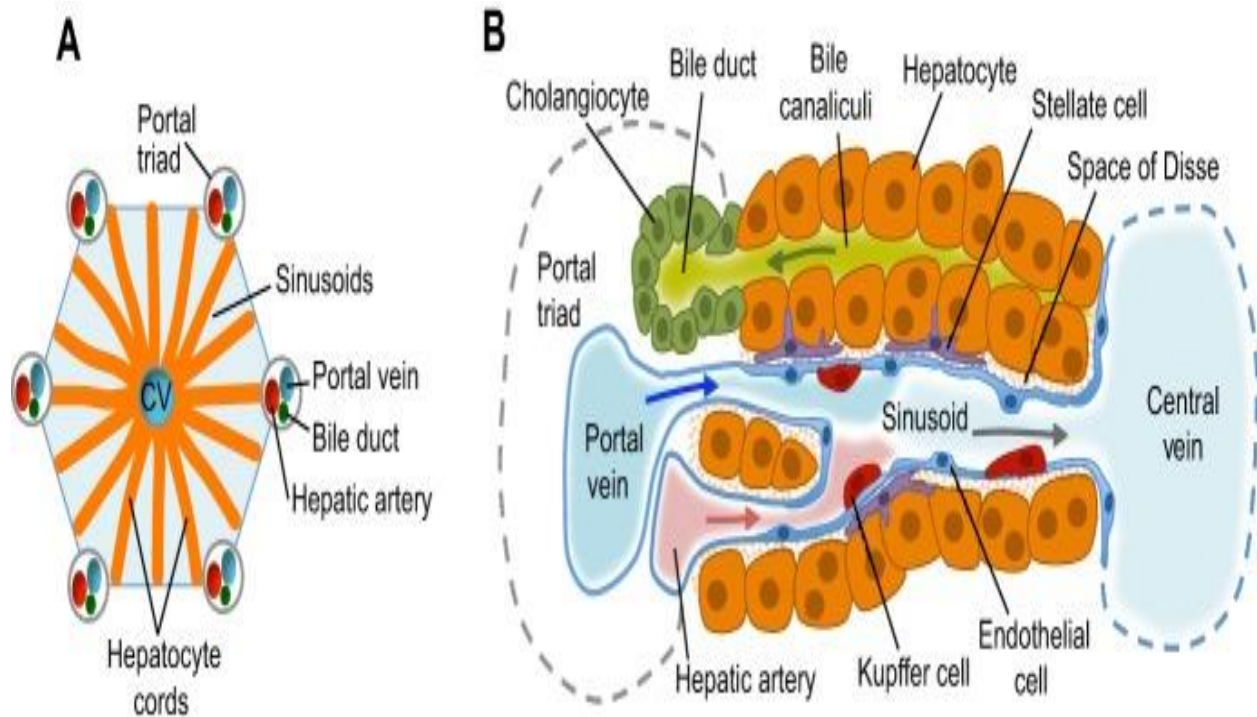
Vena porta deli jetru na gornje i donje segmente.

Segmentalna anatomija jetre značajna je za hirurge i radiologe. Za radiologe – u cilju tačne preoperativne lokalizacije metastatskih promena, a za hirurge radi precizne preoperativne procene operabilnosti, a zatim i same resekcije jetre, koja se, zahvaljujući segmentoj anatomiji, danas izvodi sa smanjenim morbiditetom i mortalitetom.

### **1.1.7 Histologija jetrenih lobula**

Jetra je izgrađena od velikog broja lobula, koji predstavljaju male funkcionalne celine. Svaki lobul sadrži centralnu venu koja je grana jetrene vene, a oko nje su hepatociti poređani radijalno u vidu traka, prema portalnim trijadama. Portalna trijada se sastoji od grana portalne vene, jetrene arterije i žučnih kanala. Hepatocitne trake su jednoćelijski listovi hepatocita, odvojeni sinusoidima koji nose krv iz portalnih trijada u centralnu venu. Unutar svakog lobula nalazi se niz sinusoida, koji su diskontinuirani sudovi izgrađeni od specijaliziranih fenestriranih endotelni ćelija jetre. Zvezdaste ili *Ito* ćelije nalaze se u Diseovom (Disse) prostoru između hepatocitnih traka i sinusoida. Kupferove (Kupffer) ćelije su specijalizovani makrofagi jetre i takođe se nalaze u sinusoidima. Hepatociti izlučuju žučne soli u žučne kanaliće koji ih dovode do glavnih žučnih kanala. Holangiociti su epitelne ćelije koje oblažu žučne kanale (27). Zrela jetra sastavljena je od

lobusa koji sadrže više tipova ćelija, uključujući hepatocite, holangiocyte, endotelne ćelije jetrenih sinusoida, zvezdaste ćelije i Kupferove ćelije.



**Slika 8.** Građa jetrenog lobula (preuzeto od: Gordillo M, et al. Development. 2015;142:2094–108).

Funkcionalna histološka jedinica jetre je lobul jetre koja se sastoji od poligonalnih traka jetrenih ćelija raspoređenih oko centralne vene koja je terminalna grana jetrene vene. Grane portalne vene, jetrene arterije i bilijarnog stabla nalaze se periferno od centralne vene. Hepatociti su glavne parenhimske ćelije jetre, koje čine 80% njene mase. Oni su kuboidnog oblika i luče serumske albumine, žuč i faktore koagulacije krvi. Epitelne ćelije koje oblažu žučne puteve nazivaju se holangiociti. U ovom kontekstu, holangiociti se odnose na intrahepatične žučne puteve, ali treba napomenuti da holangiociti zapravo oblažu žučne puteve u celom bilijarnom stablu. Važno je istaći da se obe vrste ćelija (hepatociti i holangiociti) razvijaju diferencijacijom iz jedne te iste ćelije - hepatoblasta. Zvezdaste ćelije su smeštene u Diseovom (Disse) prostoru i predstavljaju glavnu mezenhimsku komponentu jetre. Kada su u mirovanju, one su glavni rezervoar vitamina A. Kada se aktiviraju povredom ili infekcijom, diferenciraju se u ćelije slične miofibroblastima koje su sposobne da deponuju ekstracelularni matriks i na taj način stvore fibrozni ožiljak (28). Izvor zvezdastih ćelija tokom razvoja je mezotel koji potiče iz transverznog septuma (28). Kupferove ćelije su jetreni makrofagi koji se nalaze u sinusoidima i čine 15% jetrenih ćelija (29). One potiču

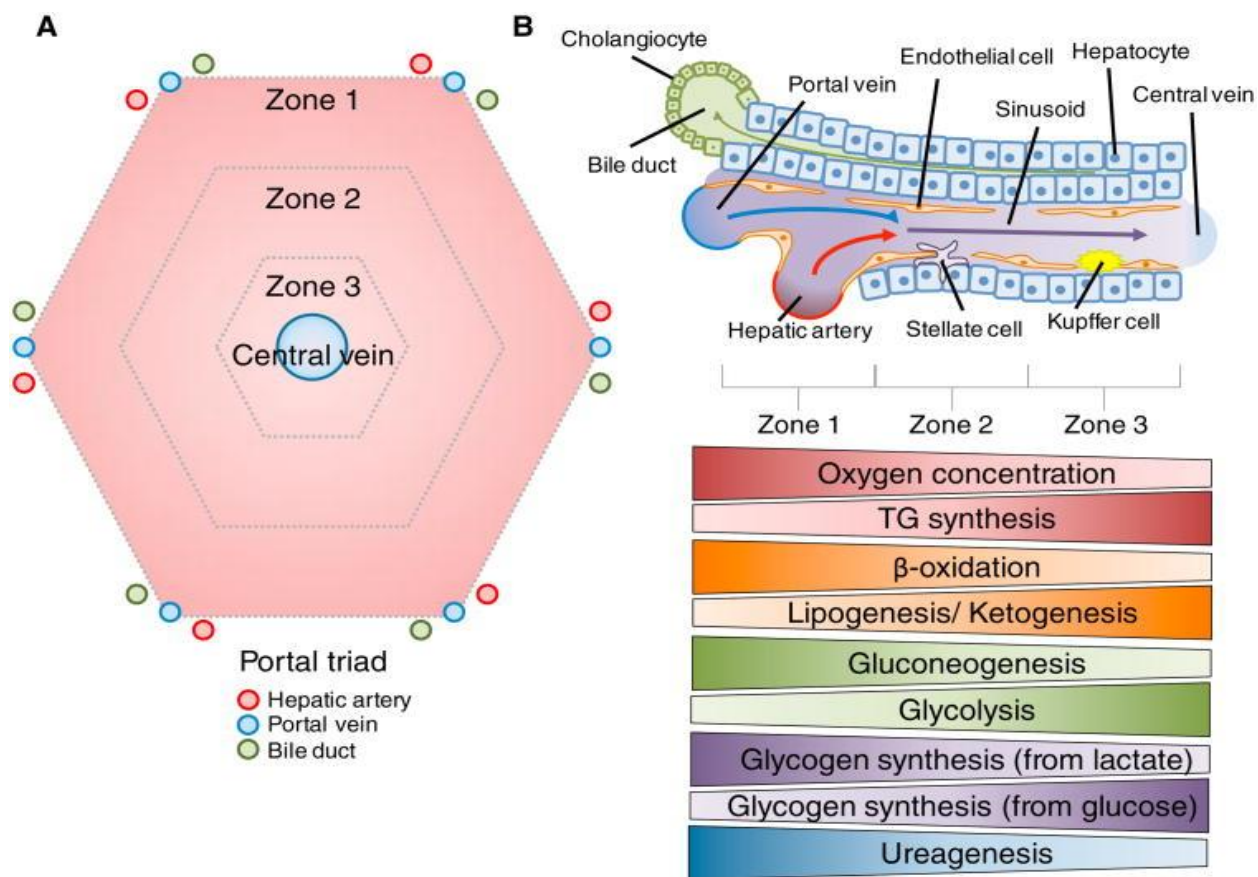
od prekursora fetalne žumančane kese i samostalno se obnavljaju (30). Iako ne postoje direktni dokazi da Kupferove ćelije regulišu hepatogenezu, velika je verovatnoća da utiču na fetalnu eritropoezu jetre. Kupferove ćelije prepoznaju brojne patogene agense pristigle u jetru portalnom cirkulacijom, te reaguju na njih. Tokom hronične povrede, Kupferove ćelije u toku fagocitoze oslobađaju medijatore koji utiču na proizvodnju hepatocita (31). Takođe, ove ćelije igraju važnu ulogu u regeneraciji jetre jer utiču na proizvodnju prekursora jetrenih ćelija (32).

Konačno, ćelije jetrenog sinusoidnog endotela su specijalizirana endotelna populacija sa jedinstvenim karakteristikama. Ove ćelije formiraju fenestrirane ploče na sinusnom lumenu. Na taj način nastaju pore veličine 50–180 nm. Ovakva organizacija jetre bitna je za razmenu belančevina i čestica između plazme i različitih ćelijskih vrsta jetre, održavajući određene barijerne funkcije (33).

### **1.1.8 Fiziologija jetrenih lobula**

Krv iz jetrene arterije koja je bogata sa kiseonikom se meša sa krvlju bogatom hranjivim materijama pristiglom iz portalne cirkulacije u sinusoidne pre nego što protekne preko ćelija jetrenih lobula i potom se drenira kroz centralnu venu. Ovakva organizacija dovodi do toga da krv koja izlazi iz lobula ima drugačije karakteristike od krvi koja u lobule ulazi. Kako krv napreduje kroz lobule, ćelije koriste kiseonik i hranjive materije, pri tome stvarajući metabolite i štetne materije. Krv postaje deoksigenisana, a štetni proizvodi nastali metaboličkim procesima se izlučuju iz ćelija celom dužinom sinusoida. Tako nastaju razlike u koncentraciji kiseonika, hranjivih i štetnih materija koji se prezentuju ćelijama jetre na osnovu njihovog lobularnog položaja. Ovi i drugi gradijenti, formirani duž lobularnih sinusoida, rezultiraju podelom funkcija hepatocita na osnovu njihove lokalizacije, poput povećanog oksidacijskog metabolizma u područjima sa višim udelom kiseonika u krvi. Ova podela funkcija nazvana je „stvaranje metaboličkih zona” i obično se na ovaj način lobuli dele u tri zone. Svaka zona sadrži hepatocite sa različitom ekspresijom metaboličkih gena i različitom funkcijom. Ove metaboličke zone obično se prikazuju kao diskretne regije, ali je njihovo razgraničavanje zapravo fleksibilno. Tako hepatociti iz zone 2 mogu da funkcionišu kao hepatociti iz zone 1, ako je prethodno došlo do oštećenje ili gubitka funkcije hepatocita iz zone 1. Ovo se dešava kao odgovor na različita oštećenja jetre (33).





**Slika 9.** Funkcionalna organizacija jetre (preuzeto od: Trefts E, et al. Curr Biol. 2017;27:1147–51).

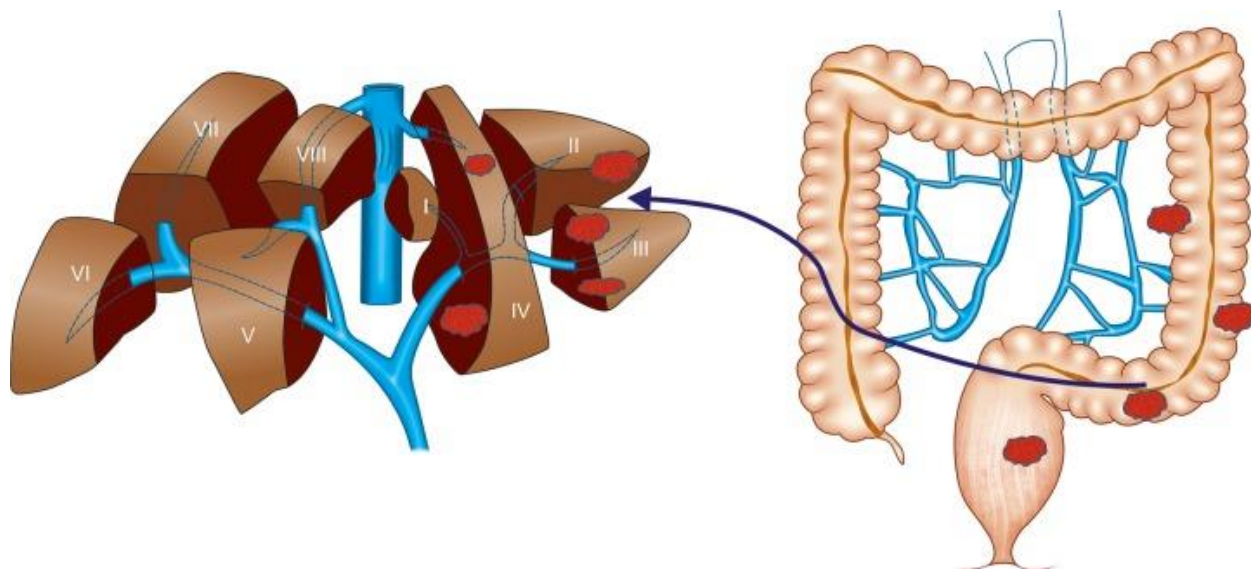
Ako geometrijski prikažemo jetrene lobule u vidu šestougla, tada vrhove predstavljaju područja portalne trijade. Svaka trijada sadrži grane jetrene arterije, portalne vene i žučnih kanala. Oksigenisana krv iz jetrenih arterija meša se sa krvlju bogatom hranjivim materijama, pristiglom iz portalne cirkulacije. Hranjive materije su zapravo pristigle nakon resorpcije u crevima. Nakon mešanja, ova krv se homogenizuje i pristiže u jetrene lobule kroz sinusoidnu mrežu pre nego što stigne do centralne vene. Ovakva organizacija dovodi do stvaranja razlike u koncentracijama kiseonika, hormona, štetnih i hranjivih materija. Postojanje razlike u koncentracijama i konsekvantna organizacija relevantnih metaboličkih procesa nazvana je metaboličko zoniranje. Te zone se prikazuju kao približno jednake, ali mogu menjati veličinu i položaj, u zavisnosti od niza faktora.

Šematski je prikazana organizacija unutar jetrenog lobula (Slika 9). U sinusoidima postoji više vrsta jetrenih ćelija, uključujući hepatocite, bilijarne epitelne ćelije (holangiocyte), endotelne ćelije, Kupferove ćelije i zvezdaste ćelije. Kao što je ranije spomenuto, krv teče kroz sinusoidne, stvarajući

brojne koncentracijske razlike. Endotelne ćelije jetre ne stvaraju guste veze, nego umesto toga imaju mrežu sitastih ploča. Na taj način se stvara minimalna barijera između cirkulišuće krvi i hepatocita. Hepatociti obavljaju većinu metaboličkih funkcija jetre. Gradijenti esencijalnih molekula i metaboličkih proizvoda duž sinusoida značajni su za metaboličku homeostazu jetre i tela u celini. Vrlo je važno imati na umu fleksibilnost ovih gradijenata, jer se oni često menjaju, u zavisnosti od dostupnosti hranjivih materija, poput stanja natašte ili nakon konzumiranja hrane (33).

Jetra je mesto odvijanja brojnih fizioloških procesa. To uključuje makronutrijentski metabolizam, regulaciju zapremine krvi, podršku imunom sistemu, endokrinu kontrolu signala za rast, homeostazu masti i holesterola, te razgradnju ksenobiotskih jedinjenja, uključujući i mnoge trenutne lekove. Prerada, raspodela i metabolizam makronutrijenata koji daju energiju potrebnu za pokretanje gore spomenutih procesa su među najbitnijim funkcijama jetre. Nadalje, sposobnost jetre da deponuje višak glukoze, dospeo u organizam putem hrane u obliku glikogena, kao i stvaranje glukoze putem glukoneogeneze – kada glukozu ne unosimo u dovoljnim količinama hranom, vrlo je značajna. Jetra vrši oksigenaciju masti, ali takođe može deponovati višak masti u drugim tkivima. Konačno, jetra je glavni pokretač metabolizma belančevina i aminokiselina, jer je odgovorna za većinu belančevina izlučenih u krv, preradu aminokiselina u energiju i zbrinjavanje azotnog otpada nakon razgradnje belančevina u obliku metabolizma uree. Tokom evolucije, ovaj niz jetrenih funkcija objedinio se u jednom organu – jetri, koja je sačuvana kod svih kičmenjaka. Ovaj razvojni organ nastao je kao rezultat složenog programa diferencijacije koji je pokrenut egzogenim gradijentima signala, signalima ćelijske lokalizacije i zamršenom hijerarhijom faktora transkripcije. Ovi procesi, koji su u potpunosti razvijeni u zreloj jetri, neophodni su za život (33). Poremećaj funkcije jetre zbog onkoloških razloga ozbiljan je zdravstveni problem, kako preoperativno, tako i postoperativno (34).

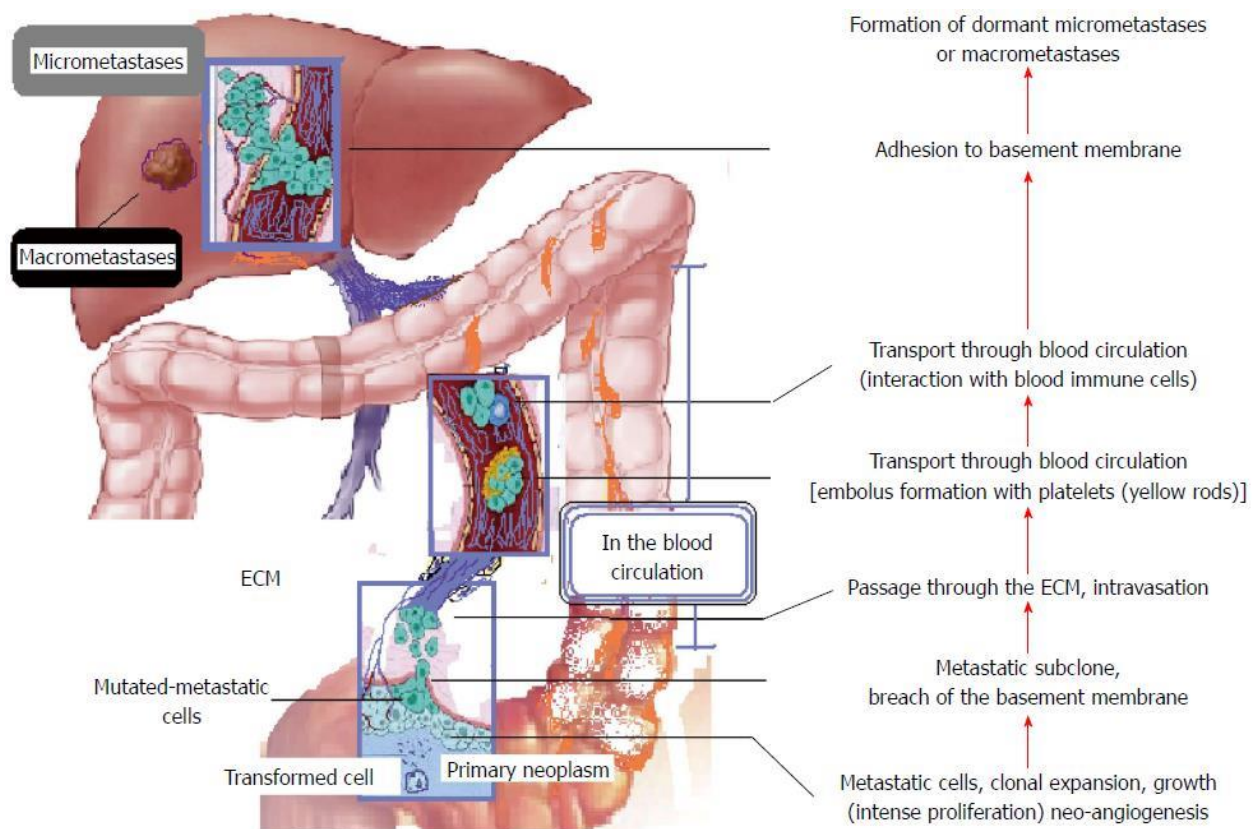
### 1.1.9 Patogeneza jetrenih metastaza kolorektalnog adenokarcinoma



**Slika 10.** Anatomske karakteristike jetre i portna cirkulacija (preuzeto od: Valderrama-Treviño AI, et al. *Euroasian J Hepato-Gastroenterology*. 2017;7:166–75).

Kancerogeneza i metastaza su dva pojma grčkog porekla, koja označavaju nastanak i širenje ili progresiju tog procesa po celom organizmu ili pojedinim njegovim delovima (35). Razvoj karcinoma je složen biološki proces koji uključuje brojne, još uvek nedovoljno razjašnjenje aspekte, koji i dalje privlače pažnju istraživača iz biomedicinskih nauka. Kancerogeneza predstavlja sukcesiju međusobno povezanih, jasno određenih stadija biološkog procesa u ćeliji, najčešće nazvanih kaskadom invazija-metastaza (36). Primarni stadijum u istoriji kancerogeneze predstavlja transformaciju normalnih ćelija u maligne derivate na njihovom primarnom mestu. Maligna transformacija je takođe udružena sa progresivnim oštećenjem tkivne homeostaze i promenama u tkivnoj arhitekturi, koje kulminiraju prodorom tumorskih ćelija u tkivo primarnog organa, a potom i na udaljena mesta. Transformacija normalne ćelije u malignu je višestepeni proces i uključuje nekoliko genetskih i fenotipskih ćelijskih promena. Prema tome, postoje dva procesa koja se odvijaju istovremeno: metastatska kaskada i transformacija ćelija karcinoma (37). Primarne mutacije koje signaliziraju početak kancerogeneze dovode do progresivne ćelijske proliferacije i stvaranja tumora. Slede neovaskularizacija (neoangiogeneza) i invazija normalnog tkiva, sve dok se nekoliko malignih ćelija ne odvoji od primarnog tumora (rašćlanjivanje), migrira i dospe u krvne sudove; ovo je napad metastaza. Sledeći koraci mogu biti: zatajenje imunološkog sistema, preživljavanje ćelija u neprijateljskom okruženju sistemske cirkulacije, zaustavljanje

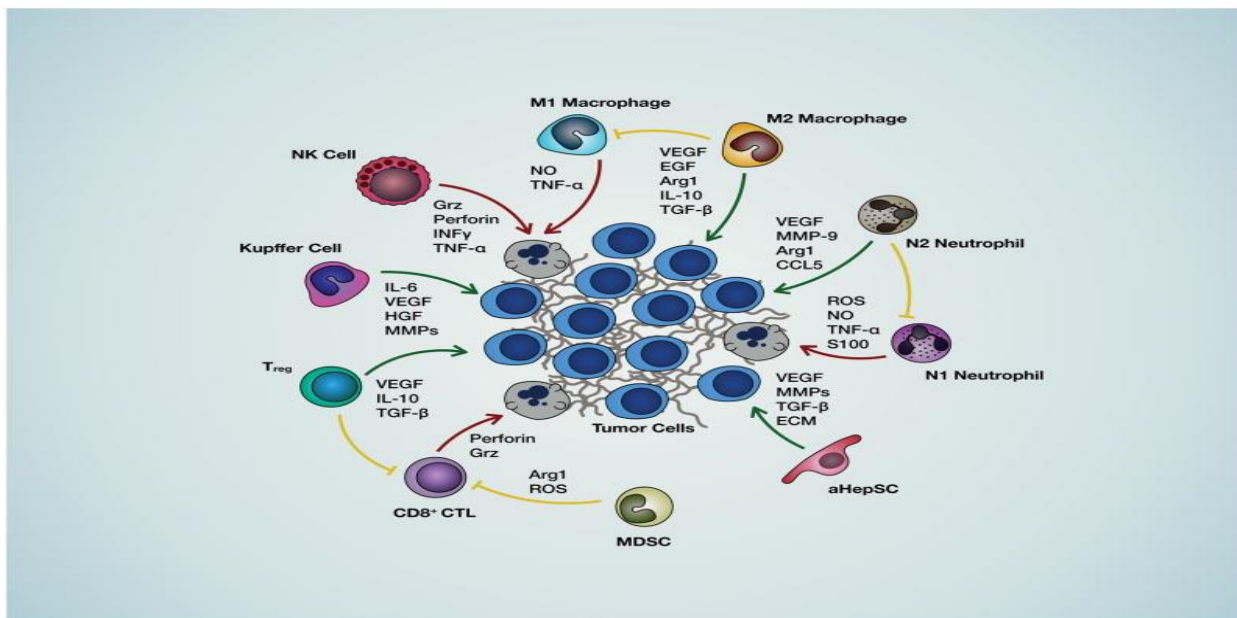
cirkulirajućih tumorskih ćelija i njihova adhezija na endotel, koji oblaže kapilarno korito ciljnog organa, i ekstravazacija. Poslednja faza metastatske kaskade je izbegavanje obrambenog sistema domaćina, uspostavljanje nove krvne mreže za obezbeđivanje razvoja novog sekundarnog tumora i kolonizacija tkiva i organa (37–39).



**Slika 11.** Metastatski put ćelija kolorektalnog karcinoma do jetre (preuzeto od: Paschos KA, et al. WJG. 2014;20:3719–37).

Sve ove uzastopne faze zahtevaju višestruka svojstva malignih ćelija, a neuspeh ili neadekvatnost bilo koje od njih poništava celu metastatsku kaskadu. Ove osobine stiču se mutacijama. Još uvek se ne zna da li maligne ćelije poseduju većinu svog novog potencijala kada započnu metastatsku sekvencu ili je naknadno stiču. Međutim, veruje se da će kolonizirajuća sposobnost nastati kasnije (40). Važno je napomenuti da su razne laboratorije potvrdile postojanje različitih ćelijskih subpopulacija na mestu primarnog tumora. Istovremeno, metastatski tumor prisutan na udaljenoj lokaciji od primarnog tumora smatra se različitim entitetom, jer metastatske ćelije pokazuju fenotipske i genetske razlike u odnosu na svoje pretke (35, 41). Nekoliko karcinomskih ćelija stvaraju mikrometastaze, dok makrometastaze stvaraju vrlo retko. Veruje se da su mikrometastaze

poslednji stadijum za veliki broj malignih ćelija, koje nikada ne uspeju da prežive ili se prilagode u nepristupačnom okruženju nepoznatog tkiva. U skladu sa tim uverenjem, bolesnici sa karcinomom mogu pokazati mnoštvo mikrometastaza u više organa i tkiva, iako bez kliničkih dokaza (42). Ovaj obrazac kancerogeneze i metastaza odnosi se na većinu vrsta karcinoma sa određenim modifikacijama i adaptacijama prema impliciranim ćelijama, tkivima i organima. Jetrene metastaze kolorektalnog karcinoma privlače posebno interesovanje naučnika zbog visoke učestalosti kolorektalnog karcinoma i jedinstvenih karakteristika, funkcije i uloge jetre u ljudskom telu (35, 43).



**Slika 12.** Ćelijska interakcija u jetrenoj mikrosredini (preuzeto od: Milete S, et al. Clin Cancer Res. 2017;23:6390–9).

Na Slici 12 šematski je prikazana međućelijska interakcija malignih ćelija i različitih tipova ćelija unutar jetrenog parenhima, koja reguliše napredovanje metastaza, kao i posrednika u tim interakcijama koji se nalaze u ekstracelularnoj tečnosti. Zelene strelice predstavljaju interakcije koje pogoduju širenju metastatskog procesa, dok crvene strelice predstavljaju interakcije koje štetno deluju na rast malignih ćelija, odnosno sprečavaju ga. Žute strelice ukazuju na interakcije koje onemogućavaju razvoj imuniteta protiv samog tumora (44).

Ćelije koje učestvuju u biološkom odgovoru organizma su: fibroblasti, endotelijalne ćelije i neuroni kao rezidenti i makrofagi, neutrofil i limfociti kao regrutovane ćelije.

Fibroblasti stimulišu rast tumora putem proizvodnje faktora rasta: faktor rasta epiderma EGF (eng. *epidermal growth factor*), faktor rasta hepatocita – HGF (eng. *hepatocyte growth factor*), faktor rasta koji potiče iz trombocita – PDGF (eng. *platelet derived growth factor*), transformirajući faktor rasta  $\beta$  – TGF  $\beta$  (eng. *transforming growth factor  $\beta$* ), transformišući faktor 1 – TGF 1 (eng. *transforming growth factor 1*) i transformišući faktor 2 – TGF 2 (eng. *transforming growth factor 2*). Invaziju ostvaruju putem posredovanja u proizvodnji sindekana-1 (eng. *syndecan 1*), matrične metaloproteinaze – MMP 2 (eng. *matrix metalloproteinase 2*) i osteopontina – OPN (eng. *osteopontin*). Angiogenezu stimulišu preko posredovanja u proizvodnji faktora rasta vaskularnog endotela – VEGF (eng. *vascular endothelial growth factor*), osnovnog faktora rasta fibroblasta – FGF (eng. *fibroblast growth factor*), prostaglandina E2 – PGE 2 (eng. *prostaglandin E2*) i izvedenog stromalnog ćelijskog faktora – SDF 1 (eng. *stromal derived factor 1*) (35).

#### Endotelijalne ćelije

Endotelijalne ćelije regulišu snabdevanje kiseonikom i hranjivim materijama kroz krvotok, stimulišu tumorogenu upalu i posreduju u prodoru tumorskih ćelija unutar i izvan krvnih sudova, kao i putem ekspresije adhezijskih molekula (35).

#### Neuroni

Neuroni regulišu pokretljivost creva, te na taj način i obnavljanje i/ili proliferaciju endotelnih ćelija (35).

#### Makrofagi

Makrofagi regulišu rast tumora proizvodnjom faktora rasta: interleukina 6 – IL 6 (eng. *interleukin 6*), faktora brzog rasta – RGF (eng. *rapid growth factor*), HGF, PDGF, PGE-2, osnovnog faktora rasta fibroblasta – bFGF (eng. *basic fibroblast growth factor*), faktora za prelaz epitela u mezenhim – EMT (eng. *epithelial to mesenchymal transition*), a invaziju tumora proizvodnjom faktora nekroze tumora  $\alpha$  – TNF  $\alpha$  (eng. *tumor necrosis factor  $\alpha$* ), faktora nekroze tumora  $\beta$  – TNF  $\beta$  (eng. *tumor necrosis factor  $\beta$* ), MMP-2, matrične metaloproteaze 9 – MMP 9 (eng. *matrix metalloprotease 9*), cisteina i katepsina.

Inflamatornu reakciju izaziva putem stvaranja IL-6, interleukina 10 (IL 10), PGE 2 i TNF  $\alpha$  Imunosupresiju uslovljava proizvodnjom IL 10, TGF  $\beta$ , PGE 2, indoleamina –IDO (eng. *indoleamine*). Angiogenezu izaziva putem interleukina 1  $\beta$  (IL-1  $\beta$ ), interleukina 8 (IL-8),

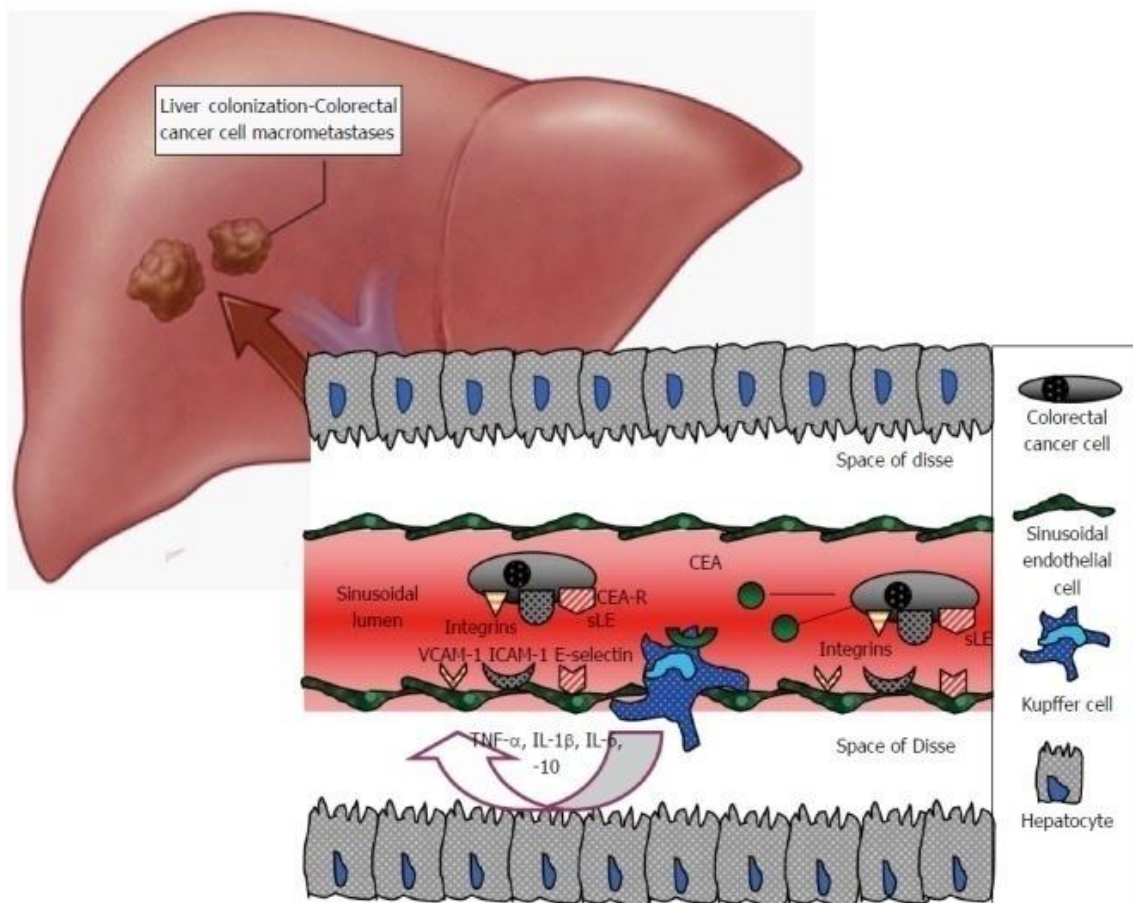
osnovnog faktora rasta fibroblasta (bFGF) i faktora rasta koji potiče iz trombocita –  $\beta$  (PDGF- $\beta$ ) (35).

### Neutrofili

Neutrofili stimulišu početni odgovor urođenog imuniteta, a rast tumora stimulišu proizvodnjom azotnog oksida, angiogenih faktora rasta i matriks metaloproteaze s – MMPs (eng. *matrix metalloprotease s*) (35).

### T limfociti

Upalu i rast tumora regulišu putem disbalansa između T-pomagača 1 i 2 (eng. *T helpers 1 and 2*), te ekspresije inflamatornih gena (35).



**Slika 13.** Uloga Kupferovih ćelija u procesu zaustavljanja i adhezije malignih ćelija kolorektalnog karcinoma u jetrenim sinusoidima (CEA-R CEA receptor, ICAM 1-molekula međucelijske adhezije 1, IL – interleukin, sLE-antigen Sijalil-Luis (Sialyl Lewis); TNF-alfa faktor nekroze tumora, VCAM-1 (molekul vaskularne adhezije 1) (preuzeto od: Paschos KA, et al. WJG. 2014;20:3719–37).

Slika 13 prikazuje ulogu Kupferovih ćelija u zaustavljanju i adheziji ćelija kolorektalnog karcinoma unutar sinusoida tokom njihovog hematogenog dospevanja u jetru. Kupferove ćelije se aktiviraju putem karcinom embrionalnog antigena – CEA (eng. *carcinoembryonic antigen*), oslobađaju više hemokina i stimulišu endotelne ćelije sinusoida da eksprimiraju molekule adhezije, što izaziva zaustavljanje ćelija kolorektalnog karcinoma (35).

## 1.2 Dijagnostičko-terapijske procedure

### 1.2.1 Modaliteti otkrivanja CRLM

Metode snimanja korisne za procenu CRLM uključuju transabdominalni ultrazvuk – US (eng. *ultrasonography*), kompjuterizovanu tomografiju s pojačanim kontrastom – CT (eng. *computed tomography*), magnetnu rezonancu s pojačanim kontrastom – MRI (eng. *magnetic resonance imaging*) i pozitronsku emisionu tomografiju – PET (eng. *positron emission tomography*). Iako se ultrazvučni pregled smatra primitivnim preoperativnim snimanjem trbuha, ultrasonografija je zajedno sa kontrast-pojačanom ultrasonografijom – CEUS (eng. *contrast enhanced ultrasonography*) danas našla široku upotrebu u kliničkoj praksi pri otkrivanju CRLM (45). Prednost CEUS-a je u procenjivanju CRLM u realnom vremenu i ova metoda otkrivanja CRLM ima visku specifičnost pri opisivanju fokalnih lezija jetre. Njeni rezultati su komparabilni sa rezultatima CT i MRI (46). Čoi (Choi) i saradnici su u metaanalizi objavljenj 2018. godine došli do zaključka da pri otkrivanju CRLM, CT kao dijagnostička metoda ima senzitivnost od 82,1%, MRI 93,1%, dok za PET/CT ona iznosi 74,1 odsto. Kada je u pitanju specifičnost ovih dijagnostičkih metoda, najbolje rezultate ima PET/CT – 93,9%, iza nje je MRI sa 87,3%, a na trećem mestu je CT sa specifičnošću od 73,5% (47). MRI, posebno dinatrijum-gadoksetatom pojačan MRI, bolje je senzitivnosti od CT u otkrivanju lezija manjih od 1 cm, pa čak i onih manjih od 5 mm (48). Promene koje se dešavaju u jetri nakon primene neoadjuvantne hemioterapije smanjuju senzitivnost CT i MRI (47). Međutim, dinatrijum-gadoksetatom pojačana MRI i difuzno pojačana MRI u kombinaciji sa kontrast pojačanim F-fluorodeoksiglukozom PET/CT potvrđuje detekciju CRLM koje su nakon primenjene hemioterapije na kontrast pojačanom CT izgledale kao da su nestale (49). Bez obzira na ograničenu senzitivnost kompjuterizovane tomografije u otkrivanju CRLM, ona je ipak adekvatna metoda za procenu resektabilnosti lezija kod velikog



broja bolesnika (50). Nedavno istraživanje Hala (Hall) i saradnika potvrđuju preporuku primene PET/CT u otkrivanju okultnih CRLM (51). Pomoću PET/CT snimanja moguće je otkriti oko 25% ekstrahepatičnih lezija, te se na taj način može izbeći oko 20% operativnih zahvata od kojih bolesnici ne bi imali koristi (52). Iz svega ovoga je jasno da PET/CT značajno doprinosi pravilnom određivanju stadijuma bolesti u slučaju CRLM (52). Izbor najboljeg terapijskog modaliteta, proizašao iz određivanja stadijuma bolesti PET/CT metodom, doprineo je produženju ukupnog preživljavanja bolesnika sa CRLM (53). Iz svega navedenog se može zaključiti da su CT, MRI i PET/CT osnovne metode koje se koriste za procenu resektabilnosti CRLM. CT je najčešći modalitet za početnu dijagnozu CRLM i obično je adekvatan za planiranje lečenja. Određivanje stadijuma bolesti kod bolesnika sa CRLM uključuje CT skeniranja grudnog koša, trbuha i karlice kako bi se procenila raširenost bolesti, jer je većina metastaza, nažalost, klinički tiha. Trenutno, uspostavljeni standard za planiranje operacije jetre jeste CT s pojačanim kontrastom, koji po pravilu omogućava odgovarajuće planiranje resekcije, npr. precizno identifikovanje sekundarnih tumora jetre kao i njihov anatomski odnos prema ekstrahepatičnim i/ili intrahepatičnim vaskularnim i bilijarnim strukturama (50).

Intraoperativna ultrasonografija sa i bez kontrastnog pojačanja predlaže se kao metoda izbora za otkrivanje CRLM koje nisu uočene na rutinskom preoperativnom snimanju. Zanimljivi su rezultati istraživanja Arite (Arita) i saradnika koji su utvrdili da intraoperativna ultrasonografija pojačana kontrastom ima senzitivnost od 99%, pozitivnu prediktivnu vrednost od 98% i tačnost od 97 odsto. Isti ovi parametri za gadolinijum etoksibenzil dietilenetriamin pentasirćetnom kiselinom (*gadolinium ethoxybenzyl diethylenetriamine pentaacetic acid*) pojačani MNI – EOB MNI iznose 81, 99 i 81 odsto. Tako su autori ovim radom dokazali da je ultrasonografija sa kontrastom korisna u resekciji jetre, čak i ako su sprovedena snimanja CT i MNI sa kontrastom (54). Izvođenje intraoperativne ultrasonografije u detekciji CRLM veoma dobija na značaju u eri laparoskopske hirurgije CRLM, kada hirurg nema mogućnost da palpira jetru, i na taj način identifikuje njihovo prisustvo. Novijeg datuma je intraoperativna primena indocijaninskog zelenog fluorescentnog slikanja – ICG (eng. *indocyanine green fluorescence*) za detekciju CRLM. Metoda je primenjiva za detekciju površnih CRLM, smeštenih do dubine 6–8 mm. Njena senzitivnost u detekciji CRLM kreće se od 73 do 92% (55–57), a obuhvata i okultne CRLM, manje od 10 mm. Primena ove metode bila bi od posebnog značaja pri izvođenju hirurgije CRLM minimalno invazivnim metodama, kao što su laparoskopske i robot-asistirane operacije, kada je tehnički nemoguće

palpacijom detektovati njihovo prisustvo. Nedostatak ove metode je nepostojanje standardizacije u pogledu količine datog kontrasta i vremena njegovog ubrizgavanja, kako bi se izbegle sene koje ometaju jasnu vizuelizaciju jetre, kao i mogućnost pojave alergijske reakcije na primenjeno sredstvo (55).

### **1.2.2 Različiti terapijski modaliteti u lečenju CRLM**

CRLM se danas mogu lečiti na više načina, pa su tako Desjang (Dexiang) i saradnici u radu iz 2012. godine prikazali rezultate petogodišnjeg preživljavanja 1613 bolesnika sa CRLM, lečenih različitim terapijskim modalitetima. Najbolji rezultat dala je hirurška resekcija, nakon koje je prosečno preživljavanje iznosilo 49,8 meseci, iza nje je lokoregionalni tretman sa prosečnim preživljavanjem od 28,5 meseci. Na trećem mestu je istovremena primena sistemske hemioterapije i apliciranje hemioterapijskog sredstva direktno u hepaticnu arteriju sa postignutim prosečnim preživljavanjem od 22,8 meseci. Sledi je samostalna primena sistemske hemioterapije sa prosečnim preživljavanjem od 22,2 meseca. Najlošiji rezultat dala je direktna aplikacija hemioterapijskog sredstva u hepaticnu arteriju – 19 meseci. Kada bolesnici uopšte nisu lečeni nijednim terapijskim modalitetom, živeli su u proseku samo 9,6 meseci. Kada pogledamo procentualne rezultate petogodišnjeg preživljavanja nakon primene različitih terapijskih modaliteta, najbolje rezultate opet je dala hirurška resekcija sa postignutih 47 odsto. Iza nje je samostalna primena sistemske hemioterapije sa 19 odsto. Na trećem mestu je aplikacija hemioterapijskog sredstva direktno u hepaticnu arteriju, sa stopom petogodišnjeg preživljavanja od 13 odsto. Primena sistemske hemioterapije uz apliciranje hemioterapijskog sredstva direktno u hepaticnu arteriju dovela je do stope petogodišnjeg preživljavanja od 10 odsto. Na poslednjem mestu među primenjenom terapijom nalazi se lokoregionalni tretman sa stopom petogodišnjeg preživljavanja od svega šest odsto. Bolesnici koji uopšte nisu lečeni nisu preživljavali pet godina, odnosno stopa njihovog petogodišnjeg preživljavanja bila je 0% (58). S vremenom je hirurška tehnika sve više napredovala, pa su i rezultati ukupnog preživljavanja – OS (eng. *overall survival*) nakon resekcije CRLM bili sve bolji. Ako rezultate iz 1988. godine, kada su bolesnici sa resektabilnim CRLM imali nakon hirurške resekcije stopu petogodišnjeg preživljavanja od 33%, uporedimo sa rezultatima Desjanga (Dexiang) i saradnika iz 2012. kada je stopa petogodišnjeg preživljavanja iznosila 47%, a potom sa rezultatima iz 2019. koje su objavili Ičida (Ichida) i

saradnici, kada je ista za resektabilne lezije dostigla 74%, onda je zapravo jasno koliko je napredak hirurške tehnike, anesteziologije i postoperativne nege poboljšao ove rezultate (59). Važno je naglasiti da su rezultati iz 2019. godine na grupi bolesnika koji nisu primali preoperativnu hemioterapiju, koji su imali manje od četiri metastatske promene na jetri i nijedna lezija nije prelazila 5 cm u prečniku, što je zapravo identičan kriterijum koji je primenjivan za resektabilnost metastatskih lezija na jetri do 1988. godine. U istom radu autori su pratili i stopu petogodišnjeg preživljavanja bolesnika sa potencijalno resektabilnim lezijama. Ovi bolesnici su prvo primali neoadjuvantnu hemioterapiju, a potom su operisani. Stopa njihovog petogodišnjeg preživljavanja je iznosila 66,6%, što je dvostruko bolje nego kada je resekcija tek počela da se primenjuje kao kurativna metoda (59).

Važno je napomenuti da se danas uspešno vrši resekcija i multiplih jetrenih metastaza i da se stopa petogodišnjeg preživljavanja ovih bolesnika kreće 48–74% (60, 61). Zanimljivo je to što su ostvareni i zadovoljavajući rezultati kod bolesnika čije su lezije primarno bile neresektabilne, a potom na primenjenu neoadjuvantnu hemioterapiju reagovala daljom progresijom bolesti, što znači da su ovi bolesnici sveukupno imali loš terapijski odgovor na primenjenu neoadjuvantnu hemioterapiju. Viganò (Viganò) i saradnici su u istraživanju iz 2018. godine prikazali kod ovih bolesnika trogodišnje i petogodišnje preživljavanje od 25,8% i 6,25% (62). Ohrabrujući su i rezultati Pulitana (Pulitanò) i saradnika iz 2012, koji su postigli stopu petogodišnjeg preživljavanja od 18% kod bolesnika sa jetrenim metastazama i pozitivnim paraaortalnim i perihepatičnim limfnim čvorovima (63), čime je dokazano da je resekcija jetre delotvorna metoda i u lečenju lokalno uznapredovale bolesti. Kjuo (Kuo) i saradnici su 2015. godine prikazali rezultate petogodišnjeg preživljavanja bolesnika sa centralno lokalizovanim CRLM. Postigli su da 18% bolesnika sa centralno lokalizovanim jetrenim metastazama nakon resekcije živi duže od pet godina (64). Svi ovi rezultati ukazuju na značajan napredak u lečenju bolesnika sa CRLM, te da stanja koja su doskora smatrana nemogućim za lečenje danas zapravo možemo uspešno lečiti. Ono što najviše ohrabruje u lečenju bolesnika sa CRLM jeste podatak da danas postoji sve više studija koje prikazuju rezultate desetogodišnjeg preživljavanja bolesnika sa CRLM (65–70), pa čak i petnaestogodišnjeg (70). To potvrđuje da je savladana očekivana granica i da se stremlji ka boljim rezultatima, ka većoj stopi preživljavanja u dugoročnom periodu. Ali u svim tim terapijskim modalitetima hirurgija i dalje zauzima centralno mesto, i bez obzira na to što se proširio asortiman terapijskih postupaka, hirurška resekcija omogućava najveći postotak izlečenja.

### 1.2.3 Resekcija jetre kao terapijski modalitet lečenja CRLM

Resekcija jetre se za sada smatra jedinim potencijalno kurativnim modalitetom lečenja jetrenih metastaza kolorektalnog karcinoma (71–76). Uspeh terapijskih modaliteta meri se ukupnim preživljavanjem i preživljavanjem bez bolesti – DFS (eng. *disease free survival*) u određenom vremenskom intervalu. Nelečeni bolesnici sa sinhronim CRLM u proseku žive četiri i po meseca (77), dok na ukupnom nivo (sinhrono i metahrono zajedno) bez lečenja, bolesnici sa CRLM nakon dijagnostikovanja istih u proseku žive manje od 10 meseci (58,78).

Istorijski razvoj resekcije jetre započeo je 1899. godine. Zapravo, tada je Kin (Keen) izveo prvu neanatomsku resekciju levog jetrenog lobusa (4). Pola veka kasnije, 1952. godine, Lortat-Žakob (Lortat-Jacob) izveo je prvu resekciju desne polovine jetre (5). Međutim, uloga resekcije jetre kao efektivnog modaliteta lečenja jetrenih metastaza kolorektalnog karcinoma utvrđena je tek 1988. godine, na osnovu podataka iz Registra jetrenih metastaza kolorektalnog karcinoma za Sjedinjene Američke Države, koji je vođen za period od 1948. do 1985. godine. U tom periodu, 859 bolesnika sa CRLM lečeno je resekcijom. Stopa njihovog petogodišnjeg preživljavanja iznosila je 33 odsto. Istovremeno je izvršena i metaanaliza podataka iz raspoložive literature u istom periodu, za bolesnike koji nisu operativno lečeni. Od ukupno 1650 neoperativno lečenih bolesnika, samo njih 12 (0,72%) živelo je duže od pet godina. Od toga, četvoro su imali patohistološki potvrđenu dijagnozu CRLM, dok kod sedmoro dijagnoza CRLM nije potvrđena patohistološkim nalazom. Svih 12 bolesnika je umrlo od posledica CRLM, a da primenjeni hemioterapijski postupak nije značajno uticao na konačni ishod bolesti (79). Istovremeno je praćena i stopa petogodišnjeg preživljavanja bolesnika sa potencijalno resektabilnim lezijama, koji nisu lečeni operativno, ali su lečeni drugim terapijskim modalitetima. Stopa njihovog petogodišnjeg preživljavanja iznosila je 5–10% (79). Ako zbirno pogledamo stope petogodišnjeg preživljavanja navedene u ovom radu, dobijamo 0,72% za nelečene bolesnike, 5–10% za bolesnike sa potencijalno resektabilnim lezijama koji su lečeni drugim terapijskim modalitetima, i 33% za bolesnike sa CRLM lečene hirurškom resekcijom. Na osnovu dobijenih rezultata jasno je da je jedini raspoloživi kurativni tretman za bolesnike sa CRLM u to vreme zapravo bila hirurška resekcija (79). Ali resekcija jetre ima i svoje mane: to je pre svega pojava perioperativnog morbiditeta i mortaliteta. U prvim radovima o resekciji jetre navodi se da je stopa mortaliteta prisutna u rasponu 10–27%, dok je stopa perioperativnog morbiditeta iznosila i do 70 odsto. Agresivniji hirurški pristup CRLM počinje osamdesetih godina prošlog veka, kada su Vilson (Willson) i saradnici 1976. godine i

Atijeh (Attiyeh) i saradnici 1978. godine publikovali radove o rezultatima hirurške resekcije CRLM. Oba autora su imala male serije bolesnika, Vilson 60, od čega 40 sa solitarnim lezijama i 20 sa multiplim, dok je Atijeh imao ukupno 25 bolesnika, i svi su bili sa solitarnim lezijama. Rezultati njihovih istraživanja su pokazali da hirurška resekcija daje značajne rezultate u preživljavanju bolesnika sa solitarnim, periferno lociranim jetrenim metastazama. Oko 40% ovih bolesnika živelo je duže od pet godina, dok je procenat desetogodišnjeg preživljavanja iznosio 20% kod Vilsona i 28% kod Atijeha. U to vreme, bolesnici sa multiplim lezijama imali su daleko lošiju prognozu i nijedan od njih nije preživeo pet godina (80, 81). S vremenom su se rezultati operativnog lečenja jetrenih metastaza kolorektalnog karcinoma poboljšavali. Džarnagin (Jarnagin) sa saradnicima je u radu iz 2002. godine, na uzorku od 1832 bolesnika sa CRLM koji su lečeni resekcijom jetre, ispitivao učestalost perioperativnih komplikacija i stopu perioperativnog mortaliteta. Analizirani su rezultati postignuti u zadnjih 10 godina (1991–2001). U ovom periodu već je došlo da značajnog smanjena perioperativnog morbiditeta i mortaliteta. Ukupni morbiditet je tada iznosio 45%, dok je mortalitet smanjen na 3,1% (82). Njihov zaključak je bio da se u izuzetno kratkom periodu resekcija jetre razvila iz visokorizičnog postupka koji je zahtevao obimne resurse i koji je retko izvođen, u glavnu operaciju sa širokim indikacijama. Iz tog razloga je hirurška resekcija i u ovom periodu smatrana najefektivnijim tretmanom jetrenih metastaza kolorektalnog karcinoma (82). Jin (Yin) i saradnici u radu objavljenom 2015. godine ukazuju na stopu perioperativnog morbiditeta 26–56%, dok je stopa smrtnosti značajno smanjena u poslednjih deset godina – na manje od 5% – u velikim hepatobilijarnim centrima u kojima operacije izvode iskusni hepatobilijarni hirurzi (83).

U pomenutom radu Džarnagin (Jarnagin) i saradnici takođe ukazuju da su broj reseciranih jetrenih segmenata i količina nadoknađene krvi u perioperativnom periodu, koji su zapravo indirektni pokazatelji složenosti izvedenog hirurškog zahvata, dva glavna prediktora perioperativnog morbiditeta i mortaliteta. Smanjenjem ovih dvaju faktora moguće je u većoj meri smanjiti smrtnost operisanih bolesnika (82). Svakako, smanjenju perioperativnog morbiditeta i mortaliteta doprineli su i drugi faktori, kao što su poboljšanje operativne i anesteziološke tehnike, te napredak u postoperativnom lečenju operisanih bolesnika. Povećana učestalost primene parenhim prezervirajućih segmentnih resekcija takođe je dovela do vidnog poboljšanja perioperativnih rezultata. Sve ovo je doprinelo da se indikacije za resekciju jetre značajno prošire. Istovremeno, hirurška resekcija jetre počinje da se kombinuje i sa drugim terapijskim modalitetima. Postignuti

rezultati ukazuju da se složene resekcije jetre mogu izvesti sigurno, pod uslovom da se predvidi ograničena resekcija jetre, dok je kod opsežnih resekcija potreban oprez (82). Kao razloge perioperativnog morbiditeta, Džarnagin (Jarnagin) i saradnici su naveli probleme sa jetrom (27,3%), plućima (25,4%), kardiovaskularnim sistemom (11,6%), genitourinarnim sistemom (10,0%), gastrointestinalnim sistemom (8,07%), infekcijama rane (6,96%), sepsom (2,88%) i krvarenjem (1,33%). U ovom radu se ističe da je smrtnost uglavnom multifaktorijalno uzrokovana, ali se ipak kao najčešći razlog smrti navode: infekcije (42%), insuficijencija jetre (10,9%), insuficijencija jetre udružena sa sepsom (20%), dok je krvarenje bilo razlogom smrti u 3,63% slučajeva (82).

#### **1.2.4 Resekcija jetre kao kurativna metoda u lečenju CRLM**

Nakon postizanja desetogodišnjeg ukupnog preživljavanja bolesnika operisanih zbog CRLM, postepeno se krenulo sa istraživanjem prediktora njihovog kompletnog izlečenja. Rezultati prvih istraživanja u kojima bolesnici imaju najmanje 10 godina praćenja nakon izvršene resekcije jetre prikazuju zapravo kurativni potencijal resekcije, u vreme kada su hemioterapijske opcije bile još uvek ograničene. Rezultati ovih istraživanja pokazuju da je u slučaju CRLM moguće postići kompletno izlečenje kod 20% bolesnika. Faktori koji doprinose lošijoj prognozi operisanih zbog CRLM su pre svega pozitivna resekciona margina, CEA > 200 ng/ml i više od 10 metastatskih promena na jetri. Ovi faktori ne sprečavaju izlečenje, nego, ukoliko su prisutni, smanjuju mogućnost kompletnog izlečenja na manje od 10 odsto. Ukoliko su zajedno prisutni visok klinički skor (prisutna pozitivna resekciona margina, CEA > 200 ng/ml i prisutno više od 10 jetrenih metastaza kolorektalnog karcinoma) i ekstrahepatične metastatske promene, stopa izlečenja se smanjuje na maksimalnih tri i po odsto. Ovi rezultati potvrđuju da je za postizanje kurativnog efekta resekcije u bolesnika sa CRLM jako bitan njihov adekvatan odabir. Kada identifikujemo bolesnike sa povećanim rizikom, važno je iskoristiti sve mogućnosti primenjene hemioterapije kako bismo za operativni zahvat dobili što bolje pripremljene bolesnike. Na taj način bismo osigurali i bolje preživljavanje, a u završnici i veću stopu izlečenja. Vrlo bitna korelacija sa radiografskim markerima, molekularnim podacima i novim faktorima povezanim sa biologijom tumora može značajno doprineti boljoj selekciji bolesnika za operativno lečenje (77). Čak i u slučajevima kada su metastatske promene po radiološkoj proceni kompletno odreagovale na

primenjenu hemioterapiju, nužno je ukloniti tumorsku radiološki „nevidljivu promenu” jer se tu nalazi žarište vijabilnih ćelija čak u 80% slučajeva (84, 85). Zapravo, dokazano je da se kompletan nestanak tumora dešava samo u 8% slučajeva radiološki „nestale metastaze”. Prilikom laparotomije, lokalna rezidualna bolest se na mestu radiološki „nestalih metastaza” mikroskopski i dalje nalazi u 11–80% slučajeva, što naglašava uticaj modaliteta snimanja koji se koriste. Kada radiološki procenjena „nestala metastaza” nije hirurški resecirana, to rezultira lokalnim recidivom od 19–74%, uglavnom unutar dve godine. Očito, ove studije izrazito zavise od kvaliteta korištenih modaliteta snimanja. U većini studija je korišten CT kao modalitet izbora, dok su MRI i PET korišteni samo u selektivnim serijama. Sve u svemu, fenomen nestalih metastaza u jetri deluje kao radiološka, ali ne i kao stvarna biološka pojava, jer su stope makroskopske i mikroskopske rezidualne bolesti visoke, kao i stope lokalnog recidiva. Stoga nestale metastaze još uvek zahtevaju agresivan hirurški pristup, a standardna procena odgovora na primenjenu terapiju obavezno bi trebalo da obuhvata pregled kompjuterizovanom tomografijom i magnetnom rezonancom (77, 86). Interesantni su rezultati istraživanja Viganoa (Viganò) i saradnika iz 2018. godine. Oni su pratili efekte različitih terapijskih modaliteta u lečenju relapsa CRLM na jetri i uvek za postizanje kurativnog efekta primenjivali hiruršku resekciju. Tako je u lečenju prvog relapsa hirurška resekcija bila primenjena kod 46,5% bolesnika, drugog relapsa – 41,7%, a u slučaju trećeg relapsa – 46,7 odsto. Značaj hirurgije u lečenju relapsa jetrenih metastaza kolorektalnog karcinoma opada kod četvrtog relapsa, jer je tu hirurška resekcija primenjena kod dvostruko manjeg broja slučajeva (23,1%). Radiofrekventna ablacija je pri lečenju prvog relapsa primenjena kod 17,8% bolesnika, drugog relapsa – 13,9%, trećeg relapsa – 13,3%, dok u lečenju četvrtog relapsa nije uopšte primenjivana. Radijaciona terapija tela vrlo je retko primenjivana u lečenju prva tri relapsa: 4% – prvi, 2,8% – drugi i 13,3% – treći relaps. Ali, njena primena doživljava nagli skok kod lečenja četvrtog relapsa, kada je primenjena u 46,2% slučajeva (87). Ovim rezultatima potvrđena je uloga hirurške resekcije i pri tretmanu relapsa CRLM. Zapravo, sve do pojave četvrtog relapsa hirurška resekcija je dominantna tehnika lečenja jetrenih metastaza kolorektalnog karcinoma (87).

### **1.2.5 Indikacije za resekciju jetre**

Nakon što se postavi dijagnoza jetrenih metastaza kolorektalnog karcinoma, pristupa se proceni njihove resektabilnosti. Prve kriterijume za definisanje resektabilne CRLM predložio je Ekberg

(Ekberg) sa saradnicima, 1986. godine. Ovi kriterijumi su uključivali manje od četiri intrahepatične metastatske lezije, unilobularnu lokaciju lezija, odsustvo ekstrahepatične metastatske bolesti, bolest bez vaskularne invazije i mogućnost postizanja resekcione margine od jednog centimetra. Preostali deo jetre nakon operacije je morao biti veći od 20% prvobitnog jetrenog volumena (88). Unapređenje hirurške tehnike, mogućnost trodimenzionalnog snimanja jetre, uvođenje embolizacije portalne vene, ligiranje portalne vene u pripremi za postupnu hepatektomiju, doprineli su tome da se indikacije za resekciju jetre sa metastatskim lezijama postepeno prošire. Van Dam (van Dam) i saradnici su 2014. godine uveli epohalno proširenje kriterijuma resektabilnosti CRLM. Njihovi kriterijumi resektabilnosti CRLM uključuju bolesnike sa četiri i više metastaza, koje mogu biti prisutne u jednom ili oba jetrena režnja, bolesnike sa centralno položenim metastazama u jetri, kao i prisutnim resektabilnim ekstrahepatičnim metastazama (89).

Danas, resektabilnost CRLM uključuje negativnu resekcionu marginu (resekciona margina od 1 mm), uz očuvanje najmanje dva susedna segmenta jetre, koji imaju očuvanu arterijsku i vensku cirkulaciju, kao i bilijarnu drenažu. Preostalo tkivo jetre ne sme biti manje od 20% prvobitnog volumena jetre, kada je u pitanju normalan jetreni parenhim, i ne manje od 30% prvobitnog volumena u slučaju kada je jetra toksično izmenjena usled preoperativne primene hemioterapijskih agenasa. Ukoliko je preostalog jetrenog tkiva manje od 20%, povećava se rizik od ozbiljnih postoperativnih komplikacija, do 47%, insuficijencije jetre do 20%, a mortaliteta do 13% (90). Broj lezija nije ograničen, kao ni distribucija jetrenih metastaza. U slučaju vaskularne invazije, ukoliko se vena može resecirati ili rekonstruisati, lezija se smatra resektabilnom (50). U trenutku postavljanja dijagnoze, resektabilnim se smatra samo 15–20% metastatskih lezija kolorektalnog karcinoma (50, 91, 92).

Vrlo je važno precizno predvideti volumen preostalog jetrenog parenhima, i to možemo uraditi kompjuterizovanom tomografijom, magnetnom rezonancom ili pozitronskom emisionom tomografijom u preoperativnoj pripremi bolesnika (93). U odnosu na resektabilnost CRLM možemo podeliti u tri grupe. Prvu grupu predstavljaju lezije koje su u vreme dijagnostikovanja jasno resektabilne i nazivamo ih resektabilnim lezijama. Ovakvih lezija ima između 15 i 20 odsto. Drugu grupu predstavljaju lezije koje su u vreme dijagnostikovanja neresektabilne, ali se menjaju u resektabilne nakon primene hemioterapije, poznatije kao konverzionu hemioterapiju, te ovu grupu lezija nazivamo potencijalno resektabilnim. Treću grupu predstavljaju lezije koje su u vreme



dijagnostikovanja neresektabilne i imaju tendenciju da to i ostanu i nakon primene hemioterapije (94). Ovu klasifikaciju CRLM predložila je Evropska grupa za tretman jetrenih metastaza kolorektalnog karcinoma – ECMTG (eng. European Colorectal Metastases Treatment Group), tako da je M u TNM klasifikaciji podeljeno u podgrupe. Tako da imamo M0 – kada nema metastaza, M1a – primarno resektabilne metastaze na jetri, M1b – potencijalno resektabilne metastaze na jetri i M1c – metastaze na jetri za koje postoji mala verovatnoća da će ikada postati resektabilne. Za bolesnike sa M1a i M1b postoji velika verovatnoća da se izleče nakon primene hirurške resekcije. Za bolesnike iz M1c grupe, takođe, nije isključena mogućnost izlečenja nakon hirurške resekcije (94). Prisustvo ekstrahepatičnih metastaza (pozitivni limfni čvorovi u ulaznom polju jetre, plućima, jajniku) ili metastaze u nadbubrežnim žlezdama nisu kontraindikacija za izvođenje hirurškog tretmana (95). Resektabilne lezije mogu biti hirurški uklonjene odmah nakon postavljanja dijagnoze. Potencijalna resektabilnost bazirana je na nekoliko principa: anatomskom (lokalizacija i veličina tumora, veličina ili, bolje rečeno, zapremina rezidualnog jetrenog parenhima nakon hirurgije jetre), prisustvu udaljenih metastaza i specifičnim faktorima, direktno povezanim sa fiziologijom bolesnika. Evaluacija jasno neresektabilnih tumora radi se u slučaju difuznih jetrenih metastaza, ekstrahepatičnog prisustva bolesti ili zahvaćenosti metastatskim promenama celijačnih limfnih čvorova. Obe grupe ovih bolesnika (potencijalno resektabilni i primarno neresektabilni) danas su kandidati za neoadjuvantnu hemioterapiju (96). Potencijalno resektabilne lezije dele se u dve podgrupe. Prvu podgrupu predstavljaju bolesnici sa potvrđenim metastatskim lezijama na jetri, dok drugu čine bolesnici sa potvrđenim ekstrahepatičnim lezijama, kod kojih jetrene metastaze još nisu dokazane (97, 98). U slučaju neresektabilnih lezija na jetri, prvo se predlaže neoadjuvantna hemioterapija, kako bi se tumorske promene smanjile na dimenzije koje će omogućiti njihovu bezbednu resekciju. Dobar terapijski odgovor na primenjena hemioterapijska sredstva ne sme biti razlog za odlaganje ili izbegavanje hirurške intervencije (99). Oban (Aubin) i saradnici ispitivali su kako lekari različitih specijalnosti procenjuju ukupnu resektabilnost CRLM. Njihovi rezultati pokazuju da hepatobilijarni hirurzi smatraju da je oko 92% CRLM resektabilno, dok svi ostali lekari smatraju da je resektabilno oko 57% metastatskih promena. Interesantno je to što onkološki hirurzi koji se ne bave hirurgijom jetre procenjuju da je samo 33% promena resektabilno (100). Prvobitno je smatrano da je starija životna dob zapravo kontraindikacija za izvođenje resekcije jetre uzrokovane CRLM. Međutim, Fong (Fong) i saradnici objavili su 1995. godine rad u kome su prikazali da se resekcija jetre može bezbedno izvesti i u

osmoj deceniji i da starija životna dob zapravo ne utiče na stopu perioperativnog morbiditeta i mortaliteta (101). Članovi japanskog Udruženja za kancer kolona i rektuma sastavili su 2010. godine listu od pet stanja koja su indikacija za resekciju CRLM. To su: stanje kada je bolesnik sposoban da podnese hiruršku intervenciju, kada je primarni tumor već pod kontrolom ili će biti pod kontrolom, kada je metastazu na jetri moguće kompletno ukloniti, kada nema ekstrahepatičnih metastaza ili su one, ako ih ima, pod kontrolom, i kada se proceni da će nakon resekcije jetre preostati dovoljno jetrenog parenhima za njenu buduću funkciju (102). Poslednjih godina, sve je veći broj procedura koje pomažu da se poboljša stopa hirurške resekcije. Kako se razvija sigurnost hirurške resekcije i povećava stopa povoljnih dugoročnih ishoda, povećavaju se i indikacije za hiruršku resekciju (8).

### **1.2.6 Vrste resekcije jetre**

Resekcije jetre mogu se podeliti u dve velike grupe. Prvu grupu predstavljaju anatomske resekcije kojima se uklanja jedan ili više jetrenih segmenata. Drugu grupu predstavljaju atipične ili klinaste resekcije, kojima se uklanja metastatska promena kolorektalnog karcinoma i deo zdravog jetrenog parenhima koji ga okružuje. Resekcije kojima se uklanjaju dva ili više kontinuiranih segmenata definisane su kao velike resekcije jetre. Najčešće se izvode četiri tipa velikih resekcija jetre: leva lateralna lobektomija ili proširena leva hepatektomija, leva hepatektomija, desna hepatektomija i proširena desna hepatektomija (103).

Postoji mogućnost izvođenja i drugih vrsta anatomske resekcije, kao što su središnja hepatektomija koja obuhvata segmente IV, V i VIII, kao i bisegmentomije (V–VI, VII–VIII, VI–VII) (103). Ono o čemu se mora voditi računa jeste da nakon resekcije jetre ostane dovoljno jetrenog parenhima za buduću funkciju jetre. U tom smislu je potrebno orijentaciono poznavati zapreminu pojedinih jetrenih segmenata. Prosečna zapremina cele jetre je 1138 +/- 208,8 ml. Leva polovina jetre je prosečne zapremine od 377 +/- 81,6 ml, dok je zapremina desne polovine jetre znatno veća i iznosi oko 717 +/- 144,4 ml. Posmatrano procentualno, leva polovina jetre zauzima oko 33,3 +/- 4,7%, a desna polovina 63,0 +/- 5,1 odsto.

**Tabela 1.** Nomenklatura anatomske resekcije jetre (24).

Nomenklatura anatomske resekcije jetre	Resecirani segmenti
Leva lateralna sekcionektomija	II i III
Leva medijalna sekcionektomija	IV
Desna prednja sekcionektomija	V i VIII
Desna zadnja sekcionektomija	VI i VII
Leva hepatektomija	II, III i IV
Desna hepatektomija	V, VI, VII i VIII
Proširena leva hepatektomija	II, III, IV, V i VIII
Proširena desna hepatektomija	IV, V, VI, VII i VIII

**Tabela 2.** Zapremina jetrenih segmenata izražena u ml (21).

Segment jetre	Zapremina
I segment	89,3 +/- 46,5 ml
II segment	94,1 +/- 35,0 ml
III segment	112,6 +/- 38,8 ml
IV segment	128,6 +/- 37,7ml
V segment	130,2 +/- 53,1 ml
VI segment	137,9 +/- 63,7 ml
VII segment	14,6 +/- 5,6%
VIII segment	23,8 +/- 5,6%

### 1.2.7 Obezbeđivanje dovoljno preostalog jetrenog parenhima

Ukoliko se preoperativno proceni da preostali deo jetre neće biti dovoljan za njeno normalno funkcionisanje, sprovodi se embolizacija portne vene – PVE (eng. *portal vein embolisation*), kao minimalno invazivna metoda. Međutim, kod bolesnika koji su podvrgnuti hepatektomiji u dve faze, ligiranje portne vene – PVL (eng. *portal vein ligation*) idealna je opcija, jer se može izvoditi intraoperativno, a dobijaju se rezultati slični PVE (50). Kako bi se prevladao dug period čekanja za regeneraciju jetrenog ostatka nakon PVE/PVL, kreiran je novi koncept resekcije jetre pod

nazivom: udružena podela jetre i ligiranje portalne vene za etapnu hepatektomiju – ALPPS (eng. *associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy*), koji omogućava brzi rast jetre, a prvi put je opisan 2012. godine (104). Ovaj postupak uglavnom uključuje dve faze. U prvoj fazi se desna portalna vena ligira uz istovremeno deljenje jetrenog parenhima, obično duž falciformnog ligamenta ili Kantlijeve linije (eng. *Cantlie's line*) i resekcijom metastaza iz preostalog jetrenog parenhima. Druga faza uključuje uklanjanje uzorka posle nekoliko dana, a nakon što se postigne dovoljna veličina budućeg preostalog dela jetre – FLR (eng. *future liver remnant*). Prosečno vreme između dveju etapa ALPPS obično iznosi 8–11 dana, što je znatno kraće nego kod drugih metoda (104–106). Sandstrom (Sandström) i saradnici su 2018. godine objavili rezultate multicentričnog randomiziranog kontrolisanog ispitivanja stope postignute resekcije jetre nakon ALPPS-a i dvoetape hepatektomije. Stopa postignute resekcije kod ALPPS postupka bila je 92%, a kod dvoetape hepatektomije 57 odsto. U pogledu učestalosti perioperativnih komplikacija nije bilo razlike između ovih dveju metoda (43% naspram 43%), stopa devedesetodnevne smrtnosti iznosila je 8,3 : 6,1%, dok je stopa postignute negativne resekcione margine bila 77% naspram 57% u korist ALPPS metode (105). Rati (Ratti) i saradnici došli su do drugačijih rezultata. Oni smatraju da ALPPS metoda nije ništa bolja od dvoetape hepatektomije, čak da su u ALPPS grupi komplikacije daleko češće (106). Olthof (Olthof) i saradnici su došli do rezultata da ALPPS daje rezultate slične onima koje daje palijativni tretman (107). Moris (Moris) i saradnici, u metaanalizi koju su objavili 2018, tvrde da je stopa postoperativnog morbiditeta i mortaliteta znatno veća kod ALPPS postupka (108). Na kraju je ipak izveden zaključak da se ALPPS metoda može koristiti kao alternativni postupak za bolesnike nakon neuspele PVE ili dvostepene hepatektomije i da je to veoma delotvoran postupak kod bolesnika kod kojih se nije uspelo postići da se sačuva više od 30% jetre (105). Ova procedura može pomoći da neresektabilne promene postanu resektabilne. Pošto KRAS mutacija deluje kao loš prognostički faktor, konačna ocena je da su za postizanje dobrih rezultata ključni odgovarajući odabir bolesnika i odgovarajuće preoperativno savetovanje o rizicima i prednostima ovog postupka (50).

### **1.2.8 Hirurški pristup resekciji jetre**

Prve resekcije jetre izvođene su otvorenim pristupom, koji se uspešno i danas primenjuje. Međutim, unazad dvadesetak godina došlo je do progresivnog razvoja laparoskopske hirurgije,

koja je našla svoje mesto i pri resekciji jetre. Uprkos početnom skepticizmu, poboljšani hirurški rezultati doprineli su da se laparoskopski pristup uvrsti u hiruršku praksu, te da se sve češće izvodi, kao i da se na ovaj način vrše sve složeniji hirurški zahvati. Sve je više radova koji potvrđuju izvodljivost, sigurnost i prednosti laparoskopske metode u odnosu na otvoreni pristup. Trenutno, lezije smeštene u anterolateralnim segmentima i leva lateralna hepatektomija izvode se laparoskopskim pristupom, sistematski, u specijalizovanim hepatobilijarnim centrima. Resekcije lezija smeštenih na posterosuperiornim segmentima, kao i velike resekcije jetre, laparoskopski su izvodljivi, ali tehnički zahtevni postupci te su rezervisani samo za iskusne hirurge. Laparoskopska resekcija jetre pokazala se sigurnom za maligne lezije i daje neke kratkoročne prednosti u odnosu na otvorenu resekciju. Onkološki rezultati, kao i stanje resekcionih margine, nisu ništa lošiji od rezultata ostvarenih otvorenim pristupom. Kontinuirano hirurško usavršavanje, kao i nove tehnologije, trebalo bi da povećaju primenu laparoskopskih operacija jetre (109). Pristup tumorima jetre smatra se složenim, jer uključuje faktore povezane sa kliničkim stanjem bolesnika, funkcijom jetre, te stadijumom i karakteristikama maligne bolesti. Neki tumori rastu u jetri bez ugrožavanja njene funkcije, dok drugi dovode do opstrukcije žučnih puteva, uz koju mogu postojati i bolesti jetre, poput steatoze, fibroze ili ciroze. Svaki od ovih faktora može uticati na rezultate operacije, pa se zato mora posvetiti pažnja svim ovim aspektima kako bi se postigli zadovoljavajući rezultati. Laparoskopski pristup je korisniji u poređenju sa otvorenom tehnikom, uprkos preprekama i nepoverenju koje još uvek postoji. Prednosti laparoskopije su kraći boravak bolesnika u bolnici i manja učestalost komplikacija. Postoperativne komplikacije su značajno ređe kod bolesnika koji su operisani laparoskopskom metodom (11–19% naspram 31% kod operisanih otvorenim pristupom). Postoperativni boravak u bolnici laparoskopski operisanih bolesnika značajno je kraći od boravka bolesnika operisanih otvorenim pristupom (53 naspram 96 sati). Važno je istaći da između ova dva pristupa nema značajne razlike ni u intraoperativnim gubicima krvi, kao ni u vremenu trajanja operacije. Nema razlike ni u postignutoj resekcionoj margini (110), što je zapravo glavni cilj operativnog lečenja. Interesantni su rezultati istraživanja kojima se pokušalo utvrditi da li postoji razlika u ranom postoperativnom morbiditetu i mortalitetu bolesnika podvrgnutih ovoj vrsti operacija u pogledu životne dobi, s obzirom na to da se uvek kao faktor rizika za izvođenje operativnog zahvata navodi životna dob bolesnika. Rezultati pokazuju da životna dob bolesnika nema značajnijeg uticaja na rani postoperativni morbiditet i mortalitet (111), i da sam operativni zahvat podjednako dobro podnose i mlađi od 55, kao i stariji od 75 godina (111). Međutim,

bolesnici operisani laparoskopskim pristupom mogu ranije krenuti sa primenom adjuvantne hemioterapije (112), što je prednost u smislu prevencije relapsa bolesti (112). Stopa recidiva malignih tumora smanjena je pri izvođenju zatvorenog hirurškog zahvata. U novije vreme počinju da se primenjuju i robot-asistirane operacije. Prikazani su slučajevi bolesnika operisanih na ovaj način, te se tako potvrđuje značaj uvođenja ove metode u hirurgiji CRLM. Međutim, primena robotskih operacija pomoću Da Vinči sistema izvodljiva je samo u rukama dobro obučanih hirurga. Ona predstavlja sigurnu metodu lečenja i ima potencijal za postizanje dobrih kratkoročnih i dugoročnih onkoloških rezultata, čak i pri simultanim operacijama. Kada se upoređuju laparoskopske i robotske tehnike, jasno je da robotska pomoć može savladati mnoga ograničenja koja postoje pri laparoskopskim operacijama. Međutim, zbog visokih troškova i potrebnih dodatnih učenja u savlađivanju tehnike rada, robotska hepatektomija se u svetu još uvek nije proširila. Još uvek nije jasno da li je robotska pomoć prednost u odnosu na laparoskopiju, budući da su boravak u bolnici, postoperativni morbiditet i procenjeni gubitak krvi slični (109). Sve ovo bi u narednom periodu trebalo potvrditi ispitivanjem na većem broju bolesnika (112).

### **1.2.9 Vreme izvođenja resekcije jetre**

Resekcija jetre može se izvesti kao simultana za sinhronu metastazu, ili se operacija može izvoditi u etapama (113). Simultana resekcija se pokazala sigurna kao i etapna, čak i u slučajevima izvođenja kompleksnih operacija (114), kao što je postojanje duplog kolorektalnog karcinoma (115). Vremenski raspored operacija ne utiče negativno na ukupno preživljavanje ili preživljavanje bez bolesti (116). Prema smernicama iz 2015. godine, bolesnicima sa resektabilnim sinhronim CRLM koji nemaju nikakvih subjektivnih smetnji prvo se predlaže resekcija metastatskih promena na jetri, tzv. „obrnuti pristup” (99). Resekcija jetre može se izvesti kao neanatomska – parenhim prezervirajuća, ili kao anatomska. Neanatomska hepatektomija sa uskom marginom indikovana je i optimalan je tretman koji uključuje funkcionalnu prezervaciju što je moguće većeg ostatka jetrenog parenhima (78,117). Anatomska resekcija jetre ne donosi prognostičku korist, čak je inferiorna u pogledu trajanja operacije, kao i po učestalosti postoperativnog morbiditeta i mortaliteta (118).

### 1.2.10 Perioperativni morbiditet i mortalitet

Resekcija jetre daje najbolje dugoročne rezultate, međutim, ona predstavlja agresivan pristup bolesniku, te stoga postoji mogućnost perioperativnog morbiditeta i mortaliteta. Postoperativni mortalitet danas varira od 0 do 5% (103). Alar (Allard) i saradnici su 2017. godine na 529 bolesnika pratili uticaj broja jetrenih metastaza na intraoperativni mortalitet i došli do rezultata da u slučaju prisutne 1–3 metastatske promene perioperativni mortalitet iznosi 2,1%, ako je prisutno 4–9 metastatskih lezija u toku prvih 90 postoperativnih dana umire oko 3,4% operisanih bolesnika, a ukoliko je broj reseciranih metastatskih promena veći od 10, stopa perioperativnog mortaliteta je signifikantno veća i iznosi 4,8% (119). Ovim radom je zapravo dokazano da je broj metastatskih lezija vrlo značajan prognostički faktor u pogledu ranog postoperativnog preživljavanja operisanih bolesnika. Postoperativni mortalitet veoma zavisi i od perioperativnih gubitaka krvi, preoperativne funkcije jetre, kao i samog obima resekcije jetre (120). Što su gubici krvi u toku samog hirurškog zahvata veći, to je i veća verovatnoća da u postoperativnom periodu dođe do letalnog ishoda. Za uspeh same hirurške intervencije vrlo je bitna adekvatna preoperativna procena funkcije jetre, jer samo na taj način možemo smanjiti učestalost smrtnih ishoda. Ekstenzivnost samog hirurškog zahvata takođe je važan prognostički faktor, ali usko povezan sa prethodna dva. Ako je operacija bila ekstenzivnija, veća je verovatnoća ozbiljnijeg krvarenja, kao i verovatnoća da će preostali deo jetrenog parenhima biti manji, te postoji bojazan od jetrene insuficijencije. Kada je u pitanju postoperativni morbiditet, njegova učestalost danas varira 11–19% kod laparoskopskih operacija (120), do 28% kod otvorenog pristupa (11). Sve postoperativne komplikacije dele se na velike ili ozbiljne, čija učestalost se kreće oko 4–16% (11, 121), i male postoperativne komplikacije čija se učestalost kreće od 8,7% do 28% (11, 121). Alar (Allard) i saradnici pratili su prisustvo ozbiljnih postoperativnih komplikacija nakon resekcije različitog broja jetrenih metastaza. Njihovi rezultati pokazuju da nema signifikantne razlike u javljanju teških postoperativnih komplikacija kod bolesnika sa tri metastaze, sa 4–9 metastaza i sa 10 i više metastaza (119). Tranšar (Tranchart) i saradnici pratili su postoperativni mortalitet i morbiditet kod bolesnika sa negativnom i pozitivnom resekcionom marginom. Nisu potvrdili postojanje signifikantne razlike u učestalosti postoperativnog morbiditeta između ovih dveju grupa bolesnika (122). Najčešće komplikacije koje se javljaju u postoperativnom periodu su: insuficijencija jetre, krvarenje, pojava subfreničnog apscesa, bilijarne fistule, suralni flebitis i pleuropneumonija (71, 120). Manja učestalost ukupnih postoperativnih komplikacija (11–19%) primećena je kod bolesnika koji su operisani

laparoskopski (120), čime se dokazuje prednost laparoskopskog pristupa kao minimalno invazivne tehnike, ali tu moramo uzeti u obzir i drugi faktor, a to je odabir bolesnika pogodnih za laparoskopski pristup. Vrlo je važno istaći da su u radovima iz 1985. godine Ogast (August) i saradnici izneli podatak o učestalosti ozbiljnih postoperativnih komplikacija od 27% (123). Na ovaj način se potvrđuje da je hirurška tehnika s vremenom znatno uznapredovala i da je zbog toga učestalost ozbiljnih postoperativnih komplikacija dvostruko manja, što svakako ima prognostički značaj.

### **1.3 Prognostički parametri za bolesnike sa CRLM**

#### **1.3.1 Resekciona margina**

Pod resekcijom marginom – RM (eng. *resection margin*) jetrenih metastaza kolorektalnog adenokarcinoma smatra se pojas netumorskog tkiva, odnosno pojas normalnog jetrenog parenhima koji se nalazi oko hirurški uklonjene metastatske promene. Resekcija predstavlja hirurški pokušaj uklanjanja malignog tumora tako da se nijedan njegov deo ne proteže preko rubova uklonjene tumorske promene, niti da malignih ćelija ima u preostalom tkivu jetre. Stanje i veličinu resekcione margine određuju dva lekara, nezavisno jedan od drugog – patolog i hirurg. Resekciona margina može biti ocenjena kao R0, R1 i R2. R0 resekciona margina označava da malignih ćelija nema ni makroskopski, ni mikroskopski na resekcionoj površini. R1 ocena znači da su maligne ćelije mikroskopski prisutne na resekcionoj površini, ali ih golim okom ne vidimo. R2 stanje resekcione margine označava situaciju u kojoj su maligne ćelije i mikroskopski i makroskopski prisutne na resekcionoj površini. Cilj hirurškog lečenja je postizanje R0 resekcione margine ili negativne resekcione margine. Da bi se to postiglo treba ukloniti čitavu metastatsku promenu, oko nje naizgled zdravo jetreno tkivo u kome se nalaze mikrometastaze, te pojas potpuno zdravog jetrenog parenhima, koji nazivamo slobodni rub (124). Stavovi o neophodnoj širini slobodnog ruba za postizanje kurativnog efekta s vremenom su se menjali. Tako je osamdesetih godina prošlog veka smatrano da je slobodni rub veličine 1 cm obavezan, te da je to zlatni standard koga se treba pridržavati, i ako to nije moguće postići izvođenje operacije bilo je kontraindikovano (7, 123, 125). Zanimljivo je da je u to vreme indikacija za hirurškom resekcijom jetrenih metastaza kolorektalnog adenokarcinoma postojala samo u slučaju kada su bile prisutne maksimalno tri metastaze (7). S



vremenom su se indikacije menjale, pa se počelo sa izvođenjem operacije i kod većeg broja metastatskih promena, što je nametnulo novo pitanje: može li slobodni rub biti manji, a bezbedan, kako bi se sačuvalo što više preostalog zdravog parenhima za buduću funkciju jetre? Jedan od razloga je i taj što se kod 50–60% bolesnika, nakon primarne operacije jetrenih metastaza kolorektalnog adenokarcinoma, javlja relaps bolesti na jetri, pa postoji potreba za ponovljenim operacijama (126, 127). Da bi se o ponovljenim operacijama metastaza na jetri uopšte razmišljalo, mora postojati dovoljno preostalog zdravog jetrenog parenhima nakon prethodnih operacija. Iz tog razloga su počele da se izvode poštednije operacije. Kokudo (Kokudo) i saradnici su 2002. godine slobodni rub sa početnih 10 mm smanjili na 5 mm (128). Do sličnih rezultata su 2008. godine došli Nuco (Nuzzo) i saradnici, koji su u radu na 185 bolesnika tvrdili da je resekciona margina manja od 5 mm povezana sa većom stopom relapsa bolesti, kao i manjom stopom ukupnog preživljavanja i DFS-a (129). Međutim, Tsim (Tsim) i saradnici su 2011, istraživanjem koje su sproveli na bolesnicima sa bilobarno prisutnim jetrenim metastazama i sa slobodnim rubom od 5 mm, dobili rezultate ukupnog preživljavanja koji su identični onim kod bolesnika sa slobodnim rubom od 10 mm (130). Konopke (Konopke) i saradnici su 2008. godine u multicentričnom istraživanju na 333 bolesnika dokazali da resekcija može biti bezbedno učinjena i u slučaju kada je tumor bliže od 1 cm u odnosu na neresektabilne strukture. Njihovi rezultati pokazuju da je stopa preživljavanja bolesnika sa slobodnim rubom od 3 mm zapravo identična rezultatima preživljavanja nakon resekcije sa slobodnim rubom dimenzija 10 mm (131). De Has (de Haas) i saradnici započinju jednu novu eru slobodnog ruba od 1 mm, koji obezbeđuje kurativni efekat (132). Nakon ovog istraživanja većina autora se složila sa konstatacijom, a to svojim rezultatima i potvrdila, da je slobodni rub od 1 mm sasvim dovoljan za postizanje kurativnog efekta. Slede radovi Kadana (Qadan) i saradnika koji su analizirali rezultate preživljavanja bolesnika sa slobodnim rubom od 1 mm i submilimetarskog nivoa. Analizirali su stopu preživljavanja kod bolesnika sa slobodnim rubom veličine 0, zatim 0,1–0,9 i 1 mm. Došli su do rezultata da bolesnici sa slobodnim rubom od 0 i 0,1–0,9 mm imaju gotovo identičnu prognozu, dok bolesnici sa slobodnim rubom od 1 mm imaju prognozu veoma sličnu bolesnicima sa slobodnim rubom od 1 cm. Ovim radom je zapravo potvrđeno da slobodnim rubom od 0 mm, kao i onim submilimetarskog nivoa, hirurškom resekcijom ne možemo postići kurativni efekat (133). Kjuo (Kuo) i saradnici su 2015. godine izveli istraživanje na uzorku od 159 bolesnika sa centralno postavljenim jetrenim metastazama. Njihovi rezultati ukazuju da je u ovom slučaju za postizanje negativne resekcione margine i dalje

neophodan slobodan rub od 10 mm (64). Zanimljivi su rezultati Viganoa (Viganò) i saradnika koji se odnose na resekciju malignih promena u jetrenom parenhimu u blizini velikih krvnih sudova, ali ne infiltriraju sam zid krvnog suda, već samo dopiru do njega. U ovakvim slučajevima, iako je slobodni rub 0 mm, resekciona margina se označava kao negativna – R0, jer je tehnički nemoguće ukloniti još 1 mm jetrenog parenhima, a da pri tome ne presečemo krvni sud čiji zid nije infiltriran malignim ćelijama. Prognoza kod ovih bolesnika identična je prognozi za bolesnike sa R0 parenhimskom marginom (134). Iz svega navedenog jasno se može zaključiti da je za postizanje kurativnog efekta hirurškom resekcijom neophodan minimalni slobodni rub od 1 mm, i da se on zapravo danas smatra negativnom resekcionom marginom. Međutim, u novije vreme kreće se sa intenzivnom primenom hemioterapijskih sredstava. Veoma dobri rezultati postižu se u pogledu ukupnog preživljavanja bolesnika sa pozitivnom resekcionom marginom, odnosno kod bolesnika čiji je slobodni rub 0 mm. Primenom postoperativne adjuvantne hemioterapije kod ovih bolesnika su rezultati u pogledu ukupnog preživljavanja i DFS slični kao kod onih sa R0 resekcionom marginom. Ovim radovima se zapravo potvrđuje da i u slučaju R1 resekcione margine možemo postići odgovarajući kurativni efekat (135, 136). Važan cilj u budućnosti jeste postići jedinstven stav hirurga o tome šta je to negativna resekciona margina (137).

Prilikom izvođenja kurativnih operacija na jetri, negativna resekciona margina se postiže kod oko 68,9–78,3% operisanih, pozitivna resekciona margina kod 21,7–31,1% (117, 124, 138), dok preostalih 7,2% predstavljaju bolesnici kod kojih je postignuta pozitivna resekciona margina koja je potvrđena na *ex tempore* patohistološkom nalazu, a onda u toku istog operativnog zahvata urađena doresekcija u negativnu resekcionu marginu, tako da je i kod ove grupe bolesnika u završnici postignuta negativna resekciona margina (139).

Nešto veću učestalost RM+ prikazali su Tsim (Tsim) i sar. i ona je iznosila 42,4% kod bolesnika sa bilobarnim metastazama (130). Di Karlo (Di Carlo) i sar. zabeležili su još veću zastupljenost RM+ od 43,7 odsto. I u ovom slučaju se radilo o bilobarnim jetrenim metastazama (138). Najveću stopu RM+ imali su Kjuo (Kuo) i saradnici, koji su na seriji od 159 bolesnika sa centralno lociranim jetrenim metastazama, RM+ imali kod 80,5% bolesnika, međutim, oni su negativnom resekcionom marginom smatrali rub širine 10 mm i više (64).

Bolje rezultate su prikazali Montalti (Montalti) i saradnici koji su uspeali da postignu negativnu resekcionu marginu kod 87,7% operisanih bolesnika, primenjujući parenhim-prezervirajuću tehniku, čime su potvrdili da se i kod štedljivih operacija zapravo može postići kurativni efekat

(74). Pulitano (Pulitano) i saradnici postigli su značajan procenat negativne resekcione margine (77,2%) kod bolesnika sa ekstrahepatično prisutnom bolešću (63), i na taj način potvrdili da postojanje bolesti ekstrahepatično nije kontraindikacija za izvođenje resekcije (63). Ardito (Ardito) i saradnici su u radu iz 2019, na uzorku od 421 bolesnika, uspeali da postignu negativnu resekcionu marginu kod 73,6% bolesnika, a radilo se o bolesnicima čije su metastatske promene inicijalno bile neresektabilne. Nakon primene neoadjuvantne hemioterapije lezije su postale resektabilne i postignut je vrlo visok stepen negativne resekcione margine (140). Slično istraživanje su realizovali Homajunfar (Homayounfar) i saradnici. Njihovi rezultati pokazuju da je negativnu resekcionu marginu kod bilobarno lociranih metastaza moguće postići kod čak 73,5% bolesnika (10).

### **1.3.2 Resekciona margina i ukupno preživljavanje**

Ačufi (Acciuffi) i sar. su 2018. godine objavili rezultate istraživanja sprovedenog na 350 bolesnika kod kojih je postignuta negativna resekciona margina, a imali su solitarne jetrene metastaze. Procenat petogodišnjeg preživljavanja je iznosio 47, dok je duže od 10 godina nakon operacije živelo 28% bolesnika. Međutim, u ovom istraživanju nije bilo moguće uporediti procenat petogodišnjeg preživljavanja po različitim resekcionim marginama, jer nisu praćeni bolesnici za pozitivnom resekcionom marginom (141). Ali kada pogledamo rezultate koje su predstavili Are (Are) i saradnici koji su sproveli prospektivno istraživanje na velikom uzorku od 1019 ispitanika, možemo videti da postoji signifikantna razlika u trogodišnjem i petogodišnjem preživljavanju bolesnika sa postignutom pozitivnom i negativnom resekcionom marginom. Stopa trogodišnjeg preživljavanja je iznosila 60,5% : 46,6%, pri poređenju R0 : R1. Taj odnos je bio 38,8% : 25,8% kada je u pitanju ukupno petogodišnje preživljavanje. Važno je istaći da je u ovo vreme već oko trećina bolesnika u obe grupe (R0 i R1) primala preoperativno neoadjuvantnu hemioterapiju, kao i da je oko trećine bolesnika iz obe grupe imalo bilobarne metastatske promene. Svi bolesnici su operisani otvorenim pristupom (73). Interesantni su rezultati Postriganove (Postriganova) i saradnika koji su sve bolesnike operisali laparoskopskim pristupom, i imali su bolje stope preživljavanja i nakon tri i pet godina kod bolesnika sa R1 resekcijom. Nakon tri godine, preživljavanje je iznosilo 63,1% za R0 i 72% za R1. Nakon pet godina, preživelo je 48,4% bolesnika sa R0 resekcijom i 54,5% bolesnika sa R1 resekcijom. Svakako, u ovom istraživanju je

vršen izbor bolesnika pogodnih za laparoskopski pristup, pa je moguće da je to doprinelo dobijanju ovakvih rezultata (120). Homajunfar (Homayounfar) i saradnici su 2010. godine objavili rezultate stope ukupnog preživljavanja bolesnika sa bilobarnim metastatskim promenama nakon R0 i R1 resekcije. Nakon tri godine, rezultat je bio 55,3% : 17,4% u korist R0, a taj odnos je iznosio 10,6% : 0% nakon pet godina. Iz dobijenih rezultata se jasno može uočiti da stanje resekcione margine igra značajnu ulogu u prognozi bolesnika sa bilobarnim jetrenim metastazama (10). Važno je istaći da se u eri primene savremene hemioterapije značajno promenila prognoza za bolesnike sa primarno neresektabilnim tumorskim promenama na jetri. Zapravo nakon primene neoadjuvantne hemioterapije znatno se povećao procenat resektabilnih tumora. Stopa postignute negativne resekcione margine u ukupnoj populaciji operisanih zapravo je bila slična kao kod primarno resektabilnih tumora. Međutim, kada na ukupnom nivou posmatramo broj preživelih nakon tri i pet godina, onda postoji evidentna razlika. Ardito (Ardito) i sar. su 2013. godine objavili rezultate istraživanja u kojem su pratili rezultate ukupnog preživljavanja bolesnika čije su lezije bile primarno neresektabilne; oni su zatim primali neoadjuvantnu hemioterapiju, da bi na kraju lezije postale resektabilne. Prilikom analize njihovog petogodišnjeg preživljavanja, može se zaključiti da postoji značajna razlika u petogodišnjem preživljavanju bolesnika sa R0 i R1 resekcijom marginom. Stopa petogodišnjeg preživljavanja je 55% za R0 : 36% za R1 resekcijom marginom (142). Isti autor je sa saradnicima 2019. objavio rad o značaju primenjene neoadjuvantne hemioterapije kod bolesnika sa CRLM. Njihovi rezultati nedvosmisleno pokazuju da, bez obzira na primenjenu neoadjuvantnu hemioterapiju, postoji evidentna razlika u stopi petogodišnjeg preživljavanja bolesnika sa R0 i R1 resekcijom marginom 54,8 : 33,3% (140). Do vrlo sličnih rezultata došli su i Andro (Andreau) i saradnici. U njihovom istraživanju, odnos petogodišnjeg preživljavanja R0 : R1 bio je 54,9 : 26 odsto. Važno je napomenuti da su svi bolesnici koji su praćeni tokom ovog istraživanja preoperativno primali neoadjuvantnu hemioterapiju (11). Iz svega izloženog može se zaključiti da R0 (negativna resekcijom margina) obezbeđuje bolje rezultate ukupnog preživljavanja u svim vremenskim intervalima u odnosu na pozitivnu resekcijom marginu, i da cilj hirurškog lečenja u kurativnom smislu uvek treba da bude postizanje negativne resekcione margine (R0).

### 1.3.3 Resekciona margina i preživljavanje bez bolesti

Veliki broj autora ispitivao je uticaj stanja resekcione margine na preživljavanje bez bolesti. Tako su Postriganova (Postriganova) i Montalti (Montalti) sa saradnicima istraživali uticaj resekcione margine na DFS kod bolesnika koji su operisani laparoskopskom tehnikom. Rezultati u pogledu petogodišnjeg DFS-a za R0 resekcionu marginu u obe studije približno su isti, Postriganova je postigla DFS od 42,6%, dok je kod Montaltija rezultat bio 35 odsto. Međutim, prilikom analiziranja petogodišnjeg DFS-a za R1 resekcionu marginu rezultati su dosta različiti. Postriganova je postigla petogodišnji DFS od 36,3%, dok je kod Montaltija rezultat bio znatno lošiji, iznoseći svega 14% (74, 120). Međutim, radovi oboje autora potvrđuju uticaj stanja resekcione margine na DFS, te da bolesnici sa postignutom negativnom resekcionom marginom imaju signifikantno duži period bez bolesti nakon resekcije jetrenih metastaza CRC-a (74, 120). Ardito (Ardito) je sa saradnicima ispitivao uticaj stanja resekcione margine na DFS kod bolesnika sa inicijalno neresektabilnim jetrenim lezijama. Njegovi rezultati pokazuju da bolesnici sa inicijalno neresektabilnim jetrenim metastazama u suštini imaju mali procenat petogodišnjeg DFS-a, ali se i u takvim uslovima održava značajna razlika u stopi DFS-a za R0 i R1 resekcionu marginu. Naime kod R0 resekcione margine stopa petogodišnjeg DFS je 17%, dok je kod R1 resekcione margine dva puta lošija i iznosi svega devet odsto. Ovaj rad potvrđuje da i kod bolesnika sa inicijalno neresektabilnim metastatskim lezijama, stanje resekcione margine igra značajnu ulogu u preživljavanju bez bolesti (142). Di Karlo (Di Carlo) i saradnici istraživali su uticaj stanja resekcione margine na DFS u bolesnika sa bilobarnim jetrenim metastazama. Njihovi rezultati ukazuju da bolesnici sa ovakvim stanjem bolesti imaju vrlo nisku stopu DFS-a. U ovom radu autori iznose samo podatke o DFS-u nakon jedne i tri godine. Za negativnu resekcionu marginu DFS od jedne godine ima 42,5% bolesnika, dok je kod R1 resekcione margine njena vrednost gotovo dvostruko manja i iznosi 22,5 odsto. Još veća razlika u stopi DFS je za period od tri godine. Rezultat za negativnu resekcionu marginu je 12,5%, dok je za R1 3,22 odsto. Iz dobijenih rezultata može se zaključiti da bolesnici sa bilobarnim jetrenim metastazama imaju veoma kratak period bez bolesti, ali da se uprkos tom kratkom periodu DFS-a uočava značajna razlika u rezultatima kod bolesnika sa negativnom i R1 resekcionom marginom (138). I u ovom slučaju bolesnici sa negativnom resekcionom marginom imaju bolju prognozu (140). De Has (de Haas), Eveno (Eveno) i Tanaka (Tanaka) sa saradnicima su pratili efekat neoadjuvantne hemioterapije i hirurške resekcije na ishod bolesti. U pogledu petogodišnjeg perioda bez bolesti

rezultati su dosta šaroliki. Kod bolesnika sa negativnom resekcijom marginom De Has je postigao stopu petogodišnjeg DFS-a od 19,6% (124), Tanaka 16,1% (143), dok su rezultati Evenoa znatno lošiji. Kod njega je stopa petogodišnjeg DFS-a svega 6,3% (144). Kada su u pitanju bolesnici sa R1 resekcijom marginom, De Has je postigao rezultat od 16,8% (124), Tanaka od 9,09% (143), dok je Eveno nakon pet godina bez tragova bolesti imao samo 4,3% bolesnika (144). Bepu (Beppu) sa saradnicima realizovao je multicentričnu studiju na velikom uzorku od 727 bolesnika, i došao do rezultata da petogodišnji DFS kod bolesnika sa negativnom resekcijom marginom iznosi 29,8%, dok je kod bolesnika sa R1 resekcijom marginom taj procenat iznosio svega 10,9% (145). Rezultate koji ukazuju na postojanje značajne razlike u petogodišnjoj stopi DFS-a između bolesnika sa negativnom i R1 resekcijom marginom su postigli i Pandanabojana (Pandanaboyana) i sar. (17,1% : 9,74%), Margonis (Margonis) i sar. (29,4% : 19,7%), Brudvik (Brudvik) i sar. (30,0% : 0%), Takamoto (Takamoto) i sar. (25,0% : 4,2%) i Vandevejer (Vandeveyer) i sar. (23,0% : 16,4%). Svi ovi rezultati potvrđuju značaj stanja resekcione margine u preživljavanju bolesnika bez tragova bolesti u postoperativnom periodu (68, 139, 146–148). Kada sumarno pogledamo ove podatke, vidimo da su najbolje stope petogodišnjeg preživljavanja bez bolesti postignute u obe resekcione margine kod bolesnika operisanih laparoskopskom tehnikom, a najlošiji rezultati kod bolesnika sa bilobarnim lezijama, gde čak i nema bolesnika bez tragova bolesti nakon pet godina. U suštini, stopa petogodišnjeg DFS-a se kod ostalih autora kreće u relativno širokom rasponu, ali je kod svih autora značajna korist u pogledu petogodišnjeg DFS-a prisutna kod bolesnika kod kojih je prilikom operacije postignuta negativna resekcijona margina.

#### **1.3.4 Hemioterapija jetrenih metastaza kolorektalnog karcinoma i njen uticaj na resekcijonu marginu**

Prognoza stanja bolesnika sa potencijalno resektabilnim i primarno neresektabilnim jetrenim metastazama kolorektalnog adenokarcinoma značajno je poboljšana uvođenjem hemioterapijskih sredstava (HT). Step en konverzije potencijalno resektabilnih i primarno neresektabilnih lezija u resektabilne lezije se nakon primene neoadjuvantne hemioterapije kreće od 12,5 do 33% (97, 98). Ukoliko je u terapiju uvođen bavacizumab, optimalni terapijski odgovor je dobijen kod 47% bolesnika (97, 149). Loš terapijski odgovor na preoperativno primenjenu neoadjuvantnu hemioterapiju ukazuje na lošu prognozu (150). Bolesnici sa kompletnim i optimalnim morfološkim odgovorom na primenjenu neoadjuvantnu hemioterapiju su nakon resekcije imali

daleko bolje trogodišnje (82–90% : 47,8–60%) i petogodišnje (74% : 45%) ukupno preživljavanje (97, 151). Ukoliko se hemioterapija primeni perioperativno, značajno se produžava vreme do pojave recidiva. Angelson (Angelson) je sa saradnicima došao do rezultata da je trogodišnji DFS značajno duži kod bolesnika koji su perioperativno primali hemioterapiju u odnosu na one koji to nisu: 47,8 : 7,1% (152). Pandanabojana (Pandanaboyana) i saradnici su u svom radu iz 2015. godine kod 390 od ukupno 1255 bolesnika postigli R1 resekcionu marginu. Pratili se efekat primenjene neoadjuvantne hemioterapije na petogodišnji OS i DFS ovih bolesnika. Rezultati su pokazali da primenjena neoadjuvantna hemioterapija nema uticaja na ove pokazatelje, jer su stope petogodišnjeg OS-a i DFS-a bile gotove identične kod bolesnika koji su primali terapiju i onih koji to nisu (68). Do sličnih rezultata su došli i Makovjec (Makowiec) i saradnici. U njihovom istraživanju, 62% bolesnika primalo je neoadjuvantnu hemioterapiju. Od toga, 58% je primalo samo hemioterapijska sredstva, dok je preostalih 42% primalo još i cetuksimab, bevacizumab ili penitumab (153). Truan (Truant) i sar. ispitali su pojavu relapsa na jetri nakon primarne resekcije jetrenih metastaza. Njihovi rezultati pokazuju da je kod bolesnika koji su primali neoadjuvantnu hemioterapiju učestalost intrahepatičnih relapsa gotovo identična u bolesnika kod kojih je postignuta R0 i R1 resekciona margina. Ovim radom oni su pokazali da u eri primene savremenih hemioterapijskih sredstava stanje resekcione margine nije prediktivni faktor za pojavu intrahepatičnog relapsa bolesti (154). Do sličnih rezultata su došli Haljart (Galjart) i saradnici, kod kojih se relaps bolesti pojavljivao kod 18,2% bolesnika sa R1 resekcionom marginom i 21,3% bolesnika sa negativnom resekcionom marginom. I kod njih su bolesnici preoperativno primali neoadjuvantnu hemioterapiju (155). Bez obzira na postignutu negativnu resekcionu marginu i primenjenu hemioterapiju, kako preoperativnu, tako i postoperativnu, procenat pojave relapsa bolesti na jetri prilično je visok i iznosi oko 60% (156). Najviše njih razvije solitarne metastaze (77,8%), dok se kod preostalih (22,2%) javljaju multiple metastaze. Homajunfar (Homayounfar) i saradnici u svom radu ističu da nakon uvođenja u primenu hemioterapijskih sredstava petogodišnji DFS iznosi oko 22% za negativnu i 24% za R1 resekcionu marginu, dok je za specifično preživljavanje od karcinoma – CSS (eng. *cancer specific survival*) odnos R0 : R1 bio nešto drugačiji i iznosio je 38% : 10% (156). Međutim, primena hemioterapijskih sredstava ima i svoje štetne efekte na jetreni parenhim, dovodeći do značajnih morfoloških promena, a samim tim i do funkcionalnih smetnji. Stoga se smatra da kod bolesnika sa niskim rizikom nije opravdana preoperativna primena hemioterapijskih sredstava, a posebno ako se zna da ne smanjuje učestalost

pojave recidiva (157). Iz svega ovoga proističe jasna poruka da resekciju jetre kao kurativnu metodu treba pokušati bez odlaganja nakon detekcije jetrenih metastaza kolorektalnog karcinoma, kad god je to moguće. Učinak neoadjuvantne hemioterapije u prevođenju potencijalno operabilnih i primarno neoperabilnih lezija u operabilne vrlo je značajan (72). Na taj način se povećava procenat postignutih negativnih resekcionih margina, i tako indirektno povećava stopa petogodišnjeg OS-a i DFS-a.

#### **1.3.4.1 RECIST kriterijumi za procenu odgovora na primenjenu hemioterapiju**

Odluka o tretmanu CRLM uvek zavisi od radiološke procene težine tumora. Procena se vrši uvek pre donošenja odluke o hirurškoj resekciji. Kod potencijalno resektabilnih i neresektabilnih lezija, procena objektivnog terapijskog odgovora je zapravo ta na osnovu koje se donosi odluka o daljim terapijskim postupcima kod bolesnika. Otkada je Svetska zdravstvena organizacija 1981. godine objavila objektivne kriterijume terapijskog odgovora, njeni vodiči su postali standardni metod za procenu terapijskog odgovora solidnih tumora, pa tako i CRLM (158). Veličina tumora merena je dvodimenzionalno i bila je proizvod najvećeg poprečnog i uzdužnog promera svake lezije pojedinačno. Odgovor na primenjenu hemioterapiju je izražen u procentima promene dimenzija CRLM merenih na početku opservacije (159). Zbog toga što način izbora ciljane lezije koja se meri nije jasno definisan, došlo je do različitog tumačenja od strane drugih autora. Zbog razvoja novih antikancerskih lekova i novih tehnika snimanja usledila je i potreba za novim načinom procene tumorskog odgovora, pa je tako 2000. godine kreiran novi vodič, poznat kao RECIST 1.0 (159). RECIST 1.0 prilagođen je jednodimenzionalnom merenju, umesto dosadašnjeg dvodimenzionalnog. Druga važna novina je da je RECIST 1.0 definisao minimalnu veličinu merene lezije pri CT pregledu. Po RECIST-u 1.0, broj ciljanih lezija je maksimalno pet po organu, a ukupno maksimalno 10 ciljanih lezija. Minimalna veličina ciljane lezije je 10 mm na spiralnom CT ili 20 mm na nespiralnom CT, a procenjeni limfni čvorovi 10 mm uzduž od ciljanog tumora. Progresija u veličini jedne ciljane ili nekoliko neciljanih lezija, kada je ciljana lezija stabilna ili je kompletno odgovorila na terapiju predstavlja progresiju bolesti (159). Zbog napretka u dijagnostici i terapiji malignih oboljenja, RECIST radna grupa publikovala je novu, revidiranu verziju vodiča – RECIST 1.1. Važne promene su u smanjenju broja ciljanih lezija (pet ukupno, a dve maksimalno po organu), novi kriterijumi za merenje limfnih čvorova (limfni čvor se može uzeti kao ciljana



lezija) i poboljšanje definicije progresije bolesti (povećanje samo ciljanih lezija, dok se povećanje neciljanih lezija može okarakterisati samo kao nova lezija), te novi kriterijum za selekciju koštanih lezija i cista kao ciljanih lezija (5 mm), kao i uključivanje PET nalaza za procenu tumorskog odgovora. Uvođenjem ovih kriterijuma u kliničku praksu pokazalo se da RECIST 1 i RECIST 1.1 daju slične rezultate za CRC, tako da je bilo važno proveriti kako RECIST utiče na procenu metastatskih bolesti. Zaključak je da RECIST 1 i RECIST 1.1 daju i kod metastatske bolesti slične rezultate (159). Uprkos široko prihvaćenom RECIST-u, Radna grupa RECIST nastavila je svoj rad. RECIST 1 i RECIST 1.1 razvijeni su i testirani na temelju podataka iz kliničkih ispitivanja delovanja citotoksičnih lekova. Tokom poslednjih desetak godina došlo je do značajnih promena u mehanizmu delovanja terapije za maligna oboljenja (ciljani agensi, imunoterapije), kao i napretka u oblikovanju i kliničkim ispitivanjima. Iako se u većini kliničkih ispitivanja RECIST i dalje koristi, radna grupa RECIST nastavlja sa kreiranjem baze podataka dobijenih u kliničkim ispitivanjima, koji uključuju ciljane agense i imunoterapiju, o fluorodeoksiglukozi PET/CT – FDG PET/CT (eng. *fluorodeoxyglucose PET/CT*), vrši se provera kriterijuma, povremeno je potrebno ažurirati podatke prema potrebi i potvrditi sve promene na standardizovan i metodički način, kao odgovor na napredak terapijske i slikovne tehnologije. Takođe, globalna onkološka zajednica mora biti u mogućnosti da implementira i usvoji sve promene predložene za RECIST na najbolji mogući način (160). Kim (Kim) i saradnici su 2019. godine objavili rezultate komparacije RECIST 1.1 kriterijuma i metaboličkih kriterijuma – EORTC i PERCIST (eng. *European Platform of Cancer Research i Positron Emission Tomography Responce Criteria in Solid Tumors*). Njihovi rezultati sugerišu da su ova dva odgovora imala velika odstupanja, ali da se mora uzeti u obzir da se radilo o malom uzorku bolesnika. Slaganje tumorskih odgovora bilo je umereno. Prilikom usvajanja metaboličkih kriterijuma, umesto RECIST-a, ukupna stopa odgovora značajno se povećala (161).

### **1.3.5 Lokalizacija primarnog tumora kao prognostički faktor za bolesnike sa CRLM**

Kolorektalni karcinom često se klasifikuje kao levi i desni, u zavisnosti od njegove lokalizacije. Ukoliko je karcinom lokalizovan u slepom crevu, ushodnom kolonu, hepaticnoj fleksuri i poprečnom kolonu govori se o promeni lociranoj na desnom kolonu. Sa druge strane, ako je tumorska promena smeštena od lijenalne fleksure do kraja sigmoidnog kolona, smatra se da je to

tumor levog kolona. Naravno, i tumorske promene rektuma smeštene su sa leve strane (162). Rezultati o uticaju lokalizacije primarnog tumora kolorektalnog karcinoma na pojavu metastatske bolesti, kao i o njenom uticaju na ukupno preživljavanje, još uvek su raznoliki. Prajs (Price) i sar. sproveli su istraživanje na 2972 bolesnika sa metastatskim kolorektalnim karcinomom. Njihovi rezultati ukazuju da postoji evidentna razlika u biologiji tumora i ishodu za bolesnike sa karcinomom lociranim na levom i desnom kolonu. Signifikantno bolje preživljavanje uočeno je kod bolesnika sa metastatskim CRC-om lociranim na levoj strani (163). Međutim, Varškov (Warschkow) i saradnici su praćenjem bolesnika sa reseciranim CRC-om I–III stadijuma došli do zaključka da bolesnici sa CRC-om lociranim na desnoj strani imaju bolju prognozu od onih bolesnika čiji je primarni tumor na levoj strani. Rezultati njihovog istraživanja su u suprotnosti sa ranijim rezultatima, tako da su oni zaključili da je zapravo bolja stopa preživljavanja bolesnika I i II stadijuma bolesti razlog ovakvog zaključka (164). Lim (Lim) i saradnici su otkrili da kod III stadijuma tumora bolesnici sa levo lociranim tumorima imaju daleko bolju prognozu. Bolesnici sa tumorima desnog kolona imaju lošije prognoze zbog toga što se bolest otkrije tek u uznapredovaloj fazi pa je tumor veći, ćelije tumora su slabo diferencirane i više je zahvaćenih limfnih čvorova (165). Engstrand (Engstrand) i saradnici naglašavaju da bolesnici sa jetrenim metastazama CRC-a desnog kolona imaju lošiju prognozu zbog prisutnog većeg broja metastaza i zahvaćenosti metastazama većeg broja jetrenih segmenata (166). Lošiju prognozu bolesnika sa jetrenim metastazama kolorektalnog karcinoma kod kojih je primarni tumor lociran na desnoj strani potvrdili su i Gaser (Gasser) i saradnici u radu iz 2019. godine (167).

Zanimljivo je to što su Prajs (Price) i saradnici zaključili da primarna lokalizacije tumora nema bitnijeg uticaja na ukupno preživljavanje bolesnika kod kojih je učinjena resekcija jetrenih metastaza. Zapravo, njihov zaključak je da biologija tumora igra daleko veći prognostički značaj, jer ona određuje ponašanje bolesti na primenjenu sistemsku hemioterapiju, pa onda indirektno i na konačni ishod bolesti (163). Sa druge strane, Sasaki (Sasaki) i saradnici su 2016. godine zaključili da je KRAS mutacioni status značajno povezan sa lokalizacijom primarnog tumora i da bolesnici sa prisutnim KRAS mutacijama i lokalizacijom primarnog tumora levo zapravo imaju snažne prediktore loše prognoze (168). S obzirom na to da se u poslednje vreme sve više govori o uticaju KRAS mutacija na prognozu bolesnika, i da je KRAS mutacija vezana za lokalizaciju primarnog procesa, podela karcinoma kolorektuma na levi i desni smatra se previše uprošćenom, te je potrebno revidirati je i sprovesti mnogo detaljnije (162).

Rezultati novijih istraživanja ukazuju na vrlo značajne parametre na ćelijskom nivou u pogledu lokalizacije primarnog tumora. Vals (Waals) i saradnici u svom radu prikazuju kako je aldehid dehidrogenaza, kao enzim koji je neophodan za prevođenje aldehida u karboksilnu kiselinu, zapravo glavni krivac za rezistenciju tumora desnog kolona na hemioterapiju, kao i samu progresiju bolesti. Prisustvo ovog enzima primećeno je kod tumora lociranih na desnoj strani (169).

Kuramoči (Kuramochi) i saradnici istraživali su zašto bolesnici sa tumorom na desnom kolonu imaju lošiji odgovor na terapiju koja deluje na antiepigijalni faktor rasta. Jedini zaključak koji im se ponudio je da je PIK3/AKT/mTOR unutarćelijski signalni put važan za regulaciju ćelijskog ciklusa znatno aktivniji sa leve strane, što omogućava daleko veću delotvornost ove terapije, pa samim tim i bolju prognozu bolesnika sa tumorom na levoj strani (170).

### **1.3.6 Biologija tumora kao prognostički faktor za bolesnike sa CRLM**

U novije vreme ima dosta radova u kojima autori ukazuju da na prognozu bolesnika sa CRLM veliki uticaj ima biologija samog tumora. Biologija tumora određena je genetskim promenama dezoksiribonukleinske kiseline tumorskih ćelija. Genske mutacije koje doprinose agresivnosti kolorektalnog karcinoma su mutacije na KRAS (eng. *Kirsten Rat Sarcoma viral oncogene*) i BRAF (*B-type Raf kinase*) gena (171). KRAS je jedan iz grupe gena koji su uključeni u put receptora epigijalnog faktora rasta – EGFR (eng. *epidermal growth factor receptor*) (172). KRAS kodira mali protein koji veže gvanozin trifosfat – GPT (eng. *guanosine triphosphate*) koji leži uzvodno od BRAF-a i prenosi signale iz aktiviranih površinskih receptora ćelije u jedro. Zauzvrat, ovi signali kontrolišu ćelijsku proliferaciju, diferencijaciju i preživljavanje. Zabeleženo je da se učestalost mutacija KRAS-a u metastatskom kolorektalnom karcinomu kreće u rasponu 37,3–40,0 odsto. BRAF gen kodira protein kinazu nizvodno od RAS-a (eng. *rat sarcomas*) na putu kanonično aktivirane mitogenom protein kinazom i mutiran je u oko 12% bolesnika sa metastatskim kolorektalnim karcinomom (173). KRAS i BRAF mutacije predstavljaju prognostički heterogenu grupu (174). KRAS mutacija je povezana sa bržim i agresivnijim metastatskim ponašanjem jetrenih metastaza kolorektalnog karcinoma (174). Iz tog razloga se vrše intenzivna istraživanja na razvoju inhibitora KRAS-a, čime bi se postiglo značajno držanje ove bolesti pod kontrolom (175). Važnost ovih istraživanja povećana je saznanjem o otpornosti KRAS

mutiranih tumora na anti-EGFR terapiju (175, 176). Bolesnici sa BRAF mutiranim tumorima češće razvijaju peritonealne metastaze. Takođe, BRAF mutacije su ređe kod bolesnika sa metastatskim lezijama samo na jetri, te zbog istovremeno prisutnih i ekstrahepatičnih metastatskih lezija uslovljavaju kraće ukupno preživljavanje bolesnika (177). Mao (Mao) i saradnici izveli su istraživanje kojim su želeli da utvrde na koji način se može predvideti KRAS mutacija kod bolesnika sa CRLM. Njihov zaključak je da rezultati PET/CT snimanja metastatskih promena na jetri mogu biti predviđajući slikovni biomarkeri KRAS mutacije (178). Gofredo (Goffredo) i saradnici su utvrdili je KRAS mutacija signifikantno češća kod bolesnika sa jetrenim metastazama kolorektalnog karcinoma afroameričkog porekla, što može biti i razlog lošije prognoze bolesti kod ove grupe bolesnika (179). Sasaki (Sasaki) i sar. su 2016. godine objavili rad o rezultatima istraživanja u kojem su poredili prognostički značaj prisutne KRAS mutacije u odnosu na lokaciju primarnog tumora kod 426 bolesnika operisanih zbog CRLM. Njihovi rezultati ukazuju da KRAS mutacijski status nema prognostički značaj kod bolesnika u kojih je primarni tumor bio na desnoj strani. Nasuprot tome, prisutna KRAS mutacija kod bolesnika sa primarnim tumorom na levoj strani kolona povezana je sa lošijim DFS i OS. Sve to ukazuje da mesto primarnog tumora igra značajnu ulogu u prognozi bolesnika operisanih zbog CRLM (168). Prema rezultatima Šindoa (Shindoh) i saradnika, prisutna KRAS mutacija povezana je sa lošijim ishodom preživljavanja nakon resekcije CRLM, zbog relativno velike učestalosti recidiva bolesti na plućima (174). Kombinacija mutacijskog statusa KRAS ili BRAF sa određenim kliničko-patološkim karakteristikama zapravo je, prema Margonisu (Margonis) i saradnicima, definisala grupu bolesnika koji možda neće imati koristi od metastazektomije. Uticaj određenih KRAS ili BRAF varijanti na preživljavanje može biti izraženiji i zato bi buduće studije trebalo da ih uzmu u obzir prilikom odabira bolesnika za hiruršku resekciju (180). Brudvik (Brudvik) i saradnici su u radu iz 2016. godine prikazali rezultate koji ukazuju na to da je prisustvo KRAS mutacije zapravo loš prognostički znak u pogledu ukupnog preživljavanja i preživljavanja bez bolesti. Njihovo istraživanje pokazuje da, bez obzira na postignutu negativnu resekcionu marginu, bolesnici sa KRAS mutacijama imaju signifikantno lošiju stopu OS-a i DFS-a. Sa druge strane, bolesnici sa pozitivnom resekcionom marginom – ukoliko nisu KRAS mutirani – imaju daleko bolju stopu preživljavanja od bolesnika sa negativnom resekcionom marginom, koji su KRAS mutirani. Sveukupno gledano, stopa petogodišnjeg preživljavanja bolesnika sa pozitivnom i negativnom resekcionom marginom koji nisu KRAS mutirani gotovo je identična. Međutim, kada se pogleda

stopa petogodišnjeg preživljavanja bolesnika sa KRAS mutiranim tumorima, oni koji su imali negativnu resekcionu marginu imaju gotovo dva puta bolje petogodišnje preživljavanje od onih sa pozitivnom resekcionom marginom (146). Ovi rezultati ukazuju na to da i kod KRAS mutiranih tumora negativna resekciona margina ima izvestan prognostički značaj.

### **1.3.7 Prognostički značaj histologije jetrenih metastaza kolorektalnog karcinoma**

Zanimljivi su rezultati istraživanja koje su sproveli Hugn (Hugen) i saradnici, a koji se odnosi na karakteristike pojedinih histoloških podtipova kolorektalnog karcinoma. U radu iz 2014. godine oni ističu da postoje tri histološka podtipa kolorektalnog karcinoma, koji zapravo i određuju ponašanje samog primarnog tumora. Ta tri podtipa su: adenokarcinom – koji je najčešće zastupljen, mucinozni adenokarcinom – koji u kompletnoj patologiji kolorektalnog karcinoma učestvuje sa 10–15%, i karcinom prstenastih ćelija – koji je dosta redak i čini svega oko 1% u ukupnoj populaciji obolelih od kolorektalnog karcinoma. Mucinozni adenokarcinom i karcinom prstenastih ćelija imaju veći sadržaj mucina unutar samog tumora, i to je zapravo ono što ih razlikuje od standardnog adenokarcinoma. Mucinozni tumori su definisani kao tumori koji sadrže više od 50% vanćelijskog mucina, koga proizvode acinusne ćelije. Karcinomi prstenastih ćelija su specifični po prisutnom intracitoplazmatskom mucinu koji istiskuje jedro. Važnost ovih histoloških karakteristika leži u raznolikoj kliničkoj slici i različitim ishodima u pogledu ukupnog preživljavanja (181). Mucinozni adenokarcinom specifičan je po tome što je češće lociran na desnoj strani kolona, i prognoza mu je veoma loša. Karcinom prstenastih ćelija je relativno redak histološki podtip adenokarcinoma i povezan je sa lošom prognozom i oskudnim ukupnim preživljavanjem. Zanimljivi su i podaci o raširenosti bolesti u ova tri podtipa. Adenokarcinom najčešće daje metastaze na jetri, dok mucinozni adenokarcinom i karcinom prstenastih ćelija češće daju metastaze u peritoneumu. Metastatska bolest je češća u slučaju mucinoznog adenokarcinoma i karcinom prstenastih ćelija. Takođe, i pojava multiplih metastaza češća je kod ova dva podtipa karcinoma (182).

## **2 HIPOTEZE I CILJEVI ISTRAŽIVANJA**

### **2.1 Hipoteze istraživanja**

1. Nema statistički značajne razlike između intraoperativne procene resekcione margine i standardnog patohistološkog nalaza;
2. Nema statistički značajne razlike u senzitivnosti intraoperativne procene resekcione margine u odnosu na standardni patohistološki nalaz;
3. Nema statistički značajne razlike u specifičnosti intraoperativne procene resekcione margine u odnosu na standardni patohistološki nalaz;
4. Nema statistički značajne razlike u tačnosti intraoperativne procene resekcione margine u odnosu na standardni patohistološki nalaz;
5. Nema statistički značajne razlike u netačnosti intraoperativne procene resekcione margine u odnosu na standardni patohistološki nalaz.

### **2.2 Ciljevi istraživanja**

1. Utvrditi stepen slaganja između intraoperativne procene i patohistološkog nalaza u određivanju statusa resekcione margine jetrenih metastaza kolorektalnog adenokarcinoma;
2. Odrediti senzitivnost intraoperativne procene u odnosu na patohistološki nalaz u određivanju statusa resekcione margine jetrenih metastaza kolorektalnog adenokarcinoma;
3. Odrediti specifičnost intraoperativne procene u odnosu na patohistološki nalaz u određivanju statusa resekcione margine jetrenih metastaza kolorektalnog adenokarcinoma;
4. Odrediti verovatnoću tačnosti intraoperativne procene u odnosu na patohistološki nalaz u određivanju statusa resekcione margine jetrenih metastaza kolorektalnog adenokarcinoma;
5. Odrediti verovatnoću netačnosti intraoperativne procene u odnosu na patohistološki nalaz u određivanju statusa resekcione margine jetrenih metastaza kolorektalnog adenokarcinoma.

### **3 BOLESNICI I METOD ISPITIVANJA**

#### **3.1 Kriterijumi za uključivanje u istraživanje i preoperativna priprema**

Istraživanje je kliničko, prospektivno, nerandomizovano i dvostruko slepo. Sprovedeno je u Institutu za onkologiju Vojvodine u Sremskoj Kamenici, u periodu od 1. januara 2018. do 31. avgusta 2019. godine. Ova ustanova raspolaže kapacitetima, opremom i kadrovima potrebnim da se ovo istraživanje realizuje prema unapred definisanom planu.

Istraživanje je odobreno od strane Etičkog odbora Instituta za onkologiju Vojvodine u Novom Sadu broj 4/18/1-972/2-9 od 12. aprila 2018. i Etičkog odbora Medicinskog fakulteta Univerziteta u Novom Sadu broj 01-39/311/1 od 19. aprila 2018. godine.

U istraživanje su prospektivno uključeni bolesnici koji su bili podvrgnuti resekciji jetre zbog jetrenih metastaza kolorektalnog adenokarcinoma.

Svi bolesnici su ispunjavali sledeće uslove:

- Stariji od 18 godina;
- Preoperativno postavljena dijagnoza jetrenih metastaza kolorektalnog adenokarcinoma;
- Postavljena indikacija za hirurškim lečenjem jetrenih metastaza kolorektalnog adenokarcinoma;
- Definisano stanje resekcione margine od strane hirurga u toku same hirurške intervencije;
- Definisano stanje resekcione margine od strane patologa nakon pregleda definitivnog patohistološkog preparata;
- Da pre početka studije nisu operisani zbog CRLM.

Kriterijumi za neuključivanje bolesnika u istraživanje:

- Stanje resekcione margine nije definisano od strane hirurga u toku same hirurške intervencije;
- Stanje resekcione margine nije definisano od strane patologa nakon pregleda definitivnog patohistološkog preparata;
- Hirurška resekcija zbog relapsa CRLM, ukoliko je prva operacija izvedena pre početka ovog istraživanja;

- Primena drugih modaliteta uklanjanja metastatskih promena sa jetre, kao što je radiofrekventna ablacija, termalna ablacija i slično.

Svi bolesnici uključeni u istraživanje imali su preoperativno potvrđenu dijagnozu kolorektalnog adenokarcinoma i jetrenih metastaza istoga. Jetrene metastaze kolorektalnog adenokarcinoma javljale su se u različitim vremenskim intervalima od vremena postavljanja dijagnoze primarnog tumora, pa su klasifikovane kao sinhronne i metahronne. U sinhronne metastaze su svrstane metastatske promene koje su prisutne na jetri u vreme postavljanja dijagnoze primarnog tumora ili u periodu do tri meseca nakon dijagnostikovanja primarnog tumora. Metahronim metastazama smatrane su metastaze koje su se javljale nakon tri meseca od postavljanja dijagnoze primarnog tumora. U zavisnosti od stepena uznapredovalosti bolesti i njene kliničke manifestacije, određen je redosled izvođenja operacija. Kod bolesnika sa metahronim tumorima, kao i kod simptomatskih primarnih tumora, prvo je rađena resekcija creva, a u drugom aktu resekcija jetrenih metastaza. Kod bolesnika kod kojih je primarni tumor bio asimptomatski, prvo je rađena resekcija jetrenih metastaza. U slučaju kada primarni tumor nije značajno uznapredovao, a promene na jetri su ocenjene kao resektabilne, izvođena je simultana resekcija primarnog tumora i jetrenih metastaza. Ukoliko se tokom trajanja studije pojavio relaps bolesti, terapija je takođe uključena u istraživanje. Za bolesnike kod kojih je rađena operacija u dva različita vremena, pri čemu je operacija na crevima izvođena kao prva, mnogo ranije od operacije metastatskih promena na jetri, osnovne demografske podatke, podaci o lokalizaciji primarnog tumora, stepenu uznapredovalosti primarne bolesti, broju hirurški uklonjenih limfnih čvorova, broju limfnih čvorova zahvaćenih malignim procesom, prisustvu limfovaskularne i perineuralne invazije dobijeni su iz ranije istorije bolesti. Kod svih bolesnika je preoperativno dijagnoza jetrenih metastaza kolorektalnog adenokarcinoma postavljena na osnovu nalaza CT i/ili MRI. Bolesnici su prikazani na Konzilijumu za hepato-pankreato-bilijarne bolesti, koji se sastoji od najmanje po jednog lekara specijaliste hirurgije, interne onkologije i radiologije. Na osnovu kliničke slike, CT i/ili MRI i laboratorijskih nalaza bolesnika donesena je odluka o njihovom daljem lečenju. Prilikom analize MRI nalaza procenjivana je operabilnost prisutnih lezija na osnovu njihove veličine, broja, te odnosa sa vaskularnim i bilijarnim strukturama. Takođe je procenjivana i veličina najveće lezije. Ukoliko je od operacije primarnog tumora prošlo više od dve godine, pristupalo se ranoj hirurškoj resekciji jetre. Ukoliko se radilo o sinhronim metastazama ili ukoliko je od operacije primarnog tumora prošlo manje od dve godine, davana je hemioterapija. Ukoliko metastatska promena nije bila



operabilna u vreme postavljanja njene dijagnoze, uključena je konverzion terapija (hemioterapija plus biološki lek), čiji je broj ciklusa unesen u specijalno kreiranu bazu podataka. Nakon sprovođenja hemioterapije, terapijski odgovor je procenjivan po RECIST 1.1 kriterijumima od strane Konzilijuma za hepato-pankreato-bilijarne bolesti. Moguće ocene terapijskog odgovora su: kompletan odgovor, parcijalan odgovor, stabilna bolest i progresija bolesti.

### **3.2 Operativno lečenje i procena resekcione margine od strane hirurga**

Ako je MRI pregledom konstatovano da je metastatska promena operabilna, pristupilo se preoperativnoj pripremi bolesnika. Operativni zahvat je izvođen otvorenim ili laparoskopskim pristupom u opštoj endotrahealnoj anesteziji. U toku same operacije, lokalizacija metastatskih promena vršena je na osnovu vizuelnog i palpatornog nalaza hirurga, kao i uz pomoć intraoperativnog ultrazvuka. Pri izvođenju resekcije metastatskih lezija primenjivane su različite metode, kao što su: kraš tehnika, ultrazvučne makaze, elektroresekcija i kombinovana metoda. Za hemostazu je korištena elektrokoagulacija. Inspekcijom i palpacijom hirurg je procenjivao njihovu resekcionu marginu. Ako se oko uklonjene metastatske promene nalazio pojas normalnog jetrenog parenhima, bez induracije i fibroznih promena, resekciona margina je ocenjivana kao negativna. Ukoliko je hirurški rez izvođen po samoj induriranoj površini, a da na preostalom jetrenom parenhimu nisu ostajali tragovi induracije, hirurg je resekcionu marginu procenjivao kao R1. Kada je nakon resekcije metastatske promene na jetrenom parenhimu zaostajalo tkivo tvrđe konzistencije, beličaste boje, resekciona margina je ocenjivana kao R2. U slučaju da nije bila jasna margina resecirane promene, ista je poslata na patohistološki pregled *ex-tempore* i u saradnji sa patologom se dolazilo do zaključka da li je slobodni rub prisutan ili ne, i da li je potrebno doreseciranje, ali se beležila prva procena hirurga o statusu resekcione margine. R1 i R2 su označene kao pozitivne resekcione margine, dok je R0 označena kao negativna. Pod resekatom jetre podrazumeva se hirurškom resekcijom odstranjeni deo jetrenog parenhima u kome je smeštena jedna ili više metastatskih lezija, koje su zbog njihove bliskosti uklonjene zajedno. Svi ovi podaci su unošeni u posebno kreiranu bazu podataka za bolesnike sa jetrenim metastazama kolorektalnog adenokarcinoma. RM po bolesniku definisana je tako da je kod solitarnih lezija RM CRLM zapravo predstavljala i RM po bolesniku. U slučaju multiplih lezija, kada je pozitivna RM

detektovana kod jedne ili više CRLM, RM po bolesniku je definisana kao pozitivna. Da bi RM po bolesniku bila definisana kao negativna, sve resecirane CRLM morale su imati negativnu RM.

### **3.3 Patohistološka procena resekcione margine**

Analizom preparata obojenih hematoksilinom i eozinom od strane dva iskusna patologa, prvo su analizirani broj i veličina metastatskih lezija, a zatim je procenjeno stanje resekcione margine. Ukoliko je oko uklonjene metastatske promene slobodni rub iznosio jedan ili više milimetara, resekciona margina je ocenjena kao negativna. Kada su tumorske ćelije bile prisutne pod mikroskopom na reseciranom rubu, ali ga nisu prelazile, resekciona margina je ocenjena kao R1. Ukoliko su tumorske ćelije prisutne na reseciranoj površini i preko nje su prelazile, resekciona margina je ocenjena kao R2. R1 i R2 su kategorisane kao pozitivna RM, dok je R0 kategorisana kao negativna RM. Prilikom histološke analize metastatske promene patolog je ocenjivao procenat nekroze, fibroze i vijabilnih ćelija. Terapijski odgovor na primenjenu hemioterapiju procenjivan je od strane multidisciplinarnog tima, a u skladu sa RECIST 1.1 verzijom kriterijuma terapijskog odgovora za ciljane lezije. Moguće ocene su: kompletan odgovor, parcijalan odgovor, stabilna bolest i progresija bolesti.

Podaci dobijeni od patologa su takođe uneseni u prethodno kreiranu bazu podataka.

Patolozi su izvršili u pojedinim slučajevima prema kliničkoj indikaciji i analizu prisutne KRAS mutacije na parafinskim uzorcima tumorskog tkiva. Detekcija prisustva, kao i tipa mutacija kodona 12 i 13 KRAS gena urađena je pomoću testova baziranih na eseju lančane reakcije polimeraze u realnom vremenu i lančane reakcije polimeraze praćene reverznom hibridizacijom. Dobijeni rezultati su klasifikovani kao prisutna i odsutna genska mutacija.

RM po bolesniku je definisana tako da je kod solitarnih lezija RM CRLM zapravo predstavljala i RM po bolesniku. U slučaju multiplih lezija, kada je pozitivna RM detektovana kod jedne ili više CRLM, RM po bolesniku definisana je kao pozitivna. Da bi RM po bolesniku bila definisana kao negativna, sve resecirane CRLM morale su imati negativnu RM.

### 3.4 Praćenje

Sačinjen je plan postoperativnog praćenja bolesnika. Fizikalni pregled i praćenje nivoa karcinoembrionalnog antigena – CEA (eng. *carcinoembryonic antigen*) obavljaće se na svakih 3–6 meseci tokom prve dve godine, a zatim svakih šest meseci do kraja pete godine. CT ili MRI grudnog koša, trbuha i karlice biće izvođeni svakih 3–6 meseci prve dve godine, a zatim svakih 6–12 meseci do pet godina. Ponovna pojava bolesti ili njena progresija biće dijagnostikovane snimanjem. Slaganje procenjene vrste RM od strane hirurga i patologa analizirano je po resekatima jetre i po bolesniku, dok su ostali parametri analizirani po bolesniku.

### 3.5 Statistička obrada podataka

Veličina uzorka računata je po formuli za određivanje razlike između dveju proporcija. Za interval poverenja od 95%, snagu studije od 95%, verovatnoću tačno procenjene RM od strane patologa od 100% i verovatnoću tačno procenjene RM od strane hirurga od 80%, dobijena je minimalna veličina uzorka od 52 resekata jetre. Prilikom statističke obrade podataka, računata su deskriptivne statistike: frekvencije, prosečna vrednost, standardna devijacija, minimum, maksimum, procenti. Podaci su predstavljani grafički, pomoću stubičastih dijagrama, kružnih dijagrama, histograma i boks dijagrama. Slaganje raspodela promenljivih sa normalnom raspodelom testirano je Kolmogorov-Smirnovim testom.

U statističkoj analizi korišćeni su Studentov t-test, Man-Vitnijev test (Mann-Whitney), Maknemanin tekst (McNemar's test), Vilkoksonov (Wilcoxon) test, kao i hi-kvadrat test. Testirane su jednakosti proporcija.

Za utvrđivanje slaganja hirurghovih i patologovih procena resekcionih margina računata su: senzitivnost, specifičnost, pozitivna prediktivna vrednost, negativna prediktivna vrednost i ukupna tačnost testa, kao i odgovarajući intervali poverenja. Takođe je računata i testirana vrednost Koenovog (Cohen) *kappa* koeficijenta, koji meri slaganje dvoje ocenjivača (dve dijagnostičke metode). Vrednost za *kappa* 1 predstavlja savršeno slaganje, a vrednost 0 ukazuje na slučajno slaganje. Preciznije, vrednosti *kappa* 0,01–0,20 znače slabo slaganje; 0,21–0,40 blago slaganje;

vrednosti 0,41–0,60 znače srednje slaganje; 0,61–0,80 značajno slaganje, a vrednosti 0,81–0,99 skoro savršeno slaganje.

Razlike za koje je p vrednost bila manja od 0,05 uzete su kao statistički značajne.

Za statističku obradu podataka korišćeni su Microsoft Excel 2007 i statistički paket Statistica 13.5 (StatSoft Inc., Tulsa, OK, USA), univerzitetska licenca za Univerzitet u Novom Sadu.

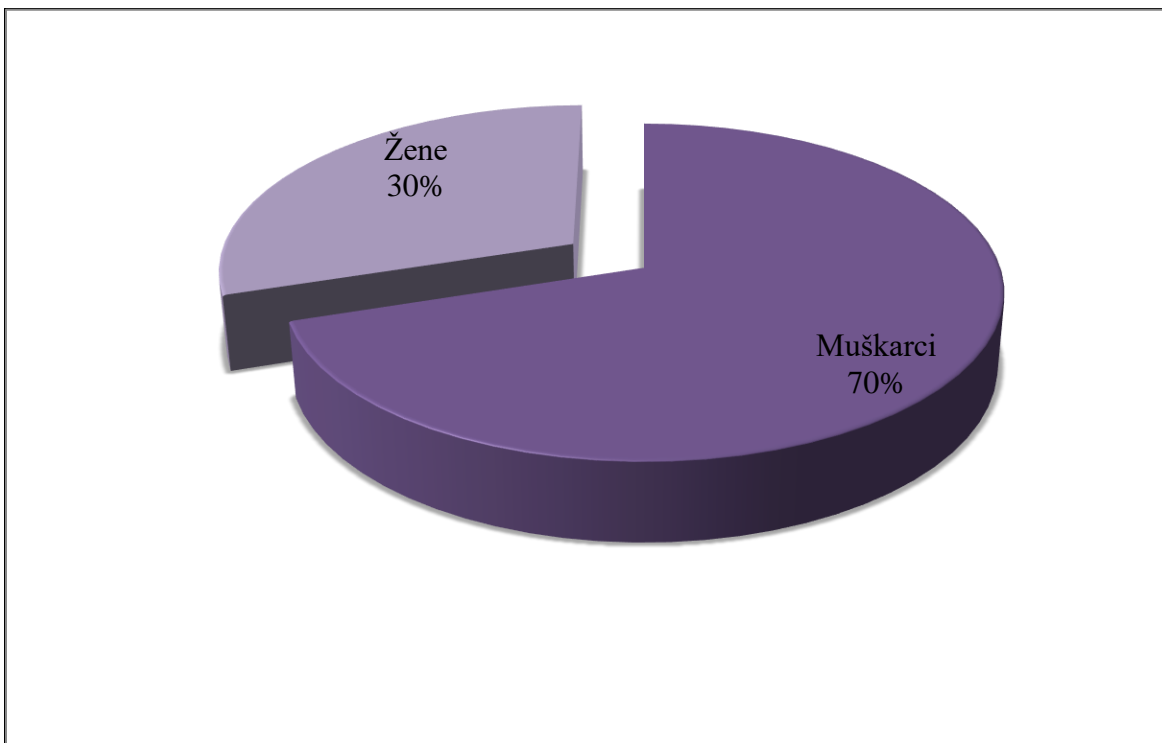
## 4 REZULTATI

Istraživanjem je obuhvaćeno 69 bolesnika sa 154 resekata jetre, u kojima se nalazilo 176 CRLM, koji su operativno lečeni na Klinici za operativnu onkologiju Instituta za onkologiju u Sremskoj Kamenici, u periodu od 1. januara 2018. do 31. avgusta 2019. godine. Svi bolesnici su u ovom periodu prvi put operativno lečeni i imaju validan podatak o intraoperativnoj proceni resekcione margine.

### 4.1 Ukupni rezultati po bolesnicima

#### 4.1.1 Pol bolesnika

Od ukupno 69 bolesnika, muškog pola je bilo 48 (69,6%), dok su preostalih 21 (30,4%) bile osobe ženskog pola (Grafikon 4).



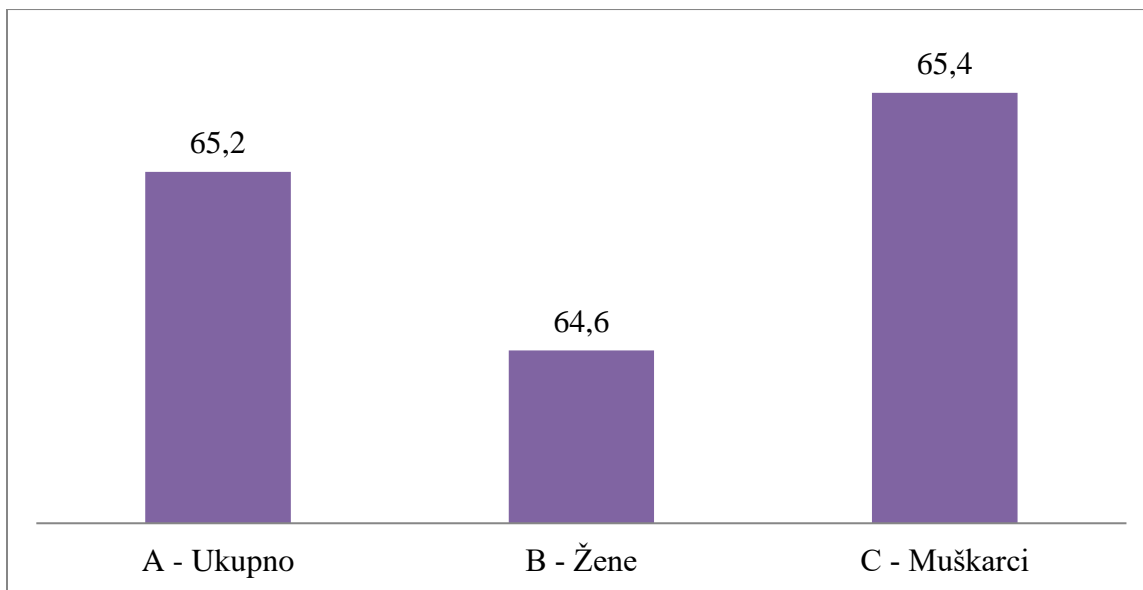
**Grafikon 4.** Distribucija bolesnika sa jetrenim metastazama kolorektalnog adenokarcinoma po polu.

#### 4.1.2 Životna dob bolesnika u vreme dijagnostikovanja jetrenih metastaza kolorektalnog adenokarcinoma

Analizom životne dobi bolesnika dobijeno je da je prosečna životna dob operisanih zbog CRLM u vreme dijagnostikovanja bolesti iznosila  $65,2 \pm 8,68$  godina. Najmlađi bolesnik je bio životne dobi od 23, a najstariji od 78 godina (Grafikon 5, stubac A).

Posmatrano po polu, prosečna životna dob bolesnica uključenih u istraživanje u vreme postavljanja dijagnoze CRLM je iznosila  $64,6 \pm 11,5$  godina. Najmlađa bolesnica je bila životne dobi od 23 godine, dok je najstarija imala 77 godina (Grafikon 5, stubac B).

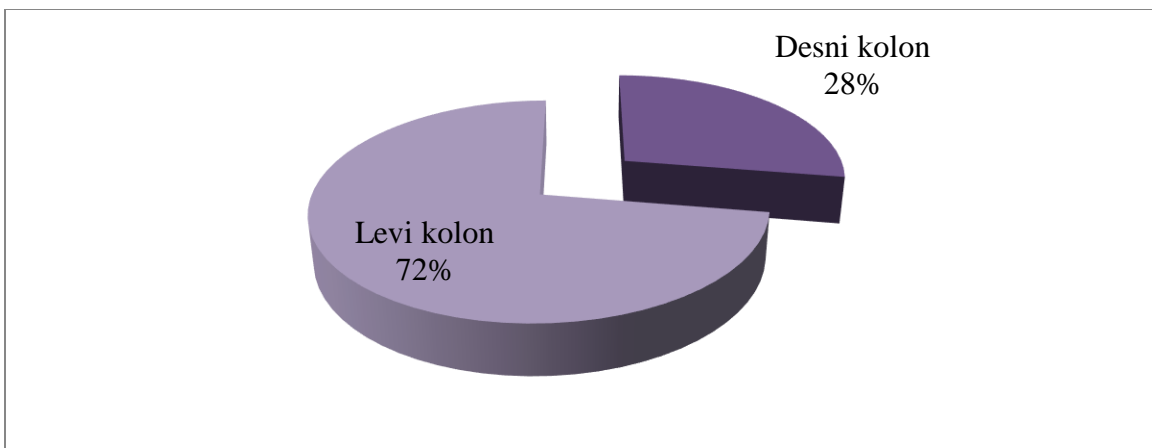
Kada su u pitanju bolesnici muškog pola, njihova prosečna životna dob u vreme postavljanja dijagnoze CRLM iznosila je  $65,4 \pm 7,22$  godine, pri čemu je najmlađi bolesnik imao 48, a najstariji 78 godina (Grafikon 5, stubac C).



**Grafikon 5.** Prosečna životna dob bolesnika u vreme dijagnostikovanja CRLM izražena u godinama.

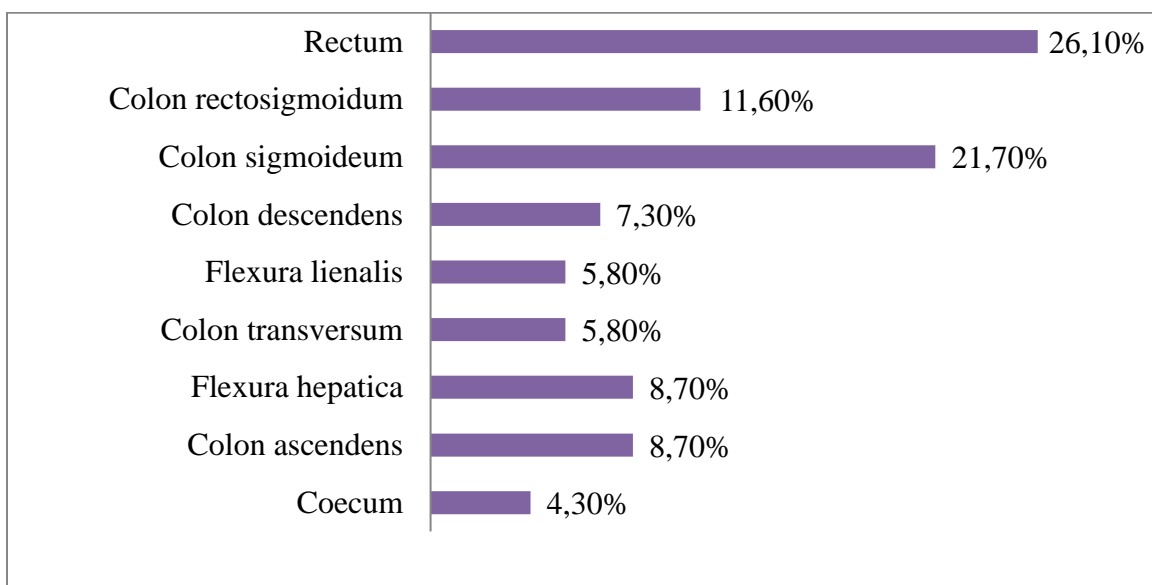
#### 4.1.3 Lokalizacija primarnog tumora

U pogledu lokalizacije primarnog tumora, 19 (28,0%) bolesnika imalo je primarni tumor na desnom kolonu, dok je preostalih 50 (72,0%) bilo sa primarnim tumorom lociranim na levoj strani (Grafikon 6).



**Grafikon 6.** Distribucija bolesnika prema lokalizaciji primarnog tumora.

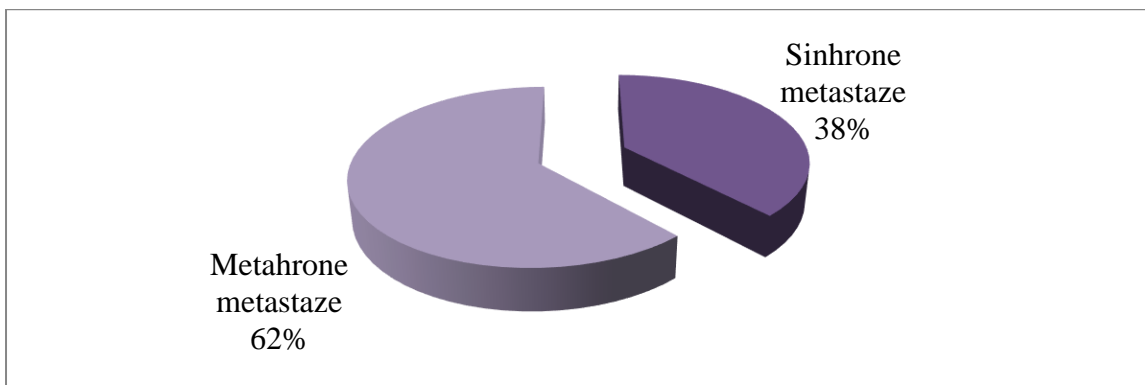
Što se tiče detaljne lokalizacije primarnog tumora bolesnika operisanih zbog CRLM, dobijeni rezultati pokazuju da je najmanje bilo bolesnika operisanih zbog tumora na cekumu, svega troje (4,3%), prate ih bolesnici sa primarnim tumorom na lijenalnoj fleksuri i poprečnom kolonu kojih je bilo po četvoro (5,8%). Na silaznom kolonu primarni tumor je imalo petoro (7,3%) bolesnika, a onda sledi po šestoro (8,7%) bolesnika sa primarnim tumorom na hepaticičnoj fleksuri i uzlaznom kolonu, na rektosigmi primarni tumor je bio prisutan kod osmoro (11,6%) bolesnika, na sigmoidnom kolonu kod 15 (21,7%) bolesnika a najveći broj bolesnika, njih 18 (26,1%), imalo je primarni tumor na rektumu (Grafikon 7).



**Grafikon 7.** Distribucija bolesnika prema detaljnoj lokalizaciji primarnog tumora.

#### 4.1.4 Vreme pojave jetrenih metastaza kolorektalnog adenokarcinoma

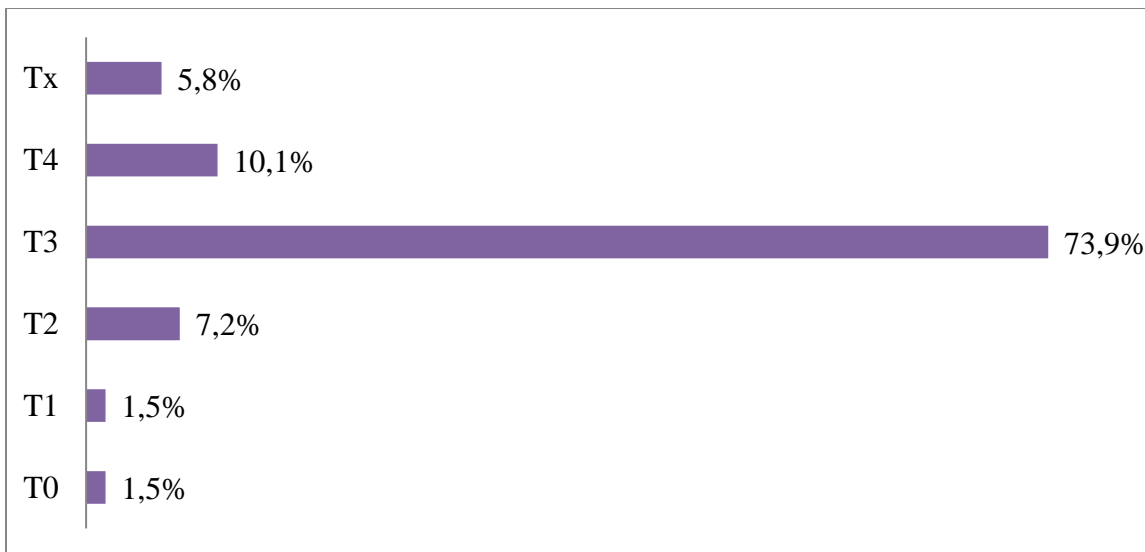
U pogledu vremena pojave CRLM, kod 26 (37,7%) bolesnika CRLM su bile sinhronne sa primarnim tumorom, dok se kod 43 (62,3%) bolesnika radilo o metahronim lezijama (Grafikon 8).



**Grafikon 8.** Distribucija bolesnika u odnosu na vreme pojave CRLM.

#### 4.1.5 T stadijum primarnog tumora

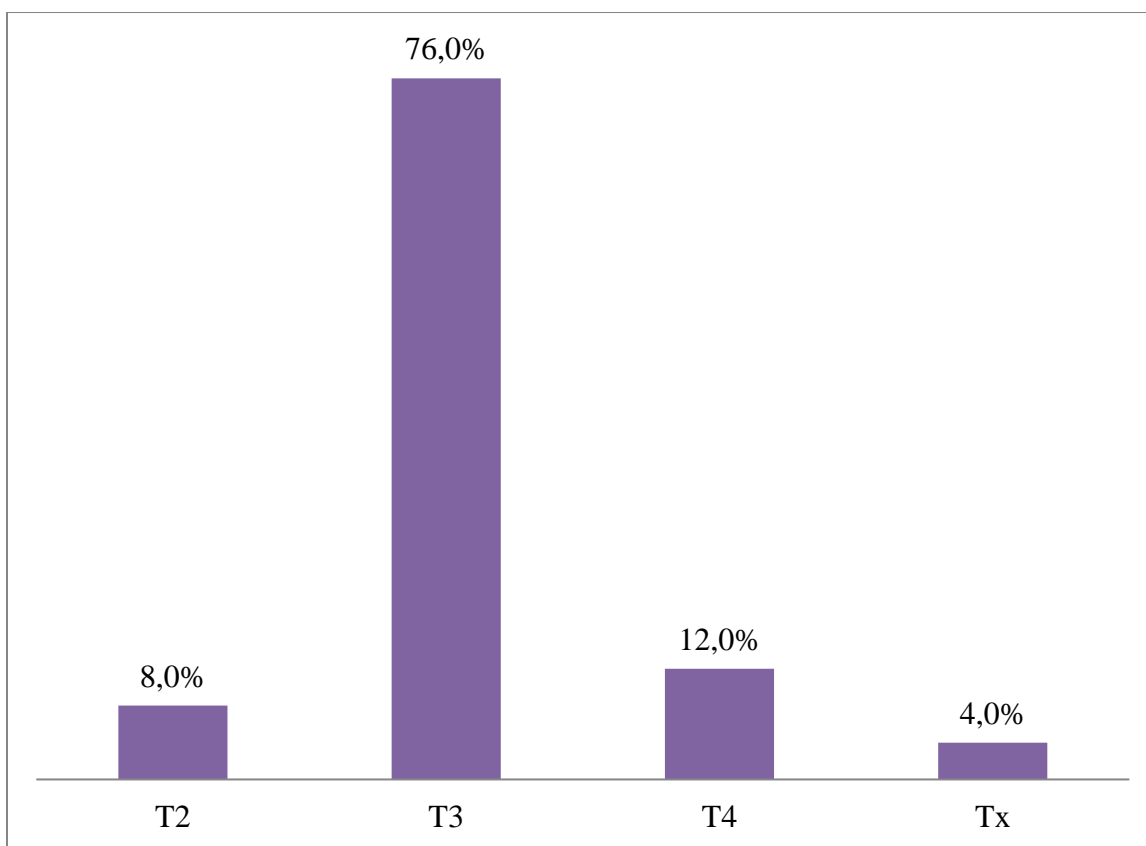
U odnosu na T stadijum primarnog tumora, najviše bolesnika je imalo T3 stadijum, čak njih 51 (73,9%), sedmoro (10,1%) bolesnika je imalo T4 stadijum, petoro (7,2%) bolesnika je bilo sa T2 stadijumom primarnog tumora, te po jedan (1,5%) bolesnik sa T1 i T0 stadijumom. Kod četvoro (5,8%) bolesnika T stadijum primarnog tumora nije bio poznat (Grafikon 9).



**Grafikon 9.** Distribucija T stadijuma primarnog tumora bolesnika.



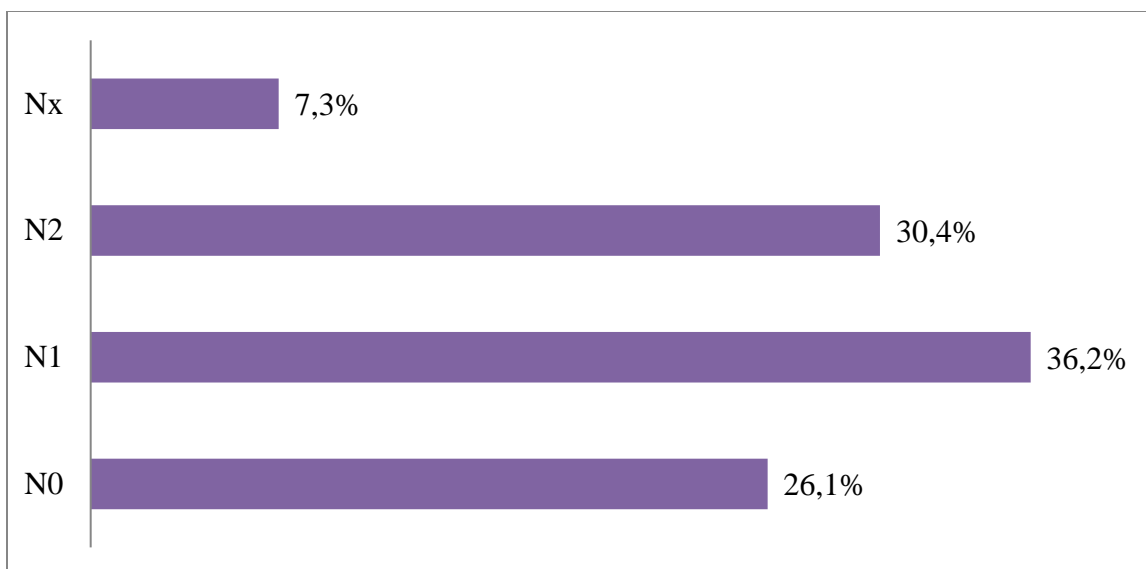
Adjuvantnu hemioterapiju nakon operacije primarnog tumora primalo je 25 (36,2%) bolesnika. Kod ostalih 44 (63,8%) bolesnika nije bila indikovana HT nakon operacije primarnog tumora. Analizom T stadijuma primarnog tumora možemo videti da je najviše bolesnika koji su primali adjuvantnu HT posle operacije primarnog tumora bilo sa T3 stadijumom – 19 bolesnika (76,0%). Sledeći po učestalosti su bolesnici sa T4 stadijumom, kojih je bilo troje (12,0%). Na poslednjem mestu su bolesnici sa T2 stadijumom tumora – njih dvoje (8,0%). Kod jednog bolesnika (4%) T stadijum primarnog tumora nije bio poznat (Grafikon 10).



**Grafikon 10.** Distribucija T stadijuma primarnog tumora kod bolesnika koji su primali adjuvantnu HT nakon operacije primarnog tumora.

#### 4.1.6 N stadijum primarnog tumora

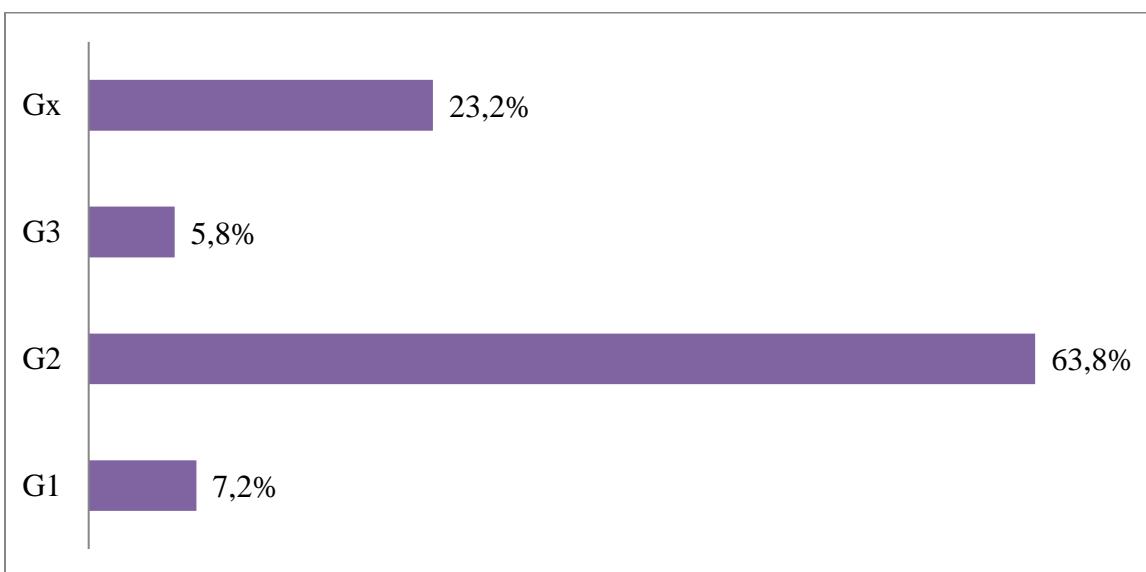
Kada je u pitanju N stadijum primarnog tumora, najviše bolesnika je bilo sa N1 stadijumom – 25 (36,2%), 21 (30,4%) bolesnik je imao N2 stadijum, 18 (26,1%) njih bilo je sa N0 stadijumom, dok je kod petoro (7,3%) bolesnika N stadijum bio nepoznat (Grafikon 11).



**Grafikon 11.** Distribucija N stadijuma primarnog tumora po bolesniku.

#### 4.1.7 G stadijum primarnog tumora

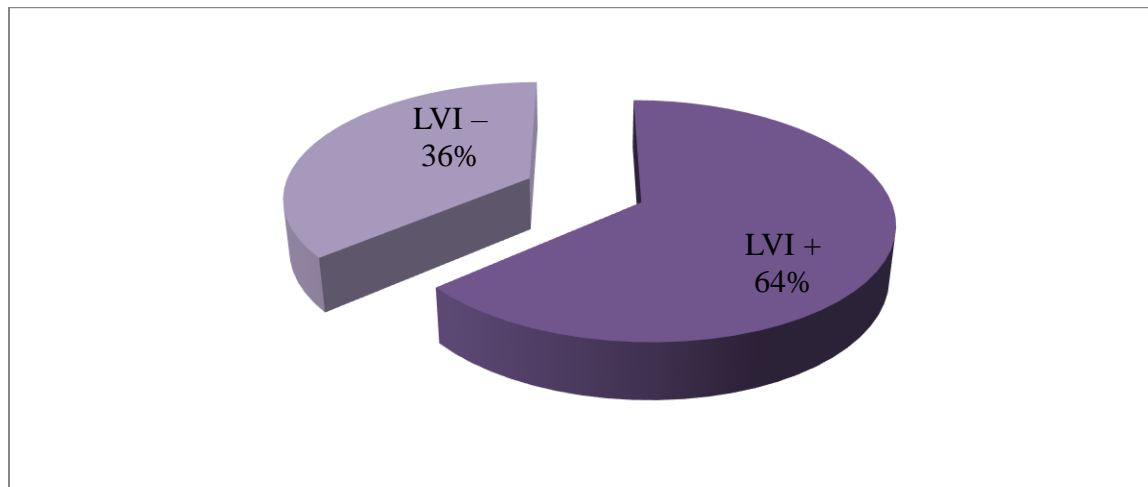
U pogledu G stadijuma primarnog tumora, najviše bolesnika je imalo G2 stadijum – njih 44 (63,8%), dok je G1 stadijum imalo petoro (7,2%) bolesnika. Najmanje je bilo bolesnika sa G3 stadijumom primarnog tumora, svega četvero (5,8%). Kod 15 (23,2%) bolesnika G stadijum primarnog tumora nije bio poznat (Grafikon 12).



**Grafikon 12.** Distribucija G stadijuma primarnog tumora po bolesniku.

#### 4.1.8 Limfovaskularna invazija

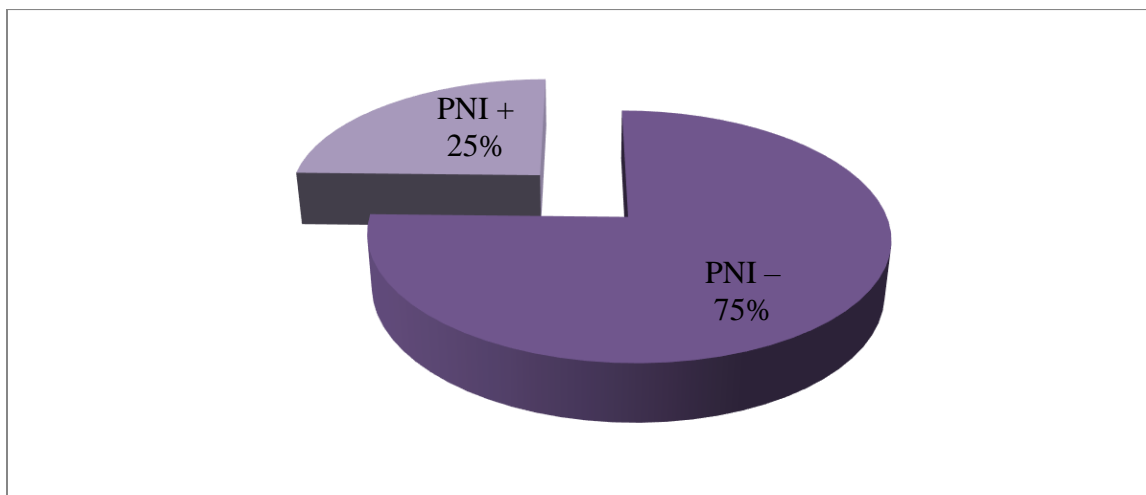
Kada se govori o limfovaskularnoj invaziji (LVI), kod 44 (63,8%) bolesnika ona je bila prisutna, dok kod njih 25 (36,2%) nije (Grafikon 13).



**Grafikon 13.** Distribucija limfovaskularne invazije pri patološkom pregledu primarnog tumora po bolesniku.

#### 4.1.9 Perineuralna invazija

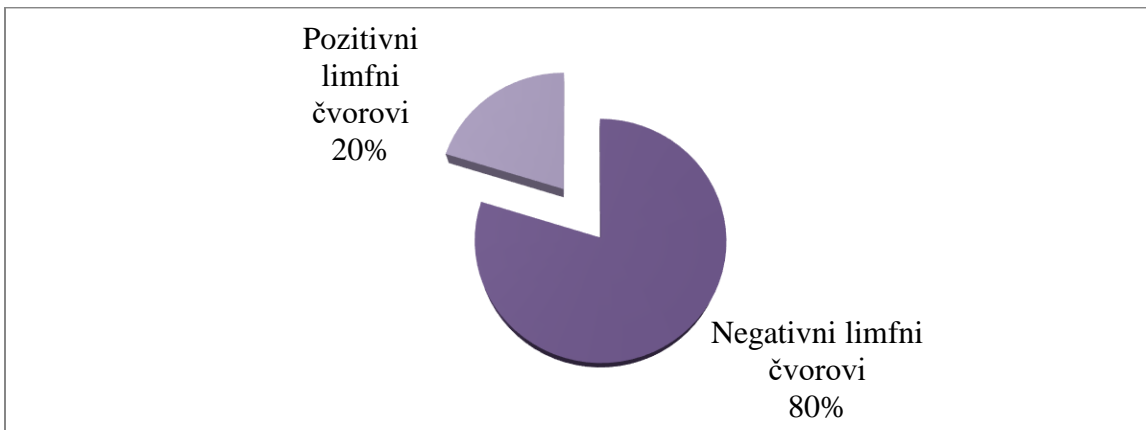
Kada je u pitanju perineuralna invazija (PNI), kod 17 (24,6%) bolesnika PNI je bila prisutna, a kod preostalih 52 (75,4%) nije (Grafikon 14).



**Grafikon 14.** Distribucija PNI pri patološkom pregledu primarnog tumora po bolesniku.

#### 4.1.10 Zahvaćenost limfnih čvorova

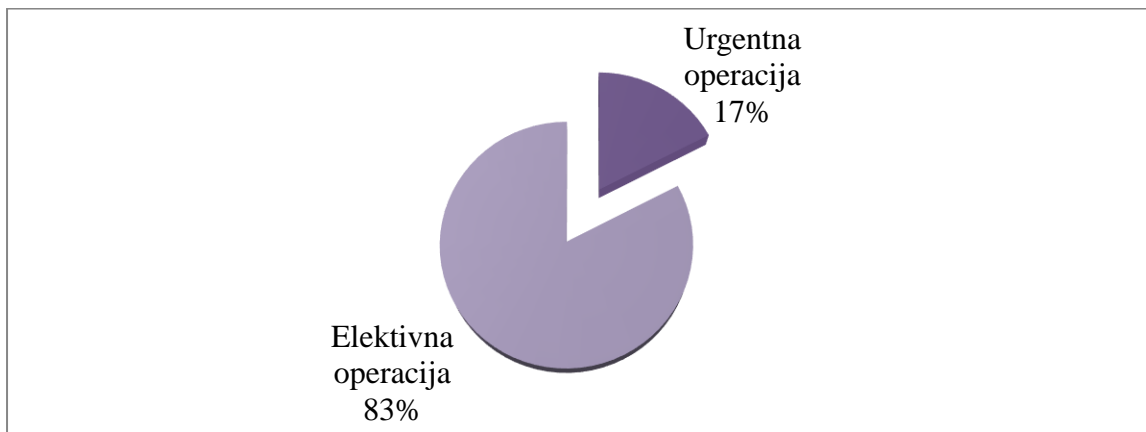
Podaci o zahvaćenosti limfnih čvorova raspoloživi su za 65 bolesnika. Bar jedan pozitivan limfni čvor registrovan je kod njih 45 (69,2%). Od ukupno pregledanih 1014 limfnih čvorova, 205 (20,2%) bilo je pozitivno, dok je preostalih 809 (79,8%) bilo negativno (Grafikon 15).



**Grafikon 15.** Odnos negativnih i pozitivnih limfnih čvorova (LN), u odnosu na ukupan broj pregledanih LN pri operaciji primarnog tumora.

#### 4.1.11 Stepen hitnosti operacije primarnog tumora

Od ukupnog broja bolesnika, kod njih 12 (17,4%) izvedena je hitna operacija primarnog tumora, dok kod 57 (82,6%) bolesnika nije postojala indikacija za hitnom operacijom primarnog tumora, te je ista izvedena nakon adekvatne preoperativne pripreme bolesnika (Grafikon 16).



**Grafikon 16.** Distribucija bolesnika u odnosu na stepen hitnosti operacije primarnog tumora.

#### **4.1.12 Preoperativna imidžing dijagnostika**

Preoperativna procena resektabilnosti kod 55 (79,7%) bolesnika izvršena je na osnovu snimaka načinjenih nuklearno-magnetnom rezonancom. Prosečan broj CRLM po rezultatima snimanja ovom metodom iznosio je  $1,4 \pm 2,04$  po bolesniku, sa rasponom 0–10 i medijanom od 1. Preostalih 14 (20,3%) bolesnika imalo je snimak načinjen kompjuterizovanom tomografijom.

Kod 15 (21,8%) bolesnika radiolog se nije izjasnio o preciznoj lokalizaciji jetrene metastaze, bilobarno su metastatske lezije bile prisutne kod 25 (36,2%) bolesnika, dok je sa unilobularnim lezijama bilo 29 (42,0%) bolesnika.

Kada su u pitanju metastatske lezije sa najvećim dijametrom, njihova veličina se kretala od 4,8 mm do 103,0 mm, sa medijanom od 29,0 mm i sa prosečnim dijametrom od  $33,1 \pm 19,9$  mm. O dimenziji najveće metastatske lezije radiolog se izjasnio kod 54 (78,3%) bolesnika.

#### **4.1.13 Hirurgija jetrenih metastaza kolorektalnog adenokarcinoma**

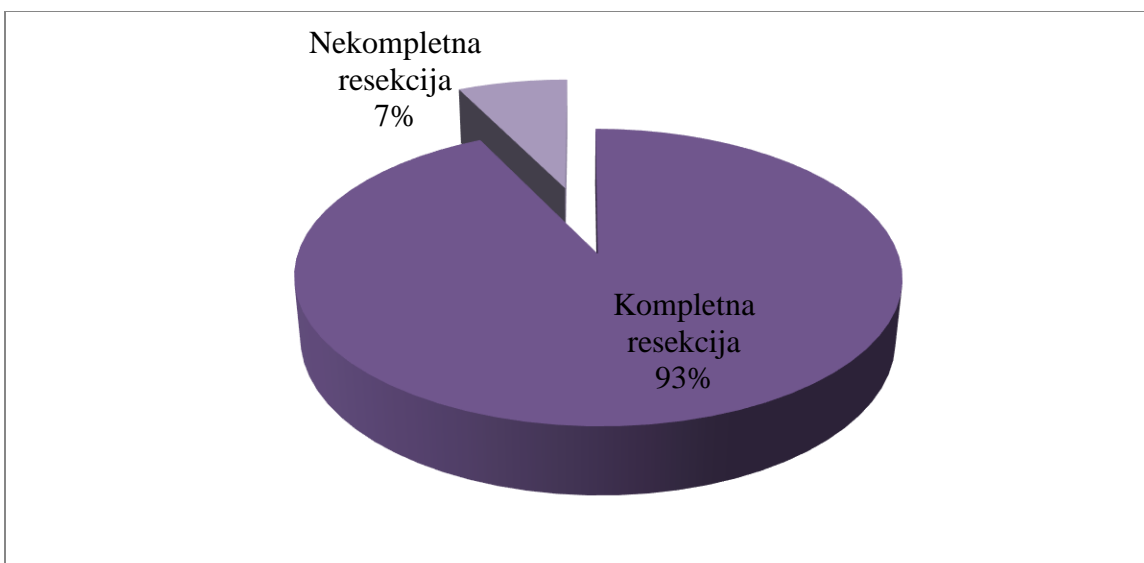
Kod svih 69 bolesnika je zbog CRLM izvršena resekcija jetre, dok su tri (4,4%) bolesnika dva puta operisana, zbog relapsa metastatske bolesti u jetri.

Kod 64 (92,8%) bolesnika izvršena je kurativna operacija, dok je kod petoro (7,2%) bolesnika operacija bila palijativnog karaktera.

Hirurg je registrovao ukupno 176 metastatskih lezija, što iznosi  $2,5 \pm 2,10$  metastatskih lezija po bolesniku (raspon 1–10, medijana 2). Sve metastatske lezije nalazile su se u 154 resekata jetre, što iznosi  $2,2 \pm 1,85$  resekata jetre po bolesniku (raspon 1–10, medijana 1). Ako pogledamo broj metastatskih lezija po resekatu, dobijamo da se u proseku u jednom resekatu jetre nalazilo  $1,1 \pm 0,48$  metastatskih lezija (raspon 1–3, medijana 1).

#### **4.1.14 Kompletnost resekcije jetrenih metastaza kolorektalnog adenokarcinoma**

Kompletna resekcija metastatskih lezija izvedena je kod 64 (92,8%) bolesnika, dok je kod njih petoro (7,2%) nakon operacije zaostalo tumorskog tkiva, u metastazama koje zbog njihove anatomske lokalizacije nisu mogle biti uklonjene. Kod troje (4,3%) bolesnika izvedena je R2 resekcija, a kod dvoje (2,9%) cele tumorske promene nisu resecirane, zbog njihove masivnosti ili anatomske lokalizacije (Grafikon 17).



**Grafikon 17.** Distribucija kompletnosti resekcije CRLM po proceni hirurga.

#### 4.1.15 Dijametar najveće metastaze

Patolog je pregledao ukupno 176 jetrenih metastaza CRC-a, što je u proseku  $2,5 \pm 2,09$  lezija po bolesniku. Dijametar najveće lezije kretao se u rasponu 2–170 mm, sa prosekom od  $33,8 \pm 29,2$  mm i medijanom od 29 mm (Tabela 3).

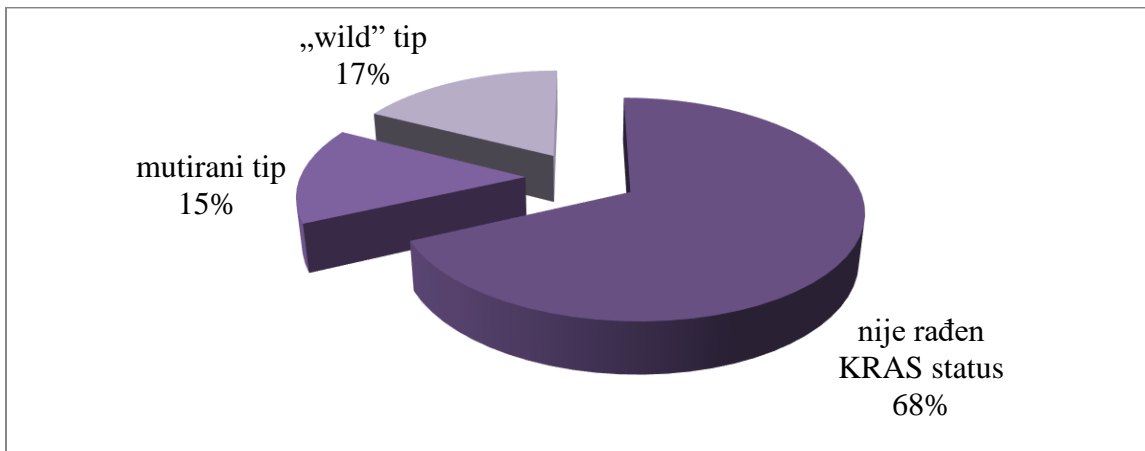
Izvršeno je i poređenje rezultata dobijenih magnetnom rezonancom i pregledom patologa. Vilkoksonovim testom utvrđeno je da ne postoji statistički značajna razlika u vrednostima dijametara najvećih metastatskih lezija dobijenih magnetnom rezonancom i pregledom patologa ( $p = 0,835$ ) (Tabela 3).

**Tabela 3.** Prosečan dijametar najveće metastaze meren NMI i na patohistološkom preparatu.

	Prosečan dijametar najveće metastaze (mm)	Standardna devijacija	Raspon (mm)	Medijana (mm)
NMI	33,1	19,97	4,78–103,0	29,0
Ocena patologa	33,8	29,16	2,0–170,0	29,0

#### 4.1.16 KRAS status

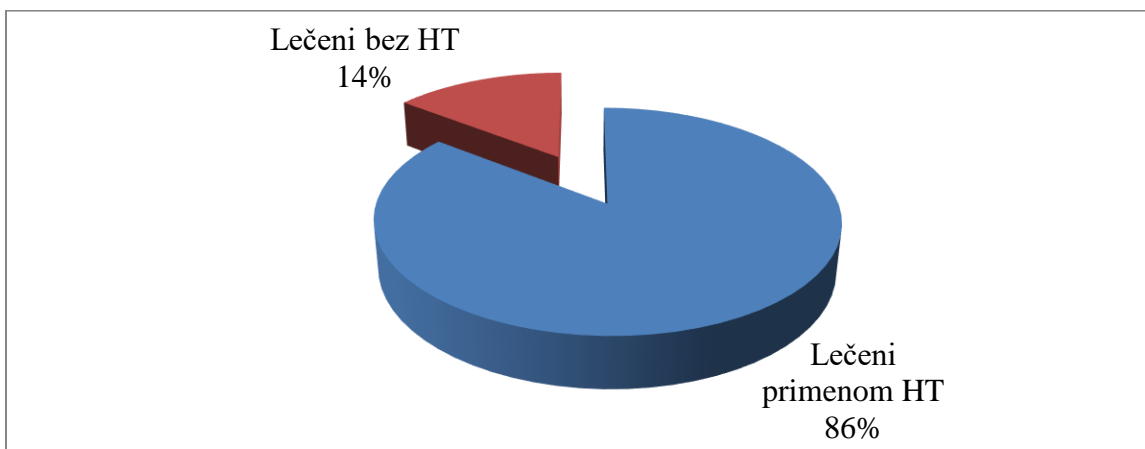
U pogledu KRAS statusa, čak kod 47 (68,1%) bolesnika KRAS status nije određen, 12 (17,4%) bolesnika je bilo sa „wild” tipom, dok je 10 (14,5%) bolesnika bilo sa mutiranim tipom (Grafikon 18).



**Grafikon 18.** Distribucija KRAS statusa po bolesniku.

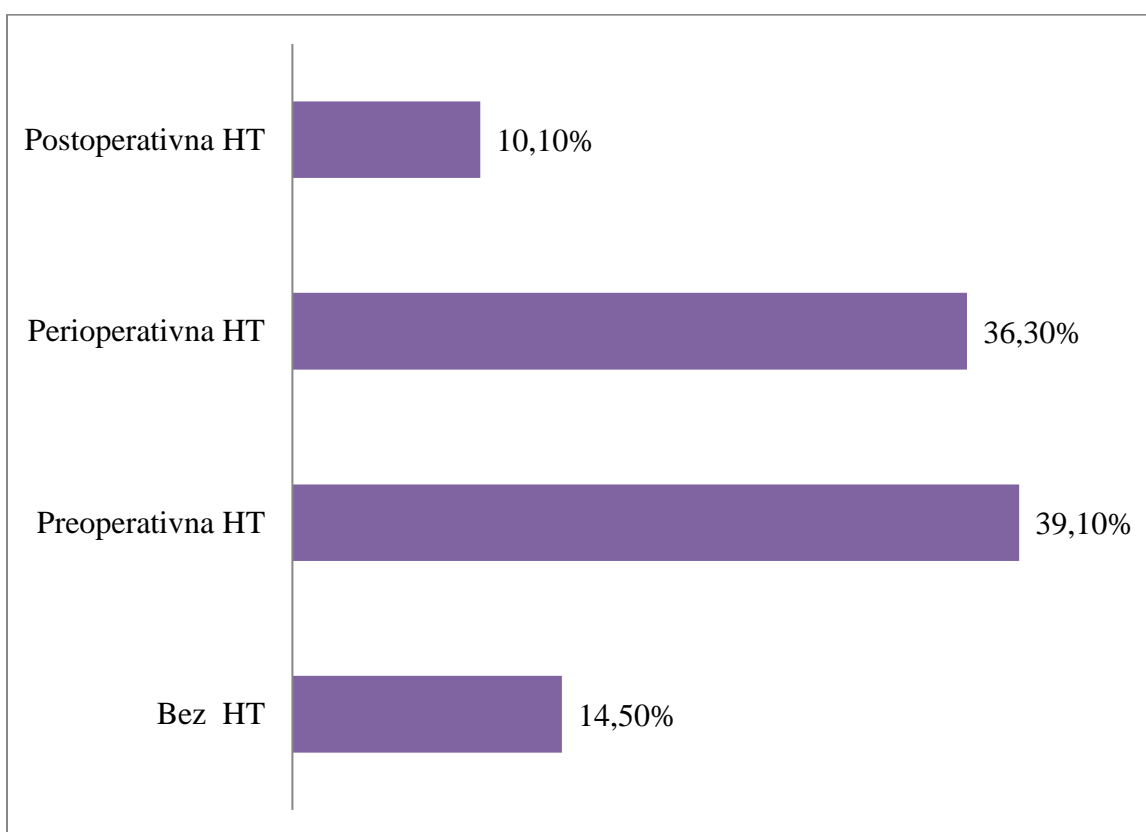
#### 4.1.17 Hemioterapija

Od ukupno 69 bolesnika, njih 59 (85,5%) primalo je određenu liniju HT u toku lečenja CRLM. Preostalih 10 (14,5%) lečeni su bez hemioterapije (Grafikon 19).



**Grafikon 19.** Distribucija bolesnika po primeni hemioterapije u lečenju CRLM.

Od ukupno 59 bolesnika koji su primali hemioterapiju u toku lečenja CRLM, njih 27 (45,8%) primalo je samo preoperativnu hemioterapiju, 25 (42,4%) perioperativnu, i sedmoro (11,8%) samo postoperativnu hemioterapiju. Od 27 bolesnika koji su primali samo preoperativnu hemioterapiju, 10 (37,0%) su ovu terapiju primali u dva navrata, pre prve operacije metastaza na jetri, a potom i kod relapsa bolesti (Grafikon 20).

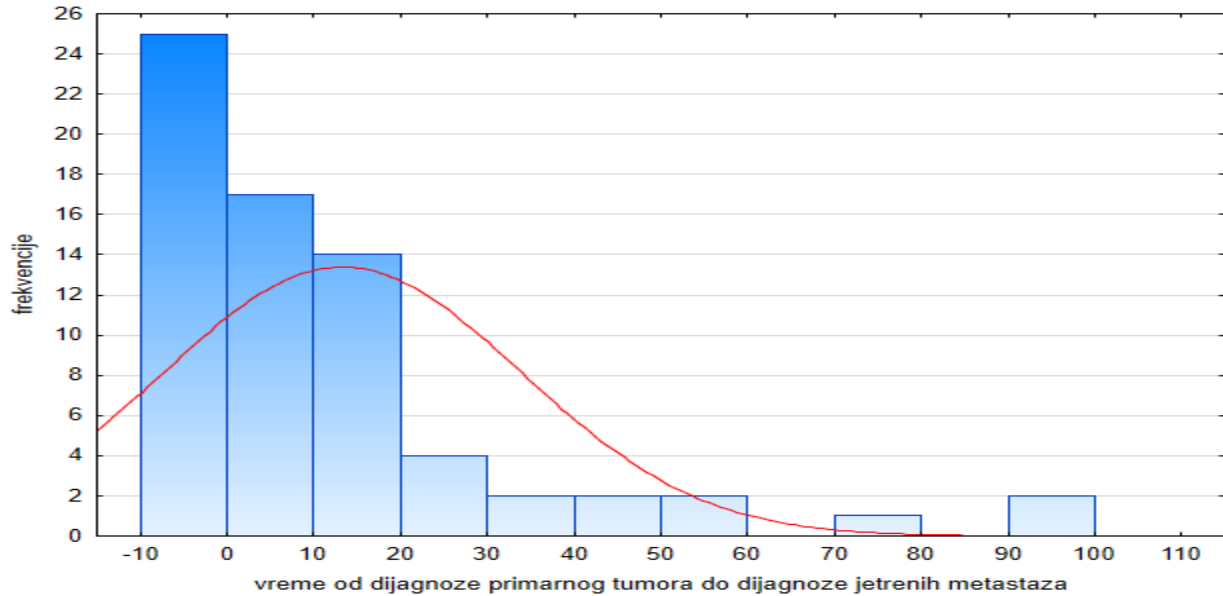


**Grafikon 20.** Distribucija primenjene hemioterapije u lečenju jetrenih metastaza kolorektalnog adenokarcinoma

#### **4.1.18 Vreme od dijagnostikovanja primarnog tumora do dijagnostikovanja jetrenih metastaza**

Vreme od dijagnostikovanja primarnog tumora do dijagnostikovanja jetrenih metastaza kolorektalnog adenokarcinoma kretalo se od nula meseci kada su istovremeno otkrivene jetrene metastaze i primarni tumor, do maksimalnih 96 meseci. Medijana je iznosila pet meseci, dok je prosečan interval od dijagnoze primarnog tumora do dijagnoze jetrenih metastaza iznosio  $13,2 \pm 20,6$  meseci (Grafikon 21).

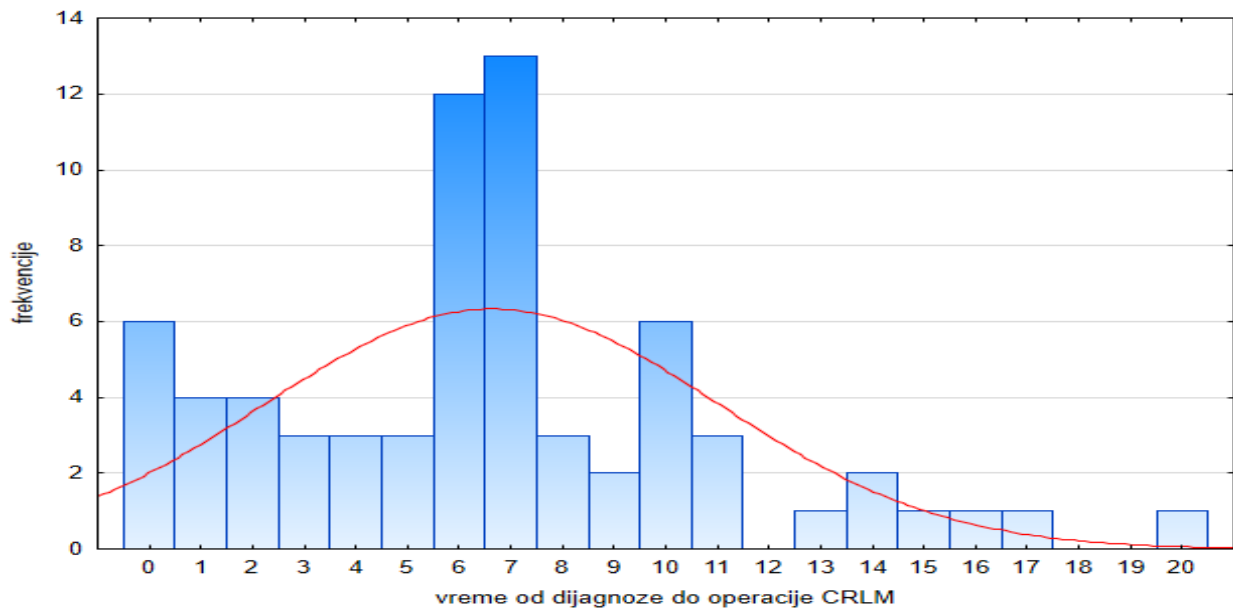




**Grafikon 21.** Histogram frekvencija za vreme od dijagnoze primarnog tumora do dijagnoze jetrenih metastaza

#### 4.1.19 Vreme od dijagnostikovanja do operacije jetrenih metastaza

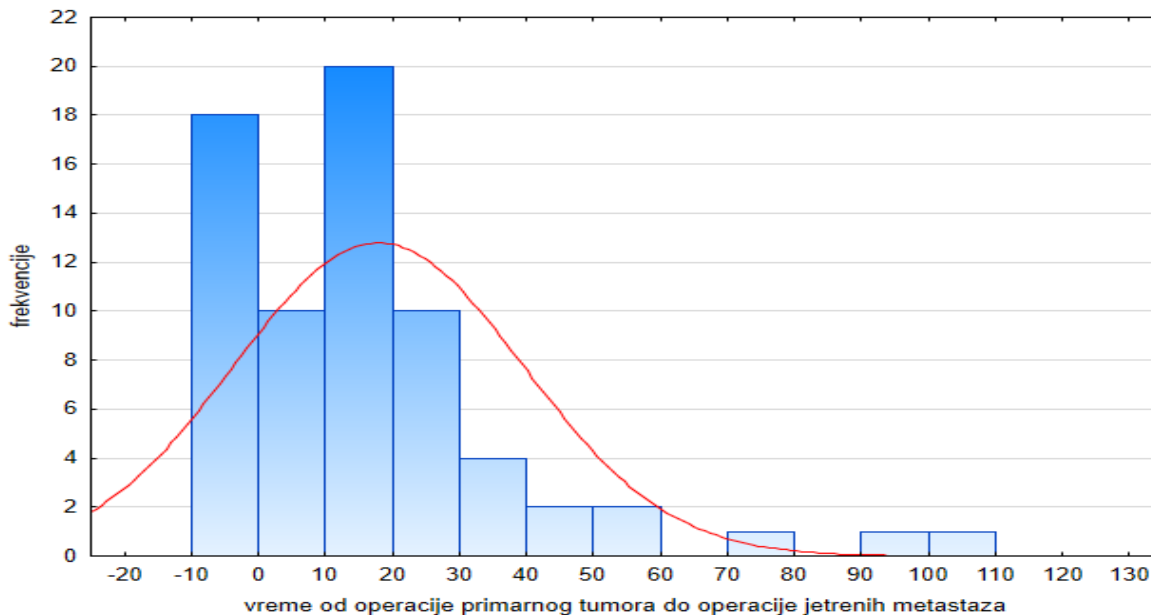
Vremenski interval od postavljanja dijagnoze CRLM, do njihove operacije kretao se u rasponu od nula do 20 meseci, sa prosekom od  $6,6 \pm 4,34$  meseci, i medijanom od šest meseci (Grafikon 22).



**Grafikon 22.** Histogram frekvencija za vreme od dijagnoze do operacije CRLM.

#### 4.1.20 Vreme od operacije primarnog tumora do operacije jetrenih metastaza

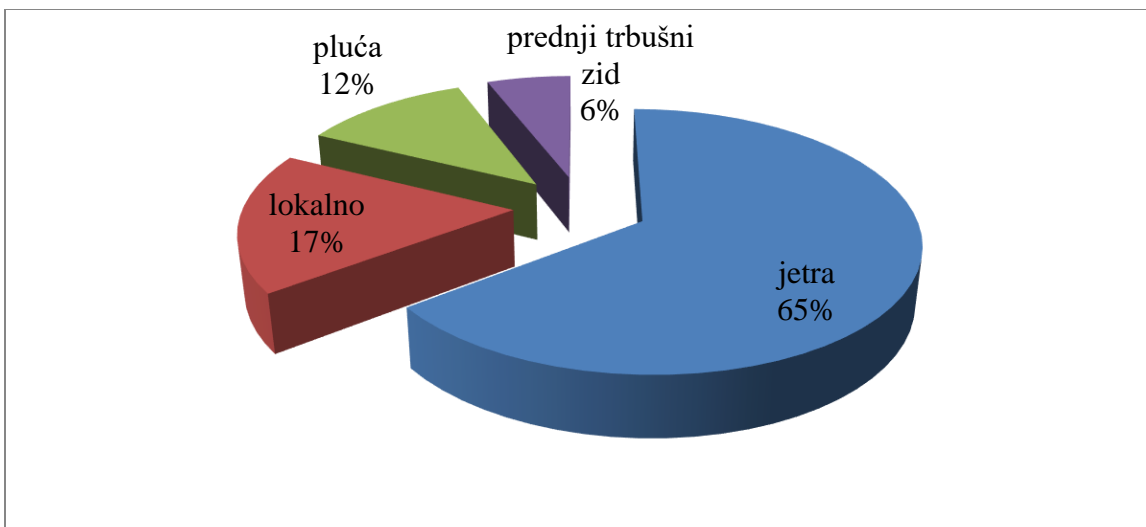
Prosečno vreme od operacije primarnog tumora do operacije jetrenih metastaza je iznosilo  $17,7 \pm 21,6$  meseci. Minimalni interval je iznosio  $-6$  meseci, kada je šest meseci pre operacije primarnog tumora izvedena operacija jetrenih metastaza, dok je maksimalni interval iznosio 110 meseci. Medijana je iznosila 13 meseci (Grafikon 23).



**Grafikon 23.** Histogram frekvencija za vreme od operacije primarnog tumora do operacije jetrenih metastaza.

#### 4.1.21 Relaps bolesti

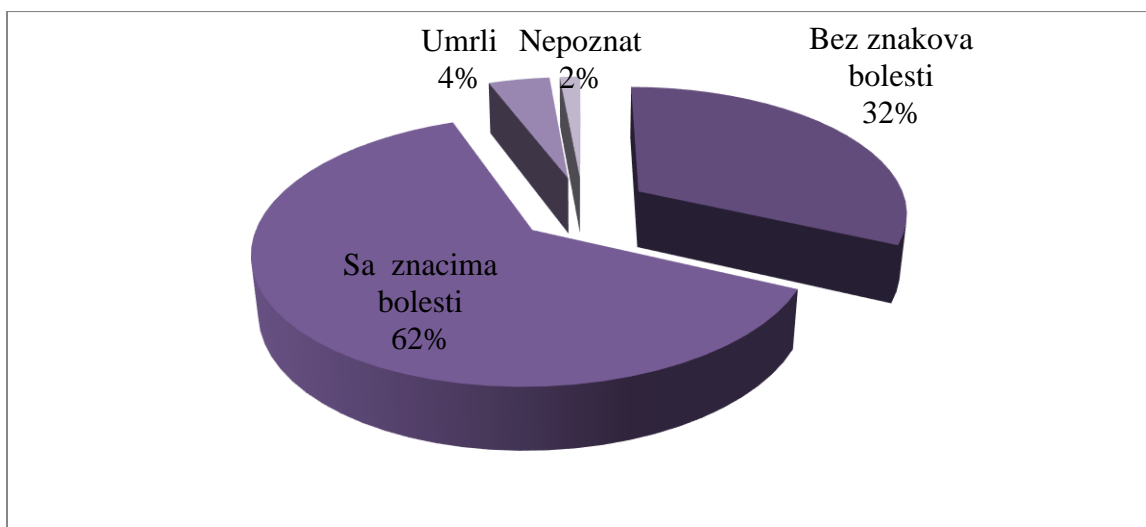
Od ukupnog broja bolesnika uključenih u istraživanje, njih 17 (24,6%) imalo je recidiv nakon operacija. Od toga, 11 (64,7%) bolesnika je imalo relaps na jetri, troje (17,6%) je imalo lokalni recidiv, dvoje (11,8%) recidiv na plućima, a jedan (5,9%) recidiv na prednjem trbušnom zidu (Grafikon 24).



**Grafikon 24.** Mesto pojave recidiva nakon operacije jetrene metastaze kolorektalnog adenokarcinoma.

#### 4.1.22 Trenutno zdravstveno stanje bolesnika

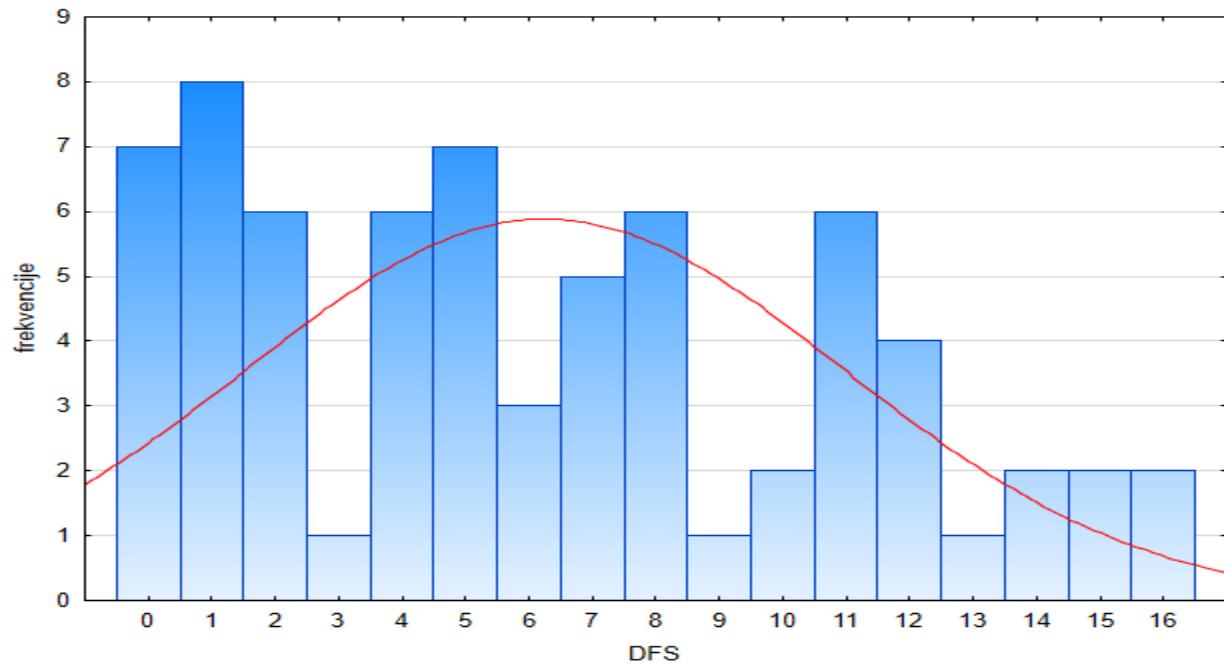
Od ukupnog broja bolesnika, na kraju studije bez znakova bolesti bila su 22 (31,9%) bolesnika, dok je sa prisutnim znacima bolesti bilo njih 43 (62,3%). Tri (4,35%) bolesnika su umrla, a kod jednog (1,45%) je trenutno zdravstveno stanje bilo nepoznato (Grafikon 25).



**Grafikon 25.** Distribucija trenutnog zdravstvenog stanja bolesnika.

#### 4.1.23 Preživljavanje bez bolesti nakon operacije jetrenih metastaza kolorektalnog adenokarcinoma

Prosečni DFS nakon operacije jetrenih metastaza kolorektalnog adenokarcinoma iznosio je  $6,2 \pm 4,67$  meseci, a kretao se u rasponu 0–16 meseci, sa medijanom od pet meseci (Grafikon 26).



**Grafikon 26.** Histogram frekvencija za DFS.

## 4.2 Rezultati po resekcionaloj margini po bolesniku

### 4.2.1 Pol bolesnika

Analizom distribucije RM koju je procenio hirurg po polu bolesnika, dobijen je sledeći rezultat: kod osoba muškog pola negativna RM postignuta je kod 33 (68,7%), a pozitivna RM kod 15 (31,3%) bolesnika. Kada je analizirana hirurški postignuta RM kod žena, rezultat kaže da je kod 15 (71,4%) žena RM negativna, dok je u šest (28,6%) slučajeva postignuta pozitivna RM (Tabela 4). Pirsonovim hi-kvadrat testom utvrđeno je da ne postoji statistički značajna povezanost između pola i statusa RM koji je utvrdio hirurg ( $\chi^2 = 0,027$ ;  $p = 0,827$ ).

**Tabela 4.** Odnos pola i statusa resekcione margine po proceni hirurga.

	RM–	RM+	Ukupno
Muškarci	33 (68,7%)	15 (31,3%)	48
Žene	15 (71,4%)	6 (28,6%)	21
Ukupno	48 (69,6%)	21 (30,4%)	69

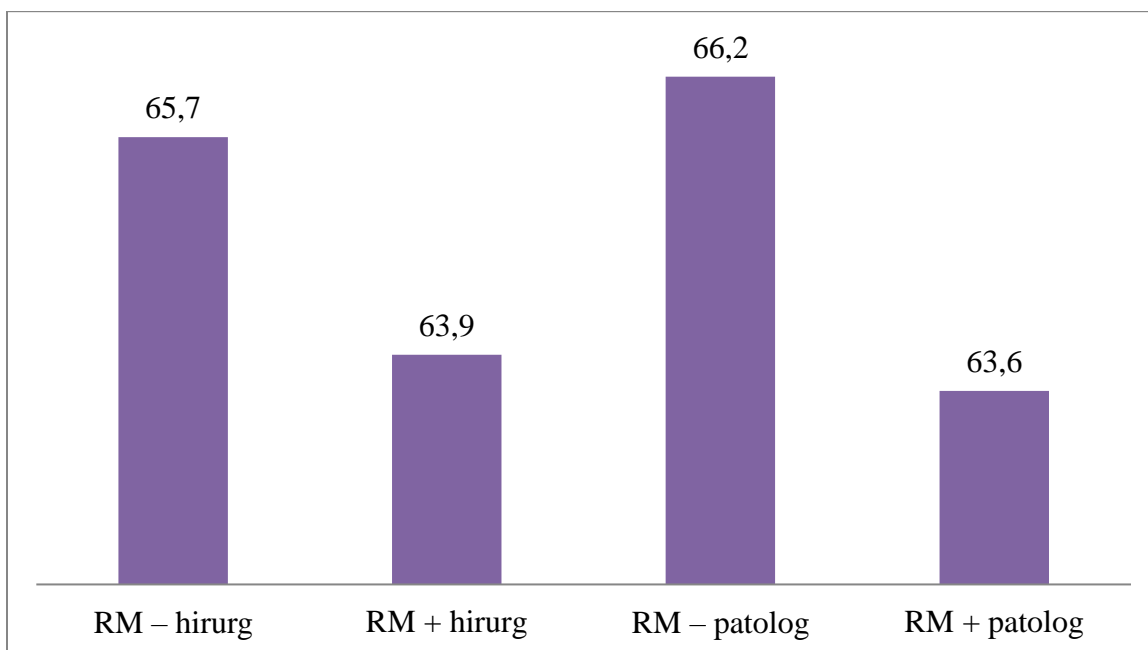
Kada je RM procenjivao patolog, kod muškaraca je negativna RM postignuta kod 27 (56,3%) bolesnika, dok je pozitivna RM postignuta kod njih 21 (43,7%). Kada su žene u pitanju, odnos negativne i pozitivne RM je 15 (71,4%) naspram 6 (28,6%) (Tabela 5). Pirsonovim hi-kvadrat testom je utvrđeno da ne postoji statistički značajna povezanost između pola i statusa RM koji je utvrdio patolog ( $\chi^2 = 0,143$ ;  $p = 0,241$ ). Kokran-Mantel-Hencelovim (Cochran–Mantel–Haenszel test) testom utvrđeno je da ne postoje statistički značajne razlike u učestalostima statusa resekcione margine u odnosu na pol bolesnika, pri proceni hirurga i patologa ( $\chi^2 = 1,756$ ;  $p = 0,416$ ).

**Tabela 5.** Odnos pola i statusa resekcione margine po proceni patologa.

	RM–	RM+	Ukupno
Muškarci	27 (56,3%)	21 (43,7%)	48
Žene	15 (71,4%)	6 (28,6%)	21
Ukupno	42	27	69

#### 4.2.2 Životna dob bolesnika u vreme dijagnostikovanja jetrenih metastaza kolorektalnog adenokarcinoma

Prosečna životna dob bolesnika sa negativnom RM, po proceni hirurga, iznosila je  $65,7 \pm 9,63$  godina, a bolesnika sa pozitivnom RM  $63,9 \pm 5,95$  godina (Grafikon 27). T-testom nezavisnih uzoraka utvrđeno je da ne postoji statistički značajna povezanost između životne dobi u vreme dijagnostikovanja CRLM i statusa RM po bolesniku koju je utvrdio hirurg ( $t = 0,822$ ;  $p = 0,414$ ). Prosečna životna dob bolesnika sa negativnom RM, po proceni patologa, iznosila je  $66,2 \pm 9,61$  godina, dok je za bolesnike sa pozitivnom RM bila  $63,6 \pm 6,86$  (Grafikon 27). T-testom nezavisnih uzoraka utvrđeno je da ne postoji statistički značajna povezanost između životne dobi u vreme dijagnostikovanja CRLM i statusa RM bolesnika koji je utvrdio patolog ( $t = 1,206$ ;  $p = 0,232$ ).



**Grafikon 27.** Prosečna životna dob bolesnika (izražena u godinama) u vreme dijagnostikovanja jetrenih metastaza u odnosu na postignute resekcione margine po proceni hirurga i patologa.

Prilikom analize prosečne životne dobi bolesnika po polu i njenog odnosa sa vrstom RM koju je procenio hirurg, dobijen je rezultat da je za muškarce prosek godina RM- naspram RM+ 65,9 prema 64,3 godine. Kod žena je ova razlika nešto veća, te je odnos RM- prema RM+ 65,3 naspram 62,8 godina. T-testom nezavisnih uzoraka nije pronađena signifikantna razlika u životnoj dobi muškaraca u odnosu na postignuti status RM po proceni hirurga ( $t = 0,740$ ;  $p = 0,463$ ), niti žena ( $t = 0,117$ ;  $p = 0,674$ ) (Tabela 6).

**Tabela 6.** Prosečna životna dob bolesnika izražena u godinama u odnosu na pol i status resekcione margine po proceni hirurga.

	RM– hirurg	RM+ hirurg
Muškarci	65,9 ± 7,4	64,3 ± 6,9
Žene	65,3 ± 13,6	62,8 ± 2,9

Prilikom analize resekcione margine po proceni patologa i njenog odnosa sa životnom dobi i polom, dobijen je rezultat da je za muškarce za negativnu RM prosek životne dobi bolesnika  $67,2 \pm 6,6$  godina naspram  $63,1 \pm 7,4$ . Kada su u pitanju žene, prosečna životna dob bolesnica sa negativnom RM iznosila je  $64,3 \pm 13,5$  godine, dok su osobe ženskog pola sa RM+ bile prosečne životne dobi od  $65,2 \pm 4,4$ . T-testom nezavisnih uzoraka nije pronađena statistički značajna povezanost između životne dobi muškaraca i postignute RM po proceni patologa ( $t = 1,981$ ;  $p = 0,054$ ), kao ni kod žena ( $t = 0,709$ ;  $p = 0,487$ ) (Tabela 7).

**Tabela 7.** Prosečna životna dob bolesnika izražena u godinama u odnosu na pol i status resekcione margine po proceni patologa.

	RM– patolog	RM+ patolog
Muškarci	67,2 ± 6,6	63,1 ± 7,4
Žene	64,3 ± 13,5	65,2 ± 4,4

#### 4.2.3 Lokalizacija primarnog tumora

Prema lokalizaciji primarnog tumora, negativna RM po proceni hirurga postignuta je kod 15 (78,9%) bolesnika u slučaju primarnog tumora na desnoj strani, dok je u slučaju primarnog tumora na levoj strani bila prisutna kod njih 33 (66%). Pozitivna RM po proceni hirurga bila je prisutna kod četvero (21,1%) bolesnika sa primarnim tumorom na desnoj strani i 17 (34,0%) sa primarnim tumorom na levoj strani (Tabela 8). Pirsonovim hi-kvadrat testom utvrđeno je da ne postoji povezanost između lokalizacije primarnog tumora i statusa RM po proceni hirurga ( $\chi^2 = 0,126$ ;  $p = 0,303$ ).

**Tabela 8.** Lokalizacija primarnog tumora u odnosu na status resekcione margine jetrenih metastaza po proceni hirurga.

	RM–	RM+	Ukupno
Desni kolon	15 (78,9%)	4 (21,1%)	19
Levi kolon	33 (66,0%)	17 (34,0%)	50
Ukupno	48 (69,6%)	21 (30,4%)	69

Kada je RM procenjivao patolog, kod 15 (78,9%) bolesnika sa primarnim tumorom na desnoj strani RM je bila negativna, a kod preostalih četvero (21,1%) pozitivna. Kada je primarni tumor na levoj strani, odnos negativne i pozitivne RM bio je 27 (54,0%) naspram 23 (46,0%) (Tabela 9). Pirsonovim hi-kvadrat testom je utvrđeno da ne postoji povezanost između lokalizacije primarnog tumora i statusa RM po proceni patologa ( $\chi^2 = 0,228$ ,  $p = 0,059$ ).

**Tabela 9.** Lokalizacija primarnog tumora u odnosu na status resekcione margine jetrenih metastaza po proceni patologa.

	RM–	RM+	Ukupno
Desni kolon	15 (78,9%)	4 (21,1%)	19
Levi kolon	27 (54,0%)	23 (46,0%)	50
Ukupno	42 (60,9%)	27 (39,1%)	69

#### 4.2.4 Vreme pojave jetrenih metastaza kolorektalnog adenokarcinoma

**Tabela 10.** Sinhronost pojave primarnog tumora i jetrenih metastaza, u odnosu na status resekcione margine po proceni hirurga.

	RM–	RM+	Ukupno
Metahrone	31 (72,1%)	12 (27,9%)	43
Sinhrone	17 (65,4%)	9 (34,6%)	26
Ukupno	48 (69,6%)	21 (30,4%)	69

Pozitivna RM je po proceni hirurga daleko ređe postignuta od negativne, kako kod metahronih, tako i kod sinhronih metastaza. Frekvencija postignute pozitivne naspram negativne RM kod metahronih metastaza iznosila je 12 (27,9%) naspram 31 (72,1%). Kod sinhronih metastaza



frekvencija RM+ naspram RM– bila je 9 (34,6%) nasuprot 17 (65,4%). Pirsonovim hi-kvadrat testom je utvrđeno da ne postoji povezanost između vremena pojave metastaze u odnosu na primarni tumor i statusa RM po proceni hirurga ( $\chi^2 = 0,07$ ;  $p = 0,056$ ) (Tabela 10).

**Tabela 11.** Sinchronost pojave primarnog tumora i jetrenih metastaza u odnosu na status resekcione margine po proceni patologa.

	RM–	RM+	Ukupno
Metahrone	26 (60,5%)	17 (39,5%)	43
Sinhronone	16 (61,5%)	10 (38,5%)	26
Ukupno	42 (60,9%)	27 (39,1%)	69

Kada je RM procenjivao patolog, odnos RM+ naspram RM– kod metahronih metastaza iznosio je 17 (39,5%) naspram 26 (60,5%). Veoma sličan, gotovo identičan odnos je i kod sinhronih metastaza i iznosio je 10 (38,5%) za RM+ nasuprot 16 (61,5%) za RM–. Pirsonovim hi-kvadrat testom je utvrđeno da ne postoji povezanost između vremena pojave metastaze u odnosu na primarni tumor i statusa resekcione margine po proceni patologa ( $\chi^2 = 0,11$ ;  $p = 0,931$ ) (Tabela 11). Kokran-Mantel-Hencelovim testom utvrđeno je da ne postoje statistički značajne razlike u učestalostima vrste resekcione margine CRLM i vremena njihove pojave u odnosu na vreme pojave primarnog tumora, po proceni hirurga i patologa ( $\chi^2 = 1,59$ ;  $p = 0,452$ ).

#### 4.2.5 T stadijum primarnog tumora

**Tabela 12.** Odnos T stadijuma primarnog tumora i statusa RM po proceni hirurga.

Stadijum tumora	RM–	RM+	Ukupno
T0	1 (100,0%)	0 (0,0%)	1
T1	1 (100,0%)	0 (0,0%)	1
T2	2 (40,0%)	3 (60,0%)	5
T3	36 (70,6%)	15 (29,4%)	51
T4	4 (57,1%)	3 (42,9%)	7
Tx	4 (100,0%)	0 (0,0%)	4
Ukupno	48 (69,6%)	21 (30,4%)	69

Posmatrajući odnos T stadijuma primarnog tumora i vrste RM po proceni hirurga, može se videti da bolesnici sa T0 i T1 stadijumom primarnog tumora (kojih ima po jedan) su sa negativnom RM, dva (40,0%) bolesnika sa T2 stadijumom su sa negativnom, dok su troje (60,0%) sa pozitivnom RM. Kada su u pitanju bolesnici sa T3 stadijumom primarnog tumora, negativna RM je postignuta kod 36 (70,6%), dok je sa pozitivnom RM 15 (29,4%) bolesnika. Četvoro (57,1%) bolesnika sa T4 stadijumom imalo je negativnu RM, dok je kod troje (42,9%) RM bila pozitivna. Kod četvoro bolesnika T stadijum primarnog tumora ostao je nepoznat i svi su imali negativnu RM (Tabela 12). Pirsonovim hi-kvadrat testom je utvrđeno da ne postoji povezanost između T stadijuma primarnog tumora i statusa RM po proceni hirurga ( $\chi^2 = 0,052$ ;  $p = 0,683$ ).

**Tabela 13.** Odnos T stadijuma primarnog tumora i statusa resekcione margine po proceni patologa.

Stadijum tumora	RM–	RM+	Ukupno
T0	1 (100,0%)	0 (0,0%)	1
T1	1 (100,0%)	0 (0,0%)	1
T2	3 (60,0%)	2 (40,0%)	5
T3	31 (60,8%)	20 (39,2%)	51
T4	3 (42,9%)	4 (57,1%)	7
Tx	3 (75,0%)	1 (25,0%)	4
Ukupno	42 (60,9%)	27 (39,1%)	69

Kada je RM procenjivao patolog, rezultati za T0 i T1 stadijum bili su identični, po jedan bolesnik i oba sa negativnom RM. Kod T2 stadijuma odnos negativne i pozitivne margine je obrnut u odnosu na procenu hirurga i iznosio je 3 (60%) naspram 2 (40%). Kod 31 (60,8%) bolesnika sa T3 stadijumom postignuta je negativna RM, dok je kod njih 20 (39,2%) RM bila pozitivna. Kod T4 stadijuma, bolesnika sa pozitivnom RM je bilo četvoro (57,1%), dok ih je sa negativnom RM bilo troje (42,9%). Nedostaju podaci za četiri bolesnika o T stadijumu primarnog tumora, od toga troje (75,0%) bolesnika imalo je negativnu i jedan (25,0%) pozitivnu RM (Tabela 13). Pirsonovim hi-kvadrat testom je utvrđeno da ne postoji povezanost između T stadijuma primarnog tumora i statusa resekcione margine po proceni patologa ( $\chi^2 = 0,061$ ;  $p = 0,630$ ).

#### 4.2.6 N stadijum primarnog tumora

Kada je praćen odnos N stadijum primarnog tumora i RM po proceni hirurga, dobijen je rezultat da je uvek češća negativna RM. Odnos RM– naspram RM+ kod N0 stadija je 13 (72,2%) naspram 5 (27,8%). Kod N1 stadija taj odnos je bio 13 (52,0%) naspram 12 (48,0%), dok je kod N2 stadijuma iznosio 17 (80,9%) nasuprot 7 (19,1%). U slučaju kada N stadijum nije bio poznat, a to je samo kod jednog bolesnika, RM je bila negativna (Tabela 14). Statistički, ne postoji povezanost između N stadijuma primarnog tumora i vrste RM po proceni hirurga ( $\chi^2 = 0,113$ ;  $p = 0,370$ ).

**Tabela 14.** Odnos N stadijuma primarnog tumora i statusa RM po proceni hirurga.

N status	RM–	RM+	Ukupno
0	13 (72,2%)	5 (27,8%)	18
1	13 (52,0%)	12 (48,0%)	25
2	17 (80,9%)	4 (19,1%)	21
X	1 (100,0%)	0 (0,0%)	1
Ukupno	44 (67,7%)	21 (32,3%)	65

Kada je analiziran odnos N stadijuma primarnog tumora i RM po proceni patologa, svi rezultati su bili u korist RM–, ali je razlika zastupljenosti RM nešto manja, pa je tako za N0 odnos RM– naspram RM+ iznosio 11 (61,1%) naspram 7 (38,9%), kod N1 14 (56,0%) naspram 11 (44,0%), dok je kod N2 stadijuma odnos RM– i RM+ iznosio 14 (66,7%) naspram 7 (33,4%). U jednom slučaju, kada N stadijum primarnog tumora nije bio poznat, RM je ocenjena kao pozitivna (Tabela 15). Pirsonovim hi-kvadrat testom je utvrđeno da ne postoji povezanost između N stadijuma primarnog tumora i statusa resekcione margine po proceni patologa ( $\chi^2 = 0,022$ ;  $p = 0,862$ ).

**Tabela 15.** Odnos N stadijuma primarnog tumora i statusa RM po proceni patologa.

N status	RM–	RM+	Ukupno
N0	11 (61,1%)	7 (38,9%)	18
N1	14 (56,0%)	11 (44,0%)	25
N2	14 (66,7%)	7 (33,4%)	21
Nx	0 (0,0%)	1 (100,0%)	1
Ukupno	39 (60,0%)	26 (40,0%)	65

#### 4.2.7 G stadijum primarnog tumora

Prilikom analize odnosa G stadijuma primarnog tumora i vrste RM koju je procenio hirurg došlo se do rezultata da je u slučaju G1 stadijuma češća pozitivna RM 3 (60%) u odnosu na negativnu RM 2 (40%) bolesnika. Kod G2 i G3 stadijuma negativna RM je češća od pozitivne tako da je odnos RM– naspram RM+ kod G2 stadijuma iznosio 31 (70,5%) naspram 13 (29,5%), dok je u slučaju G3 stadijuma taj odnos 3 (75,0%) naspram 1 (25,0%) (Tabela 16). Pirsonovim hi-kvadrat testom je utvrđeno da ne postoji povezanost između G stadijuma primarnog tumora i statusa resekcione margine po proceni hirurga ( $\chi^2 = 0,165$ ;  $p = 0,238$ ).

**Tabela 16.** Odnos G stadijuma primarnog tumora i statusa RM po proceni hirurga.

G stadijum	RM–	RM+	Ukupno
1	2 (40,0%)	3 (60,0%)	5
2	31 (70,5%)	13 (29,5%)	44
3	3 (75,0%)	1 (25,0%)	4
Ukupno	36 (67,9%)	17 (32,1%)	53

Kada je analiziran odnos postignute negativne i pozitivne RM po proceni patologa, dobijeni su ujednačeniji rezultati, tako da je za G1 stadijum odnos RM– naspram RM+ 3 (60,0%) naspram 2 (40%), za G2 stadijum taj odnos je bio 25 (56,8%) naspram 19 (43,2%), dok je u slučaju G3 stadija rezultat bio izjednačen i iznosio 2 (50,0%) naspram 2 (50,0%) (Tabela 17). Pirsonovim hi-kvadrat testom je utvrđeno da postoji povezanost između G stadijuma primarnog tumora i statusa RM po proceni patologa ( $\chi^2 = 94,827$ ;  $p = 0,000$ ).

**Tabela 17.** Odnos G stadijuma primarnog tumora i statusa RM po proceni patologa.

G stadijum	RM–	RM+	Ukupno
1	3 (60,0%)	2 (40,0%)	5
2	25 (56,8%)	19 (43,2%)	44
3	2 (50,0%)	2 (50,0%)	4
Ukupno	30 (56,6%)	23 (43,4%)	53

#### 4.2.8 Limfovaskularna invazija

Kada je hirurrg procenjivao RM, dobijeno je da je u slučaju odsutne LVI negativna RM postignuta kod 20 (80,0%) bolesnika, dok je pozitivnih bilo petoro (20,0%). Kada je LVI bila prisutna, negativna RM je postignuta kod 28 (63,6%), a pozitivna RM kod 16 (36,4%) bolesnika (Tabela 18). Pirsonovim hi-kvadrat testom je utvrđeno da ne postoji povezanost između LVI primarnog tumora i statusa RM po proceni hirurga ( $\chi^2 = 0,171$ ;  $p = 0,160$ ).

**Tabela 18.** Odnos LVI primarnog tumora i statusa resekcione margine po proceni hirurga.

LVI	RM–	RM+	Ukupno
Odsutna	20 (80,0%)	5 (20,0%)	25
Prisutna	28 (63,6%)	16 (36,4%)	44
Ukupno	48 (69,6%)	21 (30,4%)	69

U situaciji kada je RM procenjivao patolog, kod bolesnika sa odsutnom LVI negativna RM je postignuta kod 14 (56,0%), a RM+ kod 11 (44,0%) bolesnika. Kada je prisutna LVI, RM– je postignuta kod 28 (63,6%) bolesnika, dok je RM+ postignuta kod njih 16 (36,3%) (Tabela 19). Pirsonovim hi-kvadrat testom je utvrđeno da ne postoji povezanost između LVI primarnog tumora i statusa resekcione margine po proceni patologa ( $\chi^2 = 0,075$ ;  $p = 0,539$ ).

**Tabela 19.** Odnos LVI primarnog tumora i statusa resekcione margine po proceni patologa.

LVI	RM–	RM+	Ukupno
Negativna	14 (56,0%)	11 (44,0%)	25
Pozitivna	28 (63,6%)	16 (36,4%)	44
Ukupno	42 (60,9%)	27 (39,1%)	69

Kokran-Mantel-Hencelovim testom je utvrđeno da postoje statistički značajne razlike u učestalostima vrste RM jetrenih metastaza kolorektalnog adenokarcinoma i LVI, između hirurga i patologa. Razlika se ogleda u češćoj hirurškoj proceni negativne resekcione margine kod bolesnika sa odsutnom LVI u odnosu na procenu patologa ( $\chi^2 = 19,409$ ;  $p = 0,000$ ).

#### 4.2.9 Perineuralna invazija

Prilikom analize PNI i RM koju je procenio hirurg, dobijeno je da je u slučaju odsutne PNI negativna RM postignuta kod 37 (71,2%), a pozitivna kod 15 (28,8%) bolesnika. Kada je reč o bolesnicima sa prisutnom PNI, negativna RM registrovana je kod 11 (64,7%), a pozitivna kod šestoro (35,3%) bolesnika (Tabela 20). Pirsonovim hi-kvadrat testom je utvrđeno da ne postoji povezanost između PNI primarnog tumora i statusa RM po proceni hirurga ( $\chi^2 = 0,060$ ;  $p = 0,622$ ).

**Tabela 20.** Odnos PNI primarnog tumora i statusa resekcione margine po proceni hirurga.

PNI	RM–	RM+	Ukupno
Negativna	37 (71,2%)	15 (28,8%)	52
Pozitivna	11 (64,7%)	6 (35,3%)	17
Ukupno	48 (69,6%)	21 (30,4%)	69

Kada je RM procenjivao patolog, dobijeno je da je kod bolesnika bez PNI negativna RM postignuta kod 32 (61,5%), a pozitivna kod 20 (38,5%) bolesnika. U slučaju kada je prisutna PNI, negativna RM je postignuta kod 10 (58,8%) bolesnika, dok je sedmoro (41,2%) sa pozitivnom RM (Tabela 21). Pirsonovim hi-kvadrat testom je utvrđeno da ne postoji povezanost između PNI primarnog tumora i statusa RM po proceni patologa ( $\chi^2 = 0,024$ ;  $p = 0,845$ ).

**Tabela 21.** Odnos PNI primarnog tumora i statusa resekcione margine po proceni patologa.

PNI	RM–	RM+	Ukupno
Negativna	32 (61,5%)	20 (38,5%)	52
Pozitivna	10 (58,8%)	7 (41,2%)	17
Ukupno	42 (60,9%)	27 (39,1%)	69

Kokran-Mantel-Hencelovim testom je utvrđeno da ne postoje statistički značajne razlike u učestalostima vrste resekcione margine jetrenih metastaza kolorektalnog adenokarcinoma i PNI, između hirurga i patologa ( $\chi^2 = 4,222$ ;  $p = 0,121$ ).

#### 4.2.10 Zahvaćenost limfnih čvorova

Limfni čvorovi su analizirani kod 65 bolesnika i bar jedan pozitivan registrovan je kod 45 (69,2%) bolesnika.

Prilikom analize broja ukupno pregledanih i pozitivnih limfnih čvorova u odnosu na RM koju je procenio hirurg, došlo se do sledećeg rezultata: od ukupno 65 bolesnika kod kojih je poznat broj pregledanih limfnih čvorova, kod njih 44 (67,7%) RM negativna, broj pregledanih LN kretao se u rasponu 1–39, sa prosekom od  $15,6 \pm 8,62$ . Kod 21 (32,3%) bolesnika RM je procenjena kao pozitivna – tu se broj pregledanih LN kretao u rasponu 5–34, sa prosekom od  $15,6 \pm 7,77$ . Kada su u pitanju pozitivni LN, odnos postignute negativne i pozitivne RM bio je 44 (67,7%) za RM– i 21 (32,3%) za RM+. Prosečan broj pozitivnih LN po bolesniku za RM– iznosio je  $3,6 \pm 3,85$ , dok je u slučaju pozitivne RM ta vrednost bila  $2,28 \pm 2,86$  (Tabela 22).

**Tabela 22.** Deskriptivne statistike za broj pregledanih i broj pozitivnih limfnih čvorova za različite statusse RM koje je utvrdio hirurg.

	Hirurg	Broj	Minimum	Maksimum	Prosek $\pm$ SD
Pregledani	Ukupno	65 (100,0%)	1,00	39,00	15,6 $\pm$ 8,29
LN	Status RM–	44 (67,7%)	1,00	39,00	15,6 $\pm$ 8,62
	Status RM+	21 (32,3%)	5,00	34,00	15,6 $\pm$ 7,77
Pozitivni LN	Ukupno	65 (100,0%)	0,00	14,00	3,1 $\pm$ 3,59
	Status RM–	44 (67,7%)	1,00	39,00	3,56 $\pm$ 3,85
	Status RM+	21 (32,3%)	0,00	11,00	2,28 $\pm$ 2,86

Prilikom analize broja ukupno pregledanih i pozitivnih limfnih čvorova u odnosu na RM koju je procenio patolog, došlo se do rezultata da je od ukupno 65 bolesnika kod kojih je poznat broj pregledanih limfnih čvorova, kod njih 40 (61,5%) RM negativna, a broj pregledanih LN se kretao u rasponu 3–39, sa prosekom od  $15,9 \pm 8,66$ . Kod 25 (38,5%) bolesnika RM je procenjena kao pozitivna, broj pregledanih LN kod ovih bolesnika se kretao u rasponu 1–34, sa prosekom od  $15,0 \pm 7,80$ . Kada su u pitanju pozitivni LN, odnos postignute negativne i pozitivne RM je 40 (61,5%) za RM– i 25 (38,5%) za RM+. Prosečan broj pozitivnih LN po bolesniku za RM– iznosio je  $3,2 \pm 3,59$  sa rasponom 0–14, dok je u slučaju pozitivne RM ta vrednost iznosila  $3,0 \pm 3,66$  sa rasponom 0–14 (Tabela 23).

**Tabela 23.** Deskriptivne statistike za broj pregledanih i broj pozitivnih limfnih čvorova za različite statuse RM koji je utvrdio patolog.

	Patolog	Broj	Minimum	Maksimum	Prosek ± SD
Pregledani LN	Ukupno	65 (100,0%)	1,00	39,00	15,6 ± 8,29
	Status RM–	40 (61,5%)	3,00	39,00	15,9 ± 8,66
	Status RM+	25 (38,5%)	1,00	34,00	15,0 ± 7,80
Pozitivni LN	Ukupno	65 (100,0%)	0,00	14,00	3,1 ± 3,59
	Status RM–	40 (61,5%)	0,00	14,00	3,2 ± 3,59
	Status RM+	25 (38,5%)	0,00	14,00	3,0 ± 3,66

Kada je broj pozitivnih LN podeljen u kategorije, a potom upoređen sa resekcionom marginom, došlo se do rezultata da u slučaju procene RM od strane hirurga kod broja pozitivnih LN 0–5 negativna RM je postignuta kod 32 (62,7%) bolesnika, dok je pozitivna RM postignuta kod preostalih 19 (37,3%) bolesnika. Ako je broj pozitivnih LN bio u kategoriji 6–10, RM– je postignuta kod 9 (90,0%) bolesnika, a RM+ kod jednog (10,0%). U situaciji kada je broj pozitivnih LN veći od 10, negativna RM je postignuta kod troje (75,0%) bolesnika, dok je kod jednog (25,0%) RM ocenjena kao pozitivna (Tabela 24). Pirsonovim hi-kvadrat testom je utvrđeno da ne postoji statistički značajna povezanost između broja pozitivnih LN i statusa RM bolesnika koji je utvrdio hirurg ( $\chi^2 = 2,94$ ;  $p = 0,23$ ).

**Tabela 24.** Učestalost broja pozitivnih LN u odnosu na status RM koji je utvrdio hirurg.

Broj pozitivnih LN	RM–	RM+	Ukupno
0–5	32 (62,7%)	19 (37,3%)	51
6–10	9 (90,0%)	1 (10,0%)	10
> 10	3 (75,0%)	1 (25,0%)	4
Ukupno	44	21	65

Kada je broj pozitivnih LN podeljen u kategorije, a potom upoređen sa RM po proceni patologa, došlo se do rezultata da kod broja pozitivnih LN 0–5, negativna RM je postignuta kod 31 (60,8%) bolesnika, dok je pozitivna RM postignuta kod preostalih 20 (39,2%). Ako je broj pozitivnih LN bio u kategoriji 6–10, RM– je postignuta kod sedmoro (70,0%) bolesnika, dok je RM+ prisutna



kod troje (30,0%). U situaciji kada je broj pozitivnih LN veći od 10, negativna RM je postignuta kod dvoje (50,0%) bolesnika, dok je kod drugih dvoje (50,0%) RM ocenjena kao pozitivna (Tabela 25). Pirsonovim hi-kvadrat testom je utvrđeno da ne postoji statistički značajna povezanost između broja pozitivnih LN i statusa RM po bolesniku koji je utvrdio patolog ( $\chi^2 = 0,539$ ;  $p = 0,763$ ).

**Tabela 25.** Učestalost broja pozitivnih LN u odnosu na status RM koji je utvrdio patolog.

Broj pozitivnih LN	RM–	RM+	Ukupno
0–5	31 (60,8%)	20 (39,2%)	51
6–10	7 (70,0%)	3 (30,0%)	10
> 10	2 (50,0%)	2 (50,0%)	4
Ukupno	40	25	65

#### 4.2.11 Stepen hitnosti operacije primarnog tumora

Prilikom analize RM po proceni hirurga u odnosu na stepen hitnosti operacije primarnog tumora, dobijeno je sledeće: u slučaju kada za operaciju primarnog tumora nije postojala urgentna indikacija, RM– je postignuta kod 41 (71,9%) bolesnika, dok je RM+ postignuta kod njih 16 (28,1%). Kada su u pitanju operacije primarnog tumora koje su izvršene po urgentnoj indikaciji, RM– je postignuta kod sedmoro (58,3%), dok je RM+ postignuta kod petoro (41,7%) bolesnika (Tabela 26). Pirsonovim hi-kvadrat testom je utvrđeno da ne postoji povezanost između stepena hitnosti operacije primarnog tumora i statusa resekcione margine po proceni hirurga ( $\chi^2 = 0,112$ ;  $p = 0,360$ ).

**Tabela 26.** Odnos stepena hitnosti operacije primarnog tumora i statusa RM po proceni hirurga.

Stepen hitnosti	RM–	RM+	Ukupno
Elektivna operacija	41 (85,4%)	16 (76,2%)	57
Urgentna operacija	7 (14,6%)	5 (23,8%)	12
Ukupno	48	21	69

Kada je analizirana postignuta RM po proceni patologa u odnosu na stepen hitnosti operacije primarnog tumora, dobijeno je da je u slučaju kada za operaciju primarnog tumora nije postojala

urgentna indikacija RM– postignuta kod 38 (66,7%) bolesnika, dok je RM+ postignuta kod njih 19 (33,3%). Kada su u pitanju operacije primarnog tumora koje su izvršene po urgentnoj indikaciji, RM– je postignuta kod četvero (33,3%), dok je RM+ postignuta kod osmoro (66,7%) bolesnika (Tabela 27). Pirsonovim hi-kvadrat testom je utvrđeno da postoji povezanost između stepena hitnosti operacije primarnog tumora i statusa RM po proceni patologa ( $\chi^2 = 0,259$ ;  $p = 0,032$ ), odnosno pozitivna RM je signifikantno češća u slučaju kada postoji urgentna indikacija za operaciju primarnog tumora.

**Tabela 27.** Odnos stepena hitnosti operacije primarnog tumora i statusa resekcione margine po proceni patologa.

Urgentnost	RM–	RM+	Ukupno
Ne	38 (66,7%)	19 (33,3%)	57
Da	4 (33,3%)	8 (66,7%)	12
Ukupno	42	27	69

Kokran-Mantel-Hencelovim testom je utvrđeno da postoje statistički značajne razlike u učestalostima vrste resekcione margine CRLM i stepena hitnosti operacije primarnog tumora, između hirurga i patologa ( $\chi^2 = 11,032$ ;  $p = 0,04$ ).

#### 4.2.12 Preoperativna imidžing dijagnostika

Kod 55 (79,7%) bolesnika meren je dijametar najveće metastaze, preoperativno, magnetnom rezonancom. Patolog je takođe na odstranjenim preparatima merio dijametar najveće metastatske lezije. Izvršeno je poređenje rezultata dobijenih magnetnom rezonancom i pregledom patologa. Vilkoksonovim testom utvrđeno je da ne postoji statistički značajna razlika u vrednostima dijametara najvećih metastatskih lezija dobijenih magnetnom rezonancom i pregledom patologa ( $p = 0,835$ ).

Kada je upoređena veličina CRLM preoperativno ocenjena NMI sa postignutom RM po proceni hirurga dobijeno je da je prosečan dijametar CRLM čija je RM ocenjena kao negativna  $34,9 \pm 21,5$  mm, dok je prosečna veličina CRLM kod kojih je postignuta pozitivna RM bila nešto manja i iznosila  $28,5 \pm 14,8$  mm. Međutim, ova razlika nije dovoljno velika da bismo je proglasili signifikantnom (Tabela 28).

**Tabela 28.** Prosečan dijametar CRLM u odnosu na postignuti status RM po proceni hirurga.

	Broj bolesnika	Prosečan dijametar najveće metastaze (mm)	Standardna devijacija	P vrednost
RM–	39	34,9	21,50	0,290
RM+	15	28,5	14,80	

Kada je RM procenjivao patolog, razlike u veličini najveće metastatske lezije uočene preoperativno NMI još su manje. Tako je kod bolesnika sa negativnom RM dobijena prosečna veličina najveće lezije od  $32,4 \pm 19,9$  mm, dok je u slučaju pozitivne RM dijametar najveće metastatske lezije bio nešto veći i iznosio  $34,2 \pm 20,4$  mm. Međutim, i ovde, kao i kada je RM procenjivao hirurg, razlika nije dovoljno velika da bi se proglasila signifikantnom (Tabela 29).

**Tabela 29.** Prosečan dijametar CRLM u odnosu na postignuti status RM po proceni patologa.

	Broj bolesnika	Prosečan dijametar najveće metastaze (mm)	Standardna devijacija	P vrednost
RM–	32	32,4	19,93	0,755
RM+	22	34,2	20,44	

#### 4.2.13 Hirurgija jetrenih metastaza kolorektalnog adenokarcinoma

Svi bolesnici su operativno lečeni, od čega su troje (4,35%) dva puta operisani u periodu praćenja, zbog relapsa metastatskih lezija ne jetri. Od reoperisanih bolesnika, dvoje (66,7%) su po proceni hirurga na prvoj operaciji imali RM+, dok je jedan (33,3%) imao negativnu resekcionu marginu. Po proceni patologa, svi reoperisani (100,0%) pri prvoj operaciji imali su pozitivnu resekcionu marginu.

Otvorenim pristupom operisano je 68 (98,5%) bolesnika, a samo jedan (1,5%) laparoskopskim pristupom. Laparoskopski operisani bolesnik je, i po proceni hirurga i po proceni patologa, bio sa negativnom resekcionom marginom.

#### 4.2.14 Komplettnost resekcije jetrene metastaze kolorektalnog adenokarcinoma

Kada je RM procenjivao hirurg, a postignuto je kompletno uklanjanje metastatskih lezija iz jetre, što je bio slučaj sa 64 (92,8%) bolesnika, RM– postignuta je kod 48 (75,0%) bolesnika, dok je kod njih 16 (25,0%) postignuta RM+ (Tabela 30). Pirsonovim hi-kvadrat testom je utvrđeno da postoji povezanost između kompletnosti operacije metastatskih tumora i statusa resekcione margine po proceni hirurga ( $\chi^2 = 0,423$ ;  $p = 0,000$ ).

**Tabela 30.** Odnos kompletnosti operacije metastatskih tumora i statusa resekcione margine po proceni hirurga.

Komplettnost	RM–	RM+	Ukupno
Da	48 (75,0%)	16 (25,0%)	64
Ne	0 (0,0%)	5 (100,0%)	5
Ukupno	48 (69,6%)	21 (30,4%)	69

U slučaju procene RM od strane patologa, kada su kompletno uklanjane metastatske lezije iz jetre, RM– je postignuta kod 42 (65,6%) bolesnika, dok je kod njih 22 (34,4%) postignuta RM+ (Tabela 31). Kod svih petoro (7,2%) bolesnika kod kojih je izvedena nekompletna resekcija, resekciona margina je bila pozitivna. Pirsonovim hi-kvadrat testom je utvrđeno da postoji povezanost između kompletnosti operacije metastatskog tumora i statusa resekcione margine po proceni patologa ( $\chi^2 = 0,349$ ;  $p = 0,03$ ).

**Tabela 31.** Odnos kompletnosti operacije metastatskih tumora i statusa resekcione margine po proceni patologa.

Komplettnost	RM–	RM+	Ukupno
Da	42 (65,6%)	22 (34,4%)	64
Ne	0 (0,0%)	5 (100,0%)	5
Ukupno	42	27	69

#### 4.2.15 Dijametar najveće metastaze

**Tabela 32.** Distribucija statusa resekcione margine po proceni hirurga u odnosu na dijametar najveće metastaze.

Procena hirurga	Prosečan dijametar najveće metastaze (mm)	Standardna devijacija	Medijana	Raspon
RM–	32,5	30,3	26,5	3,0–170,0
RM+	28,8	17,5	30,0	2,0–70,0

Za analizu odnosa dijametra najveće metastaze i statusa resekcione margine po bolesniku, po proceni hirurga primenjen je Man-Vitnijev test. Rezultati pokazuju da ne postoje statistički značajne razlike u dijametru najveće metastaze u odnosu na status RM po bolesniku koji je utvrdio hirurg ( $p = 0,602$ ) (Tabela 32).

**Tabela 33.** Distribucija vrste resekcione margine po proceni patologa u odnosu na dijametar najveće metastaze.

Procena patologa	Prosečan dijametar najveće metastaze (mm)	Standardna devijacija	Medijana	Raspon
RM–	32,1	31,9	26,5	2,0–170,0
RM+	30,1	17,1	27	5,0–70,0

Za analizu odnosa dijametra najveće metastaze i statusa resekcione margine po bolesniku, po proceni patologa je takođe primenjen Man-Vitnijev test. I rezultati ovog testa pokazuju da ne postoje statistički značajne razlike u dijametru najveće metastaze u odnosu na status resekcione margine po bolesniku koji je utvrdio patolog ( $p = 0,770$ ) (Tabela 33).

#### 4.2.16 KRAS status

Posmatrajući KRAS status bolesnika i RM po proceni hirurga, možemo videti da je odnos RM– i RM+ za „wild” tip, 7 (58,3%) naspram 5 (41,7%). U slučaju mutiranog tipa odnos RM– i RM+ je 3 (30,0%) naspram 7 (70,0%) (Tabela 34). Pirsonovim hi-kvadrat testom je utvrđeno da ne postoji povezanost između KRAS statusa i postignute RM po proceni hirurga ( $\chi^2 = 0,283$ ;  $p = 0,201$ ).

**Tabela 34.** Distribucija KRAS statusa u odnosu na status resekcione margine po proceni hirurga.

KRAS status	RM–	RM+	Ukupno
„Wild” tip	7 (58,3%)	5 (41,7%)	12
Mutirani tip	3 (30,0%)	7 (70,0%)	10
Ukupno	10	12	22

Potpuno identična distribucija RM postignuta je i u slučaju njene procene od strane patologa (Tabela 35). Pirsonovim hi-kvadrat testom je utvrđeno da ne postoji povezanost između KRAS statusa i vrste resekcione margine po proceni patologa ( $\chi^2 = 0,283$ ;  $p = 0,201$ ).

**Tabela 35.** Distribucija KRAS statusa u odnosu na status RM po proceni patologa.

KRAS status	RM–	RM+	Ukupno
„Wild”	7 (58,3%)	5 (41,7%)	12
Mutirani	3 (30,0%)	7 (70,0%)	10
Ukupno	10	12	22

#### 4.2.17 Hemioterapija

Kod 10 (14,50%) bolesnika u toku lečenja CRLM nije primenjivana HT. Kod ovih bolesnika, po proceni hirurga, u jednom (10,0%) slučaju je postignuta pozitivna RM. U svim ostalim slučajevima hirurg je procenio da se radi o negativnoj RM. Kada je pitanju procena RM od strane patologa, u dva (20,0%) slučaja je procenjeno da se radi o pozitivnoj RM. Kod ostalih osmoro (80,0%) bolesnika je procenjeno da se radi o negativnoj RM. Što se tiče slaganja hirurga i patologa u proceni RM, kod ove grupe bolesnika hirurg i patolog su se složili u sedam (70%) slučajeva RM– dok ni u jednom slučaju oboje nisu smatrali da je postignuta RM+. U jednom (10%) slučaju hirurg je smatrao da je postignuta RM+, dok je patolog smatrao obrnuto. U dva (20%) slučaja patolog je smatrao da je postignuta RM+, dok je hirurg bio suprotnog mišljenja.

Kod 27 (39,1%) bolesnika primenjena je samo preoperativna hemioterapija. Broj ciklusa primenjene HT kretao se u rasponu 4–23, sa prosekom od  $9,7 \pm 4,71$  i medijanom od 10 ciklusa. Kod 11 (40,7%) bolesnika je uz HT primenjena i biološka terapija, dok je kod njih 16 (59,3%)

primenjena samo HT. Analizom broja ciklusa primenjene HT i postignute RM po proceni hirurga nije utvrđeno postojanje signifikantne razlike ( $\chi^2 = 0,334$ ;  $p = 0,088$ ) (Tabela 36).

**Tabela 36.** Distribucija broja ciklusa primenjene preoperativne HT i RM po proceni hirurga.

Broj ciklusa preoperativne HT	Resekciona margina (hirurg)		Ukupno
	RM–	RM+	
I–VI	6 (66,7%)	3 (33,3%)	9
VII–XII	7 (53,8%)	6 (46,2%)	13
> XIII	1 (20,0%)	4 (80,0%)	5
Ukupno	14 (51,9%)	13 (48,1%)	27

Sličan rezultat je dobijen i kada je analiziran broj ciklusa primenjene HT i resekcione margine po proceni patologa ( $\chi^2 = 0,257$ ;  $p = 0,196$ ) (Tabela 37).

**Tabela 37.** Distribucija broja ciklusa primenjene preoperativne HT i RM po proceni patologa

Broj ciklusa preoperativne HT	Resekciona margina (patolog)		Ukupno
	RM–	RM+	
I–VI	4 (44,4%)	5 (55,6%)	9
VII–XII	7 (53,8%)	6 (46,2%)	13
> XIII	0 (0,0%)	5 (100,0%)	5
Ukupno	11 (100,0%)	16 (100,0%)	27

Prilikom analize postignute resekcione margine po proceni hirurga i primenjene HT sa i bez dodatka biološke terapije, dobijen je rezultat da je RM+ signifikantno češća kod bolesnika kod kojih je primenjena biološka terapija ( $\chi^2 = 0,559$ ;  $p = 0,02$ ) (Tabela 38).

**Tabela 38.** Distribucija primenjene preoperativne HT sa i bez dodatka biološke terapije u odnosu na resekcionu marginu po proceni hirurga.

RM po proceni hirurga	HT + biološka terapija	HT	Ukupno
RM–	2 (14,3%)	12 (85,7%)	14
RM+	9 (69,2%)	4 (30,8%)	13
Ukupno	11 (40,7%)	16 (59,3%)	27

Prilikom analize postignute RM po oceni patologa i primenjene HT sa i bez dodatka biološke terapije došlo se do rezultata da ne postoji signifikantna razlika u postignutoj resekcionalnoj margini ( $\chi^2 = 0,227$ ,  $p = 0,254$ ) (Tabela 39).

**Tabela 39.** Distribucija primenjene preoperativne HT sa i bez dodatka biološke terapije u odnosu na resekcionalnu marginu po proceni patologa.

RM po proceni patologa	HT + biološka terapija	HT	Ukupno
RM–	3 (27,3%)	8 (72,7%)	11
RM+	8 (50,0%)	8 (50,0%)	16
Ukupno	11 (40,7%)	16 (59,3%)	27

Kod 25 bolesnika sa primenjenom perioperativnom hemioterapijom po proceni hirurga RM– je postignuta kod njih 19 (76,0%), dok je RM+ procenjena kod šestoro (24,0%). Kada je analiziran broj ciklusa primenjene perioperativne hemioterapije i njen odnos sa postignutom resekcionalnom marginom po proceni hirurga, nije dobijeno postojanje signifikantne razlike ( $\chi^2 = 0,171$ ,  $p = 0,415$ ) (Tabela 40).

**Tabela 40.** Distribucija broja ciklusa primenjene perioperativne HT u odnosu na RM po oceni hirurga.

Broj ciklusa perioperativne HT	Resekciona margina (hirurg)		Ukupno
	RM–	RM+	
I–VI	0 (0,0%)	1 (100,0%)	1
VII–XII	14 (82,4%)	3 (17,6%)	17
> XIII	5 (71,4%)	2 (28,6%)	7
Ukupno	19 (76,0%)	6 (24,0%)	25

Kada je u pitanju procena resekcione margine po oceni patologa u odnosu na broj ciklusa primenjene perioperativne hemioterapije, takođe nije dobijeno postojanje signifikantne razlike ( $\chi^2 = 0,342$ ,  $p = 0,092$ ) (Tabela 41).



**Tabela 41.** Distribucija broja ciklusa primenjene perioperativne HT u odnosu na RM po oceni patologa.

Broj ciklusa perioperativne HT	Resekciona margina (patolog)		Ukupno
	RM–	RM+	
I–VI	0 (0,0%)	1 (100,0%)	1
VII–XII	12 (70,6%)	5 (29,4%)	17
> XIII	6 (85,7%)	1 (14,3%)	7
Ukupno	18 (72,0%)	7 (28,0%)	25

Prilikom analize odnosa primenjene perioperativne HT sa i bez dodatka biološke terapije nije dobijeno postojanje signifikantne razlike u postignutoj resekcionalnoj margini po proceni hirurga ( $\chi^2 = 0,031$ ,  $p = 0,882$ ) (Tabela 42).

**Tabela 42.** Odnos primenjene perioperativne HT sa i bez biološke terapije u odnosu na postignutu resekcionalnu marginu po proceni hirurga

RM po proceni hirurga	RM–	RM+	Ukupno
HT + biološka terapija	7 (77,7%)	2 (23,3%)	9
HT	12 (75,0%)	4 (25,0%)	16
Ukupno	19 (76,0%)	6 (24,0%)	25

Pri analizi odnosa primenjene perioperativne HT sa i bez dodatka biološke terapije nije dobijeno postojanje signifikantne razlike u postignutoj resekcionalnoj margini po proceni patologa ( $\chi^2 = 0,097$ ;  $p = 0,646$ ) (Tabela 43).

**Tabela 43.** Odnos primenjene perioperativne HT sa i bez biološke terapije u odnosu na postignutu resekcionalnu marginu po proceni patologa.

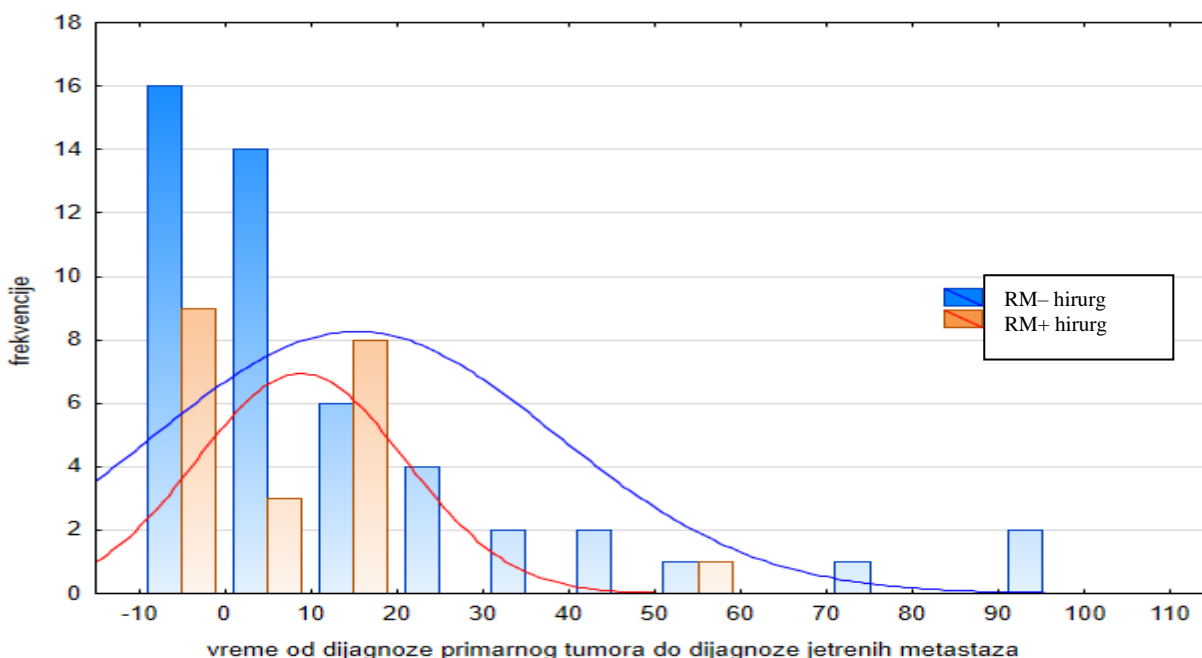
RM po proceni patologa	RM–	RM+	Ukupno
HT + biološka terapija	7 (77,7%)	2 (23,3%)	9
HT	11 (68,8%)	5 (31,2%)	16
Ukupno	18 (72,0%)	7 (28,0%)	25

Kod sedmero (10,1%) bolesnika je primenjena samo adjuvantna hemioterapija. Prosečan broj ciklusa primenjene HT iznosio je  $7,3 \pm 1,37$ . Minimalni broj ciklusa je 1, a maksimalni 12. Medijana je iznosila 8,0. Hirurg i patolog su se složili da se kod petoro (71,4%) bolesnika radi o negativnoj RM a kod jednog (14,3%) o RM+. U jednom (14,3%) slučaju patolog je RM svrstao u višu kategoriju nego hirurg.

#### 4.2.18 Vreme od dijagnostikovanja primarnog tumora do dijagnostikovanja jetrenih metastaza

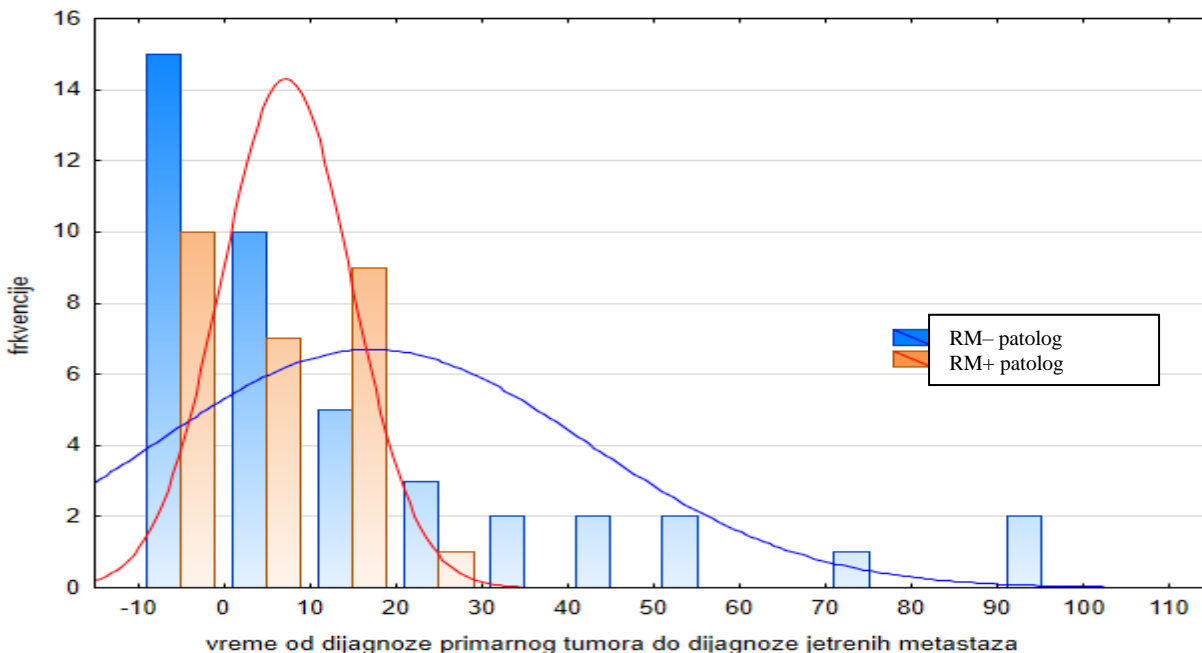
Prilikom analize vremenskog intervala od dijagnostikovanja primarnog tumora do dijagnostikovanja jetrenih metastaza u odnosu na postignutu resekcionu marginu po proceni hirurga, dobijeno je da je ovaj interval u proseku za RM– iznosio  $15,8 \pm 23,1$ , sa rasponom 0–96 meseci, dok za RM+ u proseku iznosio  $8,8 \pm 12,0$ , sa rasponom 0–51 meseca (Grafikon 28).

Poređenjima srednjih vrednosti intervala između dijagnoze primarnog tumora i dijagnoze jetrenih metastaza za RM– i RM+ po proceni hirurga, T testom nezavisnih uzoraka dobijeno je da razlika nije signifikantna ( $t = 1,485$ ;  $p = 0,142$ ).



**Grafikon 28.** Histogram frekvencija za vreme od dijagnoze primarnog tumora do dijagnoze jetrenih metastaza, izraženo u mesecima u odnosu na postignutu resekcionu marginu po proceni hirurga.

Kada je analiziran ovaj interval u odnosu na postignutu resekcionu marginu po proceni patologa, dobijeno je da je za RM– iznosio u proseku  $17,1 \pm 23,7$ , sa rasponom 0–96 meseci, dok je za RM+ u proseku iznosio  $7,1 \pm 7,52$ , sa rasponom 0–24 meseca (Grafikon 29).



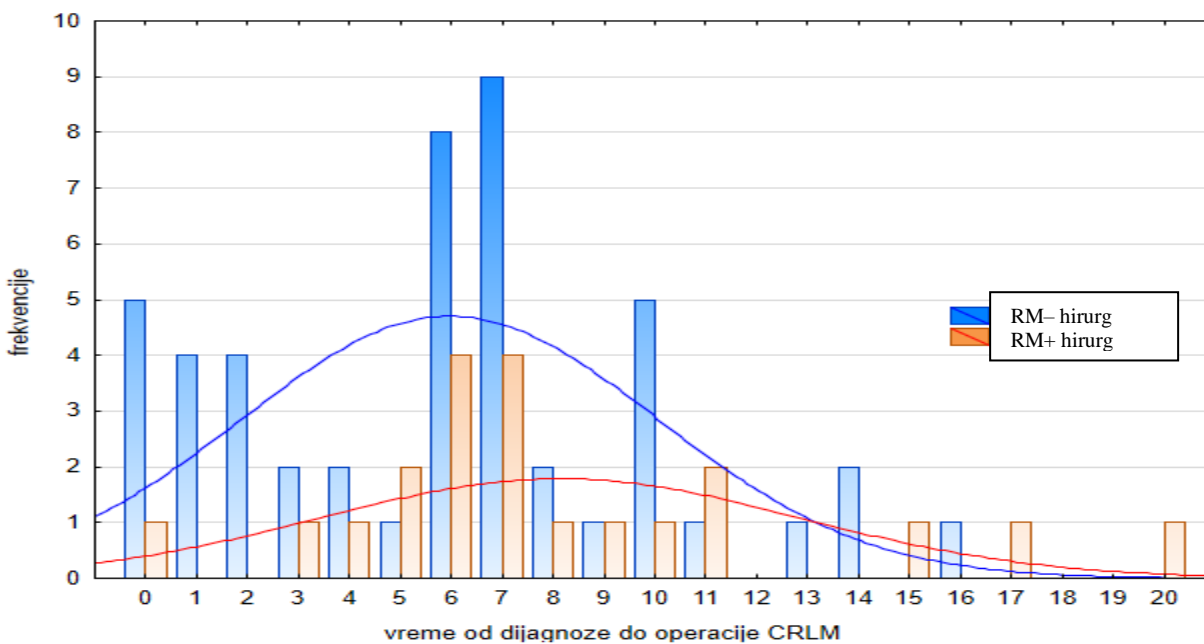
**Grafikon 29.** Histogram frekvencija za vreme od dijagnoze primarnog tumora do dijagnoze jetrenih metastaza, izraženo u mesecima u odnosu na postignutu resekcionu marginu po proceni patologa.

Poređenjem srednjih vrednosti intervala između dijagnoza primarnog tumora i jetrenih metastaza za RM– i RM+ po proceni patologa, T testom nezavisnih uzoraka dobijeno je da je razlika signifikantna ( $t = 2,395$ ;  $p = 0,020$ ), što znači da je interval između dijagnoze primarnog tumora i dijagnoze jetrene metastaze signifikantno kraći za bolesnike sa pozitivnom resekcionom marginom po proceni patologa.

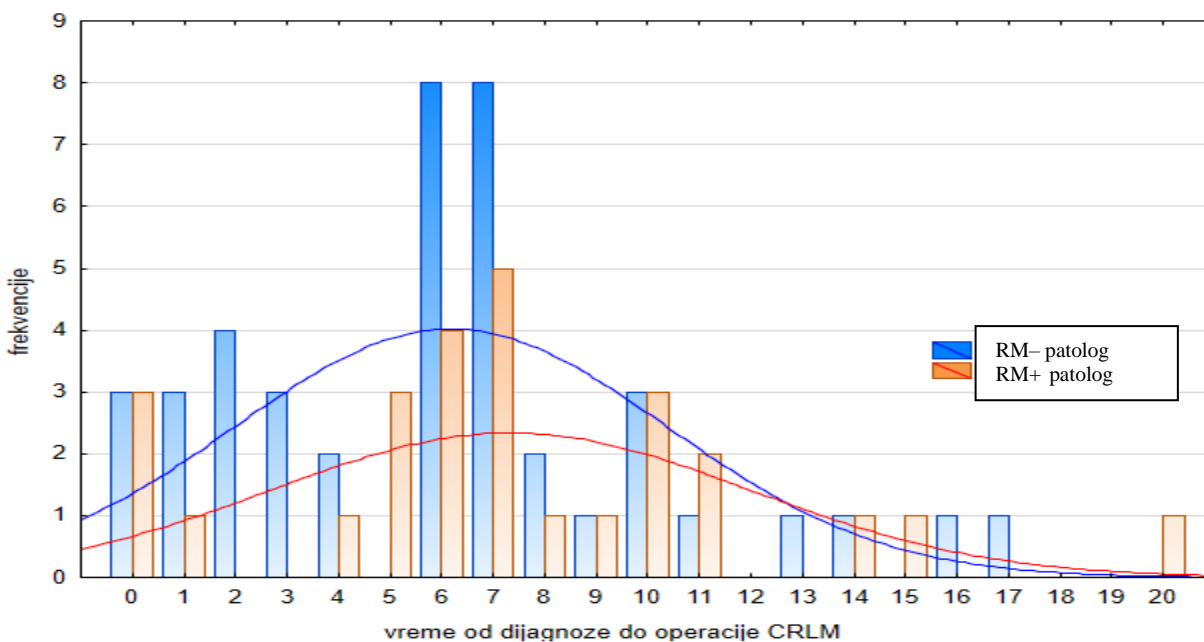
#### 4.2.19 Vreme od dijagnostikovanja do operacije jetrenih metastaza

Ako pogledamo vreme od dijagnostikovanja do operacije jetrenih metastaza u odnosu na resekcionu marginu po proceni hirurga, možemo videti da je za RM– u proseku iznosio  $5,9 \pm 4,07$  sa rasponom 0–16 meseci, dok je u slučaju RM+ ovaj interval u proseku iznosio  $8,1 \pm 4,68$  sa rasponom 0–20 meseci (Grafikon 30). Poređenjem srednjih vrednosti intervala od dijagnoze do

operacije jetrenih metastaza za RM- i RM+ po proceni hirurga T testom nezavisnih uzoraka dobijeno je da je razlika granično signifikantna ( $t = 1,934$ ;  $p = 0,057$ ).



**Grafikon 30.** Histogram frekvencija za vreme od dijagnostikovanja do operacije CRLM u odnosu na resekcionu marginu po proceni hirurga.



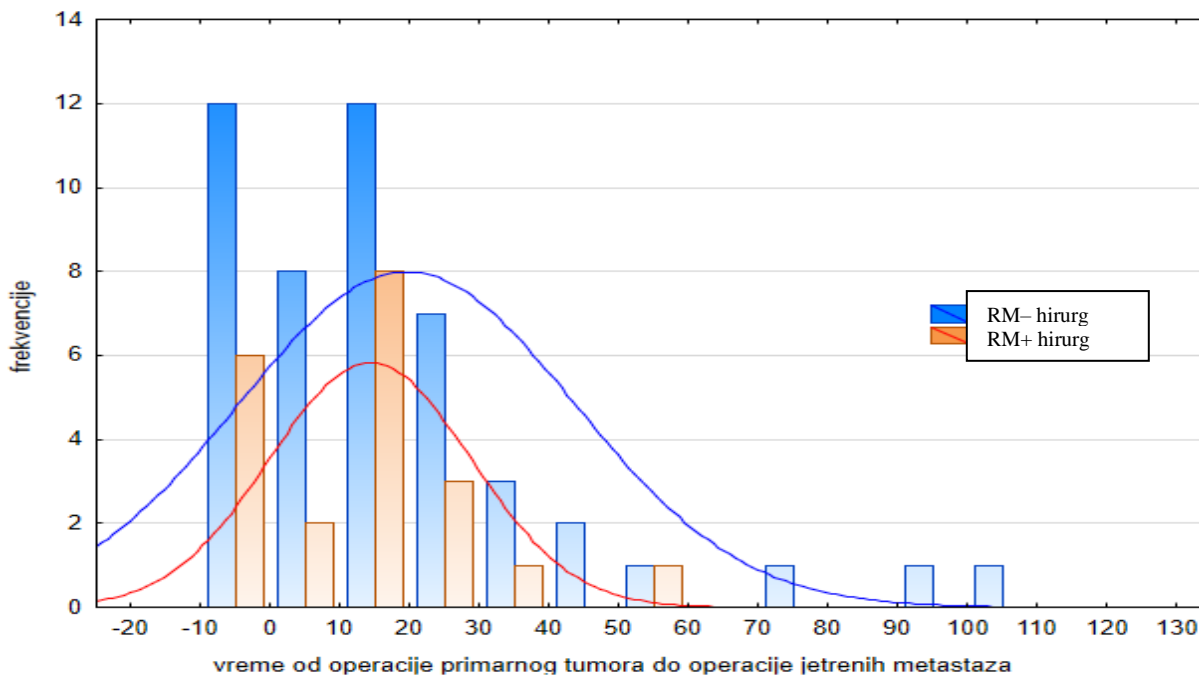
**Grafikon 31.** Histogram frekvencija za vreme od dijagnostikovanja do operacije CRLM u odnosu na resekcionu marginu po proceni patologa.

Ako pogledamo interval od dijagnostikovanja do operacije jetrenih metastaza u odnosu na resekcionu marginu po proceni patologa, možemo videti da je za RM– u proseku iznosio  $6,1 \pm 4,14$  sa rasponom 0–17 meseci, dok je u slučaju RM+ ovaj interval u proseku iznosio  $7,3 \pm 4,60$  sa rasponom 0–20 meseci (Grafikon 31).

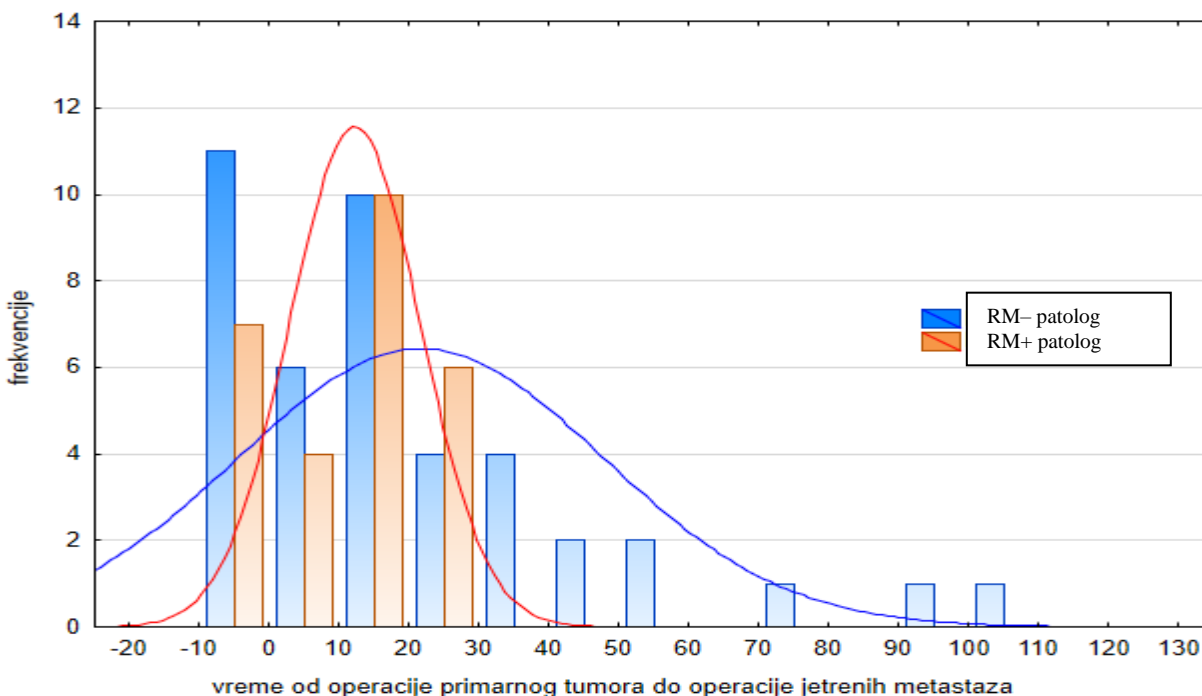
Poređenjima srednjih vrednosti intervala od dijagnostikovanja do operacije jetrenih metastaza za RM– i RM+ po proceni patologa, T testom nezavisnih uzoraka dobijeno je da razlika nije signifikantna ( $t = 1,076$ ;  $p = 0,286$ ).

#### 4.2.20 Vreme od operacije primarnog tumora do operacije jetrenih metastaza

Prilikom analize vremenskog intervala od operacije primarnog tumora do operacije jetrenih metastaza u odnosu na RM po proceni hirurga, dobijeno je da je za RM– u proseku  $19,3 \pm 23,9$  sa rasponom od 0 do 110 meseci, dok je za RM+  $14,4 \pm 13,9$  sa rasponom od 0 do 57 meseci (Grafikon 32). Poređenjem srednjih vrednosti intervala između operacija primarnog tumora i jetrenih metastaza za RM– i RM+ po proceni hirurga T testom nezavisnih uzoraka dobijeno je da razlika nije signifikantna ( $t = 0,921$ ;  $p = 0,360$ ).



**Grafikon 32.** Histogram frekvencija za vreme od operacije primarnog tumora do operacije CRLM u odnosu na resekcionu marginu po proceni hirurga.



**Grafikon 33.** Histogram frekvencija za vreme od operacije primarnog tumora do operacije CRLM u odnosu na resekcionu marginu po proceni patologa.

Kada je analiziran interval od operacije primarnog tumora do operacije jetrenih metastaza u odnosu na resekcionu marginu po proceni patologa dobijeno je da je za RM- u proseku iznosio  $21,4 \pm 26,0$  sa rasponom 0–110 meseci, dok je za RM+  $12,0 \pm 9,32$  sa rasponom 0–28 meseci (Grafikon 33). Poređenjem srednjih vrednosti intervala između operacija primarnog tumora i jetrenih metastaza za RM- i RM+ po proceni patologa T testom nezavisnih uzoraka dobijeno je da je razlika signifikantna ( $t = 2,131$ ;  $p = 0,038$ ), što znači da je za pozitivnu resekcionu marginu po proceni patologa interval između dveju operacija signifikantno kraći.

#### 4.2.21 Relaps bolesti

Kod četvoro (36,6%) bolesnika sa RM- po proceni hirurga, te kod sedmoro (63,6%) sa RM+ nakon prve operacija metastaza na jetri došlo je do relapsa bolesti (Tabela 44).

**Tabela 44.** Učestalost pojave relapsa bolesti posle i operacije u odnosu na status RM bolesnika koji je utvrdio hirurg.

Recidiv posle prve operacije	RM–	RM+	Ukupno
DA	4 (36,4%)	7 (63,6%)	11
NE	44 (75,9%)	14 (24,1%)	58
Ukupno	48	21	69

Pirsonovim hi-kvadrat testom utvrđeno je da postoji statistički značajna povezanost između pojave relapsa bolesti posle prve operacije i statusa RM bolesnika koji je utvrdio hirurg ( $\chi^2 = 6,813$ ;  $p = 0,009$ ), što znači da je relaps bolesti signifikantno češći kod bolesnika sa pozitivnom resekcijom marginom koju je procenio hirurg.

Kada je resekcijom marginu procenjivao patolog, relaps bolesti se pojavio kod troje (27,3%) bolesnika sa negativnom i osmoro (72,7%) sa pozitivnom RM (Tabela 45).

**Tabela 45.** Učestalost pojave relapsa bolesti posle i operacije u odnosu na statusa RM bolesnika koji je utvrdio patolog.

Recidiv posle prve operacije	RM -	RM+	Ukupno
DA	3 (27,3%)	8 (72,7%)	11
NE	39 (67,2%)	19 (32,8%)	58
Ukupno	42	27	69

Pirsonovim hi-kvadrat testom utvrđeno je da postoji statistički značajna povezanost između pojave relapsa bolesti posle prve operacije i statusa RM bolesnika koji je utvrdio patolog ( $\chi^2 = 6,201$ ;  $p = 0,012$ ), relaps bolesti se javlja signifikantno češće kod bolesnika koji su pri prvoj operaciji imali RM+ po proceni patologa.

Kokran-Mantel-Hencelovim testom je utvrđeno da postoje statistički značajne razlike u učestalostima RM kod bolesnika sa i bez relapsa između hirurga i patologa ( $\chi^2 = 11,109$ ;  $p = 0,001$ ).

#### 4.2.22 Trenutno zdravstveno stanje bolesnika

Trenutno zdravstveno stanje poznato je za 68 bolesnika.

**Tabela 46.** Učestalost statusa RM koji je detektovao hirurg u odnosu na trenutno zdravstveno stanje bolesnika.

Trenutno zdravstveno stanje bolesnika	RM–	RM+	Ukupno
Nema znakova bolesti	17 (77,3%)	5 (22,7%)	22
Ima znakova bolesti	28 (65,1%)	15 (34,9%)	43
Umrli	3 (100,0%)	0 (0,0%)	3
Ukupno	48 (70,6%)	20 (29,4%)	68
Nepoznato trenutno zdravstveno stanje	0 (0,0%)	1 (100,0%)	1

Kada je u pitanju odnos trenutnog zdravstvenog stanja bolesnika i postignute resekcione margine po proceni hirurga, sa znacima bolesti bilo je 28 (65,1%) bolesnika sa RM– i 15 (34,9%) sa RM+. Umrlo je troje (100,0%) bolesnika sa RM–, dok su oni sa RM+ svi u životu. Bez znakova bolesti bilo je 17 (77,3%) bolesnika sa RM– i petoro (22,7%) bolesnika sa RM+. Jedan bolesnik sa RM+ nije uvršten u analizu jer je njegovo trenutno zdravstveno stanje bilo nepoznato (Tabela 46).

Pirsonovim hi-kvadrat testom utvrđeno je da ne postoji statistički značajna povezanost između trenutnog zdravstvenog stanja bolesnika i statusa RM koji je detektovao hirurg ( $\chi^2 = 2,343$ ;  $p = 0,309$ ).

**Tabela 47.** Učestalost statusa RM koji je detektovao patolog u odnosu na trenutno zdravstveno stanje bolesnika.

Trenutno zdravstveno stanje bolesnika	RM–	RM+	Ukupno
Nema znakova bolesti	17 (77,3%)	5 (22,7%)	22
Ima znakova bolesti	22 (51,2%)	21 (48,8%)	43
Umrli	3 (100,0%)	0 (0,0%)	3
Ukupno	42	26	68
Nepoznato trenutno zdravstveno stanje	0 (0,0%)	1 (100,0%)	1

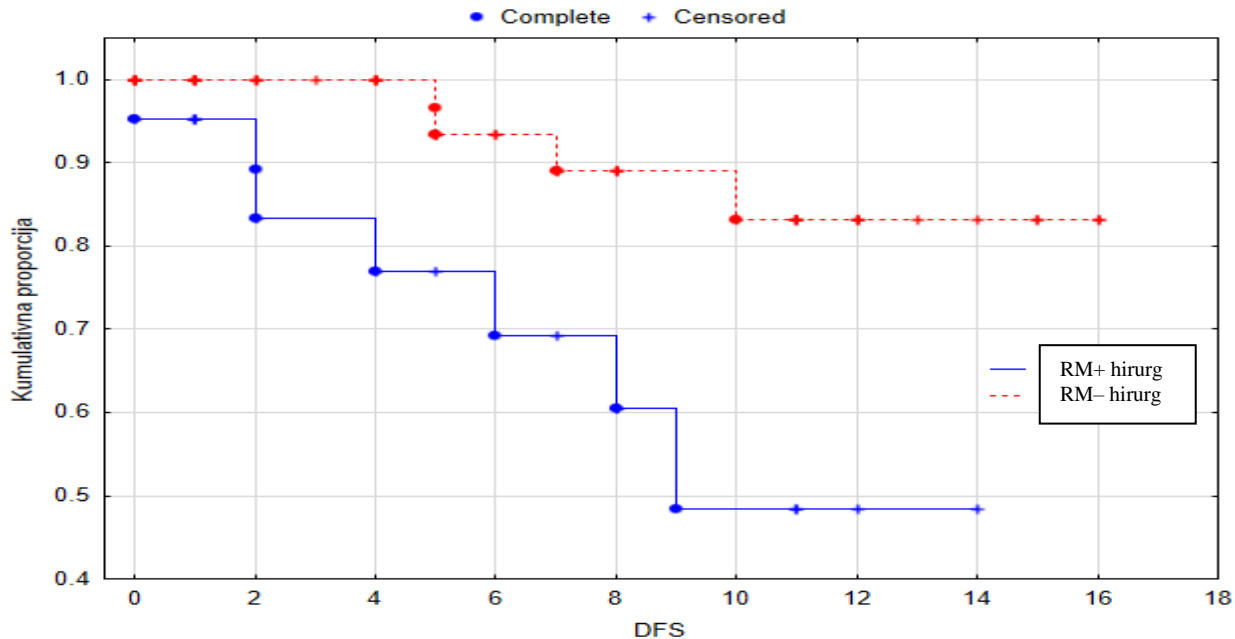
Kada je u pitanju odnos trenutnog zdravstvenog stanja bolesnika i postignute resekcione margine po proceni patologa, bez znakova bolesti bilo je 17 (77,3%) bolesnika sa RM– i petoro (22,7%) sa RM+. Sa znacima bolesti su bila 22 (51,2%) bolesnika sa RM– i 21 (48,8%) sa RM+. Umrli su tri (100,0%) bolesnika sa RM–, dok su bolesnici sa RM+ svi u životu. Jedan bolesnik sa RM+ nije uvršten u analizu, jer je njegovo trenutno zdravstveno stanje nepoznato (Tabela 47).



Pirsonovim hi-kvadrat testom utvrđeno je da postoji statistički značajna povezanost između trenutnog zdravstvenog stanja bolesnika i statusa RM koji je detektovao patolog ( $\chi^2 = 9,197$ ;  $p = 0,026$ ).

#### 4.2.23 Preživljavanje bez bolesti nakon operacije jetrenih metastaza kolorektalnog adenokarcinoma

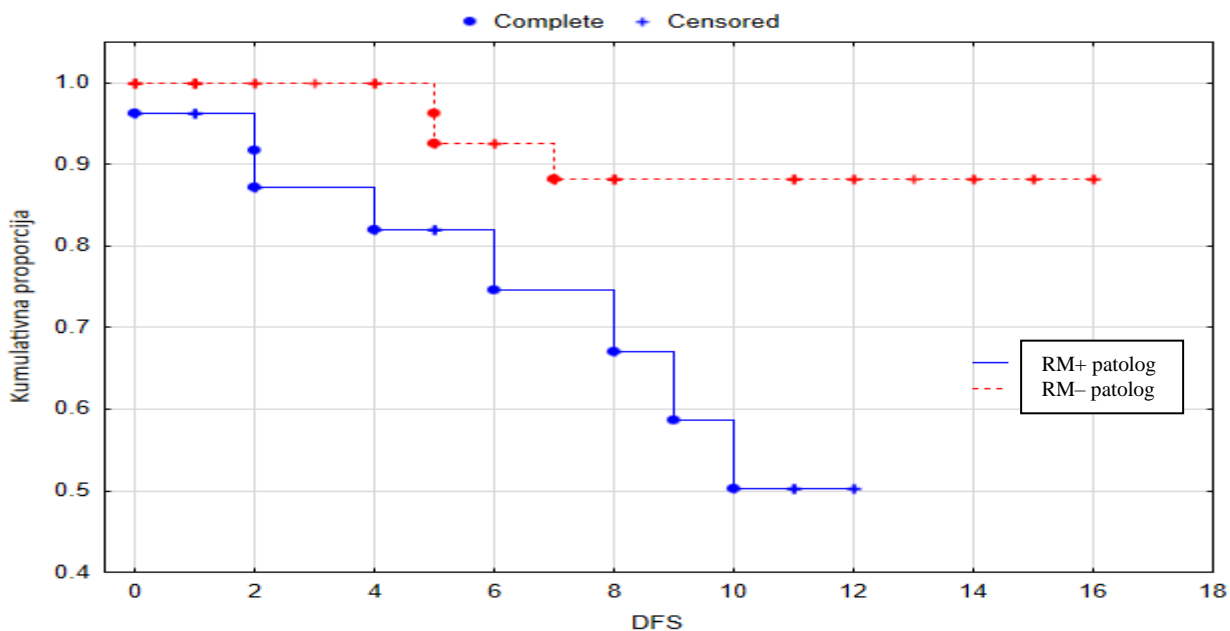
Poređenjem preživljavanja bez bolesti u odnosu na resekcionu marginu koju je procenio hirurg zaključuje se da je prosečno preživljavanje bolesnika sa RM–  $6,5 \pm 4,84$  meseci, dok je kod bolesnika sa RM+  $5,5 \pm 4,30$  meseci. Preživljavanje bez bolesti u odnosu na resekcionu marginu koju je procenio hirurg prikazano je Kaplan-Majerovom (Kaplan–Meier) krivom (Grafikon 34).



**Grafikon 34.** Kaplan-Majerova kriva za DFS u odnosu na vrstu resekcione margine bolesnika po proceni hirurga.

Gehan-Vilkoksonovim (Gehan-Wilcoxon) testom utvrđeno je da postoje statistički značajna razlika u DFS-u bolesnika sa negativnom u odnosu na bolesnike sa pozitivnom resekcionom marginom po proceni hirurga ( $t = 2,80$ ;  $p = 0,005$ ). Bolesnici sa negativnom resekcionom marginom imaju signifikantno duže preživljavanje bez bolesti nakon prve operacije CRLM u odnosu na bolesnike sa pozitivnom resekcionom marginom po proceni hirurga.

Poređenjem preživljavanja bez bolesti u odnosu na resekcionu marginu koju je procenio patolog, utvrđeno je da je prosečno preživljavanje bolesnika sa RM–  $6,7 \pm 4,96$  meseci, dok je kod bolesnika sa RM+  $5,0 \pm 4,15$  meseci. Preživljavanje bez bolesti u odnosu na resekcionu marginu koju je procenio patolog prikazano je Kaplan-Majerovom krivom (Grafikon 35).



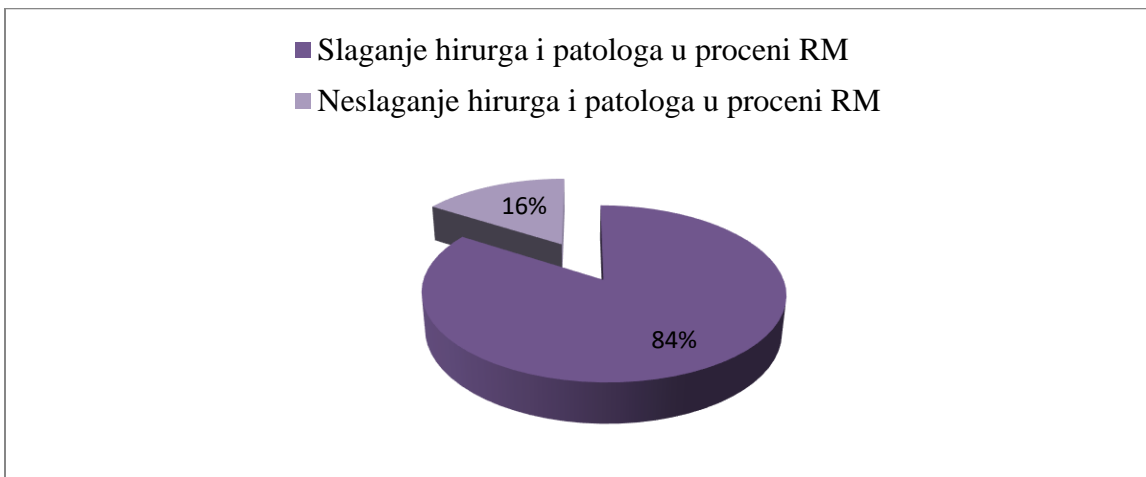
**Grafikon 35.** Kaplan-Majerova kriva za DFS u odnosu na vrstu resekcione margine bolesnika po proceni patologa.

Gehan-Vilkoksonovim testom utvrđeno je da postoji statistički značajna razlika kod DFS-a bolesnika sa negativnom u odnosu na bolesnike sa pozitivnom resekcionom marginom po proceni patologa ( $t = 2,392$ ;  $p = 0,016$ ). Bolesnici sa RM– signifikantno duže preživljavaju bez bolesti u odnosu na bolesnike sa RM+.

### 4.3 Resekciona margina

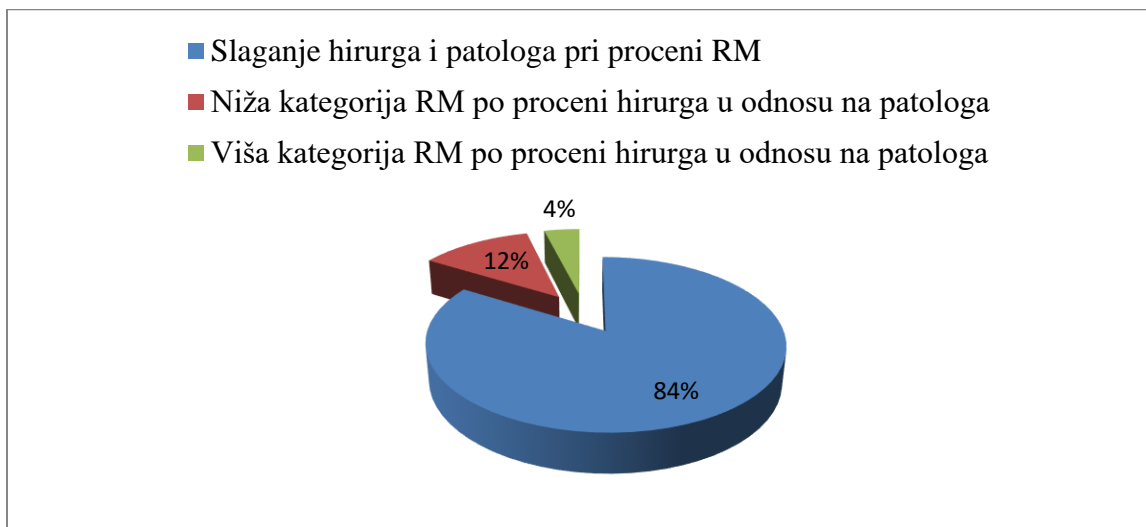
#### 4.3.1 Slaganje hirurga i patologa u proceni RM po resekatima jetre

Analizirano je ukupno 154 resekata jetre. Slaganje hirurga i patologa registrovano je u 129 (84,0%) slučajeva, a neslaganje u 25 (16,0%) (Grafikon 36).



**Grafikon 36.** Slaganje hirurga i patologa pri proceni statusa RM jetrenih resekata sa CRLM.

Od 25 slučajeva neslaganja, 19 (76,0%) RM resekata jetre hirurg je svrstao u nižu kategoriju od patologa, a 6 (24,0%) u višu kategoriju (Grafikon 37).



**Grafikon 37.** Slaganje hirurga i patologa pri proceni statusa RM jetrenih resekata sa CRLM.

### 4.3.2 Analiza intraoperativne procene stanja resekcione margine na resekatima jetre

Prilikom analiziranja slaganja hirurga i patologa u proceni pozitivne RM po resekatima jetre možemo videti da u 30 slučajeva kada je hirurg procenio da je RM resekata pozitivna, patolog se sa njim složio u 24 (80,0%) slučaja, dok se u šest (20,0%) slučajeva patolog nije složio sa hirurgom da je posredi RM+ (Tabela 48). Na taj način smo zapravo dobili pozitivnu prediktivnu vrednost od 80,0 odsto. U 124 slučaja hirurg je procenio da RM nije pozitivna, patolog se složio u proceni RM kod 105 (84,7%) resekata jetre, a nije se složio u 19 (15,3%) slučajeva, tako da je negativna prediktivna vrednost hirurške procene pozitivne RM 84,7 odsto. Na osnovu ovih podataka smo izračunali senzitivnost hirurške procene RM+ od 55,8%, koja govori u prilog tome da je hirurg kod 55,8% resekata jetre sa pozitivnom RM sposoban da prepozna RM kao pozitivnu. Specifičnost od 94,6% govori u prilog činjenici da je hirurg čak kod približno 95% resekata jetre sposoban da detektuje negativnu RM, ako je ona zaista postignuta. Ukupna tačnost, kada su se hirurg i patolog složili u proceni RM da je pozitivna ili negativna iznosi 83,7 odsto. Rezultat *kappa* testa od 0,555 ukazuje na umereno slaganje hirurga i patologa u proceni pozitivne RM resekata jetre. Analizirajući slaganje hirurga i patologa u proceni pozitivne RM Maknemarovim testom utvrdili smo da postoji signifikantna razlika u proceni pozitivne RM od strane hirurga i patologa ( $\chi^2 = 6,76$ ;  $p = 0,009$ ) (Tabela 49).

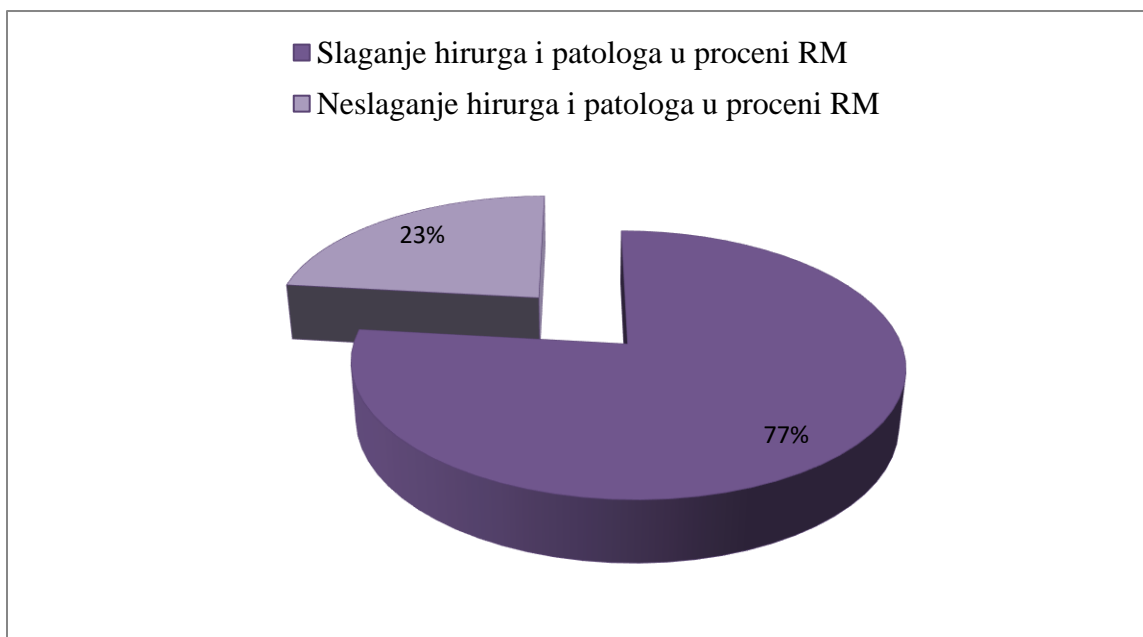
**Tabela 48.** Slaganje patologa i hirurga u proceni RM+ po resekatima jetre.

RM+		patolog		
		registrovan	nije registrovan	
hirurg	registrovan	24 (80,0%)	6 (20,0%)	30
	nije registrovan	19 (15,3%)	105 (84,7%)	124
		43	111	154

**Tabela 49.** Analiza intraoperativne procene statusa resekcione margine po resekatima jetre.

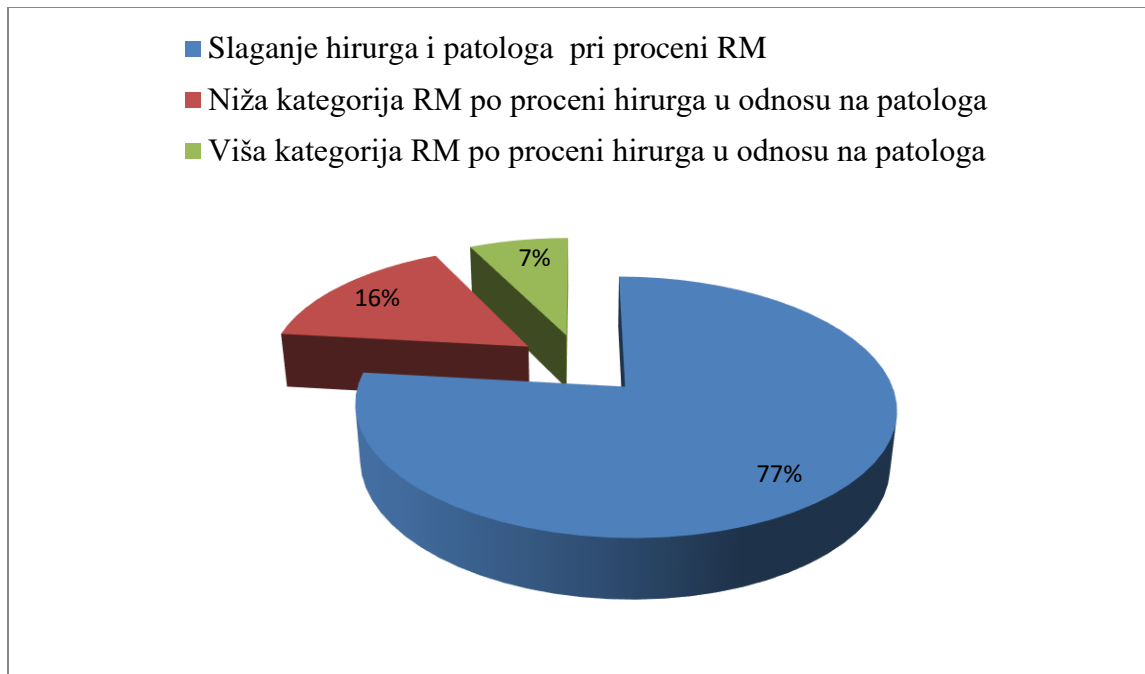
			95% interval poverenja	
Senzitivnost	24/43	55,81%	41,05	70,58
Specifičnost	105/111	94,59%	90,41	98,78
Pozitivna prediktivna vrednost	24/30	80,00%	65,76	94,24
Negativna prediktivna vrednost	105/124	84,68%	78,37	90,99
Ukupna tačnost	(105+24)/154	83,77%	77,97	89,56
Maknemar (McNemar)	$\chi^2 = 6,76$	p = 0,0093		
Koen (Cohen) <i>kappa</i>	0,55553	srednji nivo slaganja		

#### 4.3.3 Slaganje hirurga i patologa u proceni RM po bolesniku



**Grafikon 38.** Slaganje hirurga i patologa pri proceni statusa resekcione margine po bolesniku.

Analizirana je postignuta RM kod ukupno 69 bolesnika. Slaganje hirurga i patologa registrovano je kod 53 (76,8%) bolesnika, a neslaganje kod 16 (23,2%) bolesnika (Grafikon 38).



**Grafikon 39.** Slaganje hirurga i patologa pri proceni statusa RM po bolesniku.

Od 16 slučajeva neslaganja, 11 (68,8%) RM po bolesniku hirurg je svrstao u nižu kategoriju od patologa, a 5 (31,2%) u višu kategoriju (Grafikon 39).

#### 4.3.4 Analiza intraoperativne procene stanja resekcione margine po bolesniku

Prilikom analiziranja slaganja hirurga i patologa u proceni pozitivne RM po bolesniku možemo videti da u 21 slučaju kada je hirurg procenio da je RM pozitivna, patolog se sa njim složio u 16 (76,2%) slučajeva, dok se u 5 (23,8%) slučajeva patolog nije složio sa hirurgom da je to RM+ (Tabela 50). Na taj način smo zapravo dobili pozitivnu prediktivnu vrednost od 76,2 odsto. Kod 48 bolesnika hirurg je procenio da RM nije pozitivna, patolog se složio u proceni RM kod 37 (77,1%) bolesnika, a nije se složio u 11 (22,9%) slučajeva, tako da je negativna prediktivna vrednost hirurške procene pozitivne RM po bolesniku 77,1 odsto. Na osnovu ovih podataka smo izračunali senzitivnost hirurške procene RM+ od 59,3%, koja govori u prilog da je hirurg kod 59,3% bolesnika sa pozitivnom RM sposoban da prepozna RM kao pozitivnu. Specifičnost od 88,1% govori u prilog da je hirurg kod 88,1% bolesnika sposoban da detektuje negativnu RM, ako je ona zaista postignuta. Ukupna tačnost, kada su se hirurg i patolog složili u proceni RM da je ona pozitivna ili negativna iznosi 76,8 odsto. Rezultat *kappa* testa od 0,493 ukazuje na srednje

slaganje hirurga i patologa u proceni pozitivne RM po bolesniku. Analizirajući slaganje hirurga i patologa u proceni pozitivne RM Maknemarovim testom, dobili smo rezultat koji pokazuje da razlika u proceni pozitivne RM od strane hirurga i patologa nije signifikantna ( $\chi^2 = 2,25$ ;  $p = 0,210$ ) (Tabela 51).

**Tabela 50.** Slaganje patologa i hirurga u proceni RM+ po bolesniku

RM+		patolog		
		registrovan	nije registrovan	
hirurg	registrovan	16 (76,2%)	5 (23,8%)	21
	nije registrovan	11 (22,9%)	37 (77,1%)	48
		27	42	69

**Tabela 51.** Analiza intraoperativne procene statusa resekcione margine po bolesniku.

			95% interval poverenja	
Senzitivnost	16/27	59,26%	53,34	65,18
Specifičnost	37/42	88,09%	84,18	92,00
Pozitivna prediktivna vrednost	16/21	76,19%	71,05	81,33
Negativna prediktivna vrednost	37/48	77,08%	71,94	82,22
Ukupna tačnost	(37+16)/69	76,81%	71,67	81,95
Maknemar (McNemar)	$\chi^2 = 2,25$	$p = 0,133$		
Koen (Cohen) <i>kappa</i>	0,493	srednji nivo slaganja		

## 5 DISKUSIJA

### 5.1 Diskusija po parametrima svih reseciranih CRLM

#### 5.1.1 Uvodne napomene

Jetrene metastaze kolorektalnog adenokarcinoma predstavljaju ozbiljan zdravstveni problem, s obzirom na njihovu učestalost. Prisustvo CRLM diktira incidenca kolorektalnog karcinoma, jer su jetrene metastaze, zapravo, komplikacija ove bolesti. Broj novoobolelih od kolorektalnog karcinoma u svetu se stalno povećava. Tako je 2012. godine potvrđeno da je broj novootkrivenih slučajeva ovog oboljenja iznosio 1.329.400, od čega je 746.300 novih slučajeva kod muškaraca i 583.100 novootkrivenih slučajeva u ženskoj populaciji. U ukupnoj populaciji karcinoma, CRC je tada učestvovao sa 9,42% (183). U statističkim podacima za 2018. godinu navodi se da je broj novootkrivenih bolesnika sa CRC-om 1.800.977, od čega je 1.096.601 novi slučaj karcinoma kolona i 704.376 novih slučajeva karcinoma rektuma. Tako je 2018. godine u ukupnoj populaciji malignih oboljenja CRC učestvovao sa 10,2%, a posmatrano po polu, u muškoj populaciji njegova učestalost je iznosila 10,9%, a u ženskoj populaciji 9,5% (2). Incidenca CRC-a u svetu se, prema ovim podacima, za period od sedam godina (2012–2018) povećala za 471.577. Pošto su jetrene metastaze najčešća komplikacija CRC-a, onda je jasno da ni broj bolesnika sa jetrenim metastazama CRC-a u svetu nije nimalo zanemarljiv. U zavisnosti od vremena pojavljivanja jetrenih metastasa kolorektalnog karcinoma u odnosu na primarni tumor, sve CRLM delimo u dve velike grupe: na sinhronu i metahronu CRLM. Veliki broj autora bavio se definisanjem sinhronih CRLM, pa tako ima i mnogo njihovih definicija. Svi autori se slažu u jednom, a to je da sinhronu metastazu predstavljaju ranu pojavu CRLM. Međutim, vremenski interval u kome se pojavljuju CRLM različito je definisan. Jedna grupa autora smatra da su sinhronu CRLM, metastaze koje se pojavljuju i dijagnostikuju pre dijagnostikovanja ili operacije primarnog tumora, ili najkasnije u vreme operacije primarnog tumora (184). Drugi autori smatraju da se i CRLM koje se pojave ubrzo nakon dijagnostikovanja ili operacije primarnog tumora takođe smatraju sinhronim, ali su vremenski intervali nakon operacije primarnog tumora različiti. Tako su jedni stanovišta da je to vremenski interval od tri meseca (185), drugi od četiri (186), dok treća grupa autora smatra da je to vremenski interval do šest meseci nakon operacije primarnog tumora (187, 188). Leporije



(Leporrier) i saradnici su još 2006. godine objavili rad u kome ukazuju na veliku učestalost jetrenih metastaza CRC-a. Zapravo oni su ustanovili da 15–20% bolesnika sa CRC-om ima prisutne jetrene metastaze već u vreme postavljanja dijagnoze primarnog tumora, a da 50–60% bolesnika razvije jetrene metastaze u narednom periodu svoje bolesti (189). Pojava metastaza na jetri je, zapravo, najčešća komplikacija kolorektalnog karcinoma. Njihovo prisustvo ozbiljno utiče na ukupnu prognozu bolesti (190). Zanimljivi su i rezultati De Ridera (De Ridder) i saradnika koji su analizirali poreklo jetrenih metastaza prispelih za analizu na patologiji. Od ukupno 3557 bolesnika čiji je materijal pregledan na patologiji, kod 95,3% bolesnika jetrene metastaze su vodile poreklo od CRC-a. Primarni tumori drugih lokalizacija dali su metastaze na jetri u svega 4,67% slučajeva (191). Ovaj podatak nam potvrđuje činjenicu da CRC najčešće od svih malignih tumora daje metastaze na jetri.

Kolorektalni karcinom je po jednoj grupi autora drugi (189), a po većini autora treći vodeći karcinom u svetu po broju novootkrivenih slučajeva. On je takođe među vodećima po uzroku smrti od karcinoma (183). Kao mogući uzroci ove bolesti navode se starost, genetski faktori, te faktori sredine. Pozitivna porodična anamneza na karcinom debelog creva i u odsustvu naslednih sindroma debelog creva povećava rizik od nastanka ove bolesti čak u oko 20% slučajeva. Rizik od nastanka kolorektalnog karcinoma povećava se dvostruko, u poređenju sa opštom populacijom, za osobe koji u istoriji imaju rođake u prvom kolenu obolele od ove bolesti. Kao značajni faktori rizika za nastanak kolorektalnog karcinoma navode se još i afroameričko poreklo, muški pol, upalne bolesti creva kao što su ulcerozni kolitis i Kronova bolest, zatim sedeći način života, gojaznost, konzumiranje crvenog i belog mesa, upotreba duvana, konzumiranje alkohola, podatak o zračenju abdomena u istoriji bolesti, prisustvo akromegalije, zatim primena imunosupresivnih lekova zbog transplantacije bubrega, prisustvo šećerne bolesti i inzulinske rezistencije, stanje nakon holecistektomije, prisustvo bolesti koronarnih arterija kao i ureterokoličnih fistula (192). Faktori koji štite od nastanka kolorektalnog karcinoma su redovna fizička aktivnost, ishrana bogata voćem i povrćem, ishrana bogata vlaknima i folatima, kalcijum, mlečni proizvodi, vitamin D, vitamin B6, magnezijum, konzumiranje ribe, belog luka, redovna upotreba aspirina i nesteroidnih antiinflamatornih lekova (192).

Osnovi cilj kurativne medicine je postizanje kompletnog izlečenja bolesnika. Međutim, kod karcinoma, a posebno kod metastatskih lezija, to je teško postići. Zato se uspeh u njihovom lečenju u prvo vreme merio stopom petogodišnjeg preživljavanja. Danas su znatno uznapredovali

terapijski modaliteti koji se primenjuju u lečenju ovih bolesnika, te je na taj način došlo i do poboljšanja dugoročnih rezultata. Velika zasluga za to pripada prihvaćenom multimodalnom terapijskom pristupu bolesnicima sa CRLM (193). Zahvaljujući ovom pristupu, danas već postoji zapažen broj radova u kojima se govori o desetogodišnjem, pa čak i petnaestogodišnjem preživljavanju bolesnika sa CRLM, što je svakako značajan napredak. Da bismo ostvarili što bolje rezultate u lečenju ovih bolesnika, bitno je da bolest bude što ranije otkrivena, a potom da bude izabrana najbolja terapijska opcija za svakog bolesnika ponaosob. I konačno, resekcija CRLM najbolja je terapijska opcija koja nudi mogućnost izlečenja. Zato ćemo u ovom radu analizirati sve parametre koji mogu imati uticaja na konačni ishod – izlečenje bolesnika sa jetrenim metastazama kolorektalnog adenokarcinoma, a koji zapravo mogu uticati na postizanje negativne resekcione margina, što i jeste jedini cilj hirurškog lečenja. Kurativni efekat hirurške resekcije u lečenju CRLM zapravo se ostvaruje postizanjem negativne resekcione margine oko uklonjene metastatske lezije na jetri, a to danas predstavlja, prema većini autora, slobodni rub širine 1 mm. Osvrnućemo se na karakteristike u vezi sa primarnim tumorom, ali i one u vezi sa bolesnicima i hirurškim lečenjem CRLM.

### **5.1.2 Pol bolesnika**

Ako pogledamo naše rezultate, videćemo da od ukupnog broja bolesnika sa CRLM koje smo pratili u proteklom periodu, 69,6% bile su osobe muškog pola, dok su žene učestvovala sa svega 30,4 odsto. Na našem uzorku bolesnika CRLM su dvostruko češće kod muškaraca nego kod žena. Ovi rezultati su saglasni sa rezultatima koji navode muški pol kao faktor rizika za nastanak CRLM (192). Ako pogledamo unazad, videćemo da je Pavlik (Pavlik) u svom radu iz 2005. godine u uzorku od 566 bolesnika imao 62% žena i 38% muškaraca, i ovo je jedan od retkih radova u kojem se iznosi da su žene češće obolele od CRLM od muškaraca (76). Već 2008. godine, u radu De Hasa (de Hass) i sar., gde je u istraživanje bilo uključeno 436 bolesnika, muškarci su češće obolevali od CRLM, čineći 59,1% ukupne studijske grupe (124). Golan (Golan) i sar. su 2003. godine objavili rad u kome su pratili učestalost CRLM u odnosu na pol i lokalizaciju primarnog tumora tokom dvadesetogodišnjeg perioda. Od 1998. do 2008. godine registrovano je 42.347 bolesnika sa CRLM, od čega su 67,7% bili muškarci (194). Viganò (Viganò) i sar. su 2014. godine sproveli istraživanje na uzorku od 6025 bolesnika. U ovoj studiji, 61,2% bolesnika bili su

muškarci, a 38,8% žene (65). Godinu dana kasnije, Sado (Sadot) i sar. sproveli su istraživanje na 2368 bolesnika: 57% obuhvaćenih istraživanjem bili su muškarci, a 43% žene (195). Iste godine, Montalti (Montalti) i sar. sproveli su istraživanje na grupi od 436 bolesnika: 68,4% su predstavljali bolesnici muškog pola (74). De Rider (De Ridder) i sar. su 2016. godine analizirali demografske podatke bolesnika čije su metastatske promene koje potiču od CRC-a pregledali na patologiji. U seriji od 3557 bolesnika, 60,9% su predstavljali muškarci (191). Sasaki (Sasaki) sa sar. je u radu iz 2017, na uzorku od 213 bolesnika, imao 64,3% muškaraca (60). Iste godine Kriji (Creasy) sa sar. objavio je rad na uzorku od 1211 bolesnika sa CRLM i imao 57,7% muškaraca (77). Jasuno (Yasuno) sa saradnicima je u radu iz 2019, na uzorku od 45 bolesnika, imao 26 (57,8%) muškaraca (135). Iste godine, Mahlufi (Makhloufi) i saradnici objavili su rad o faktorima značajnim za preživljavanje bolesnika sa CRLM nakon njihove resekcije. Studija je obuhvatila 181 bolesnika, od čega su 71,3% bile osobe muškog pola (196). Zanimljivi su rezultati istraživanja iz 2006, kada je Manfredi (Manfredi) sa saradnicima ispitivao povezanost vremena pojavljivanja jetrenih metastaza u odnosu na vreme pojave primarnog tumora, prateći odnos polova kod metahronih metastaza. Došao je do rezultata da su bolesnici muškog pola češće prisutni i u ovoj populaciji bolesnika, tako da su 54,5% bolesnika bili muškarci (197). Jedanaest godina kasnije, Vang (Wang) i saradnici pratili su distribuciju bolesnika po polu u slučaju sinhronih CRLM. U seriji od 217 bolesnika, 71,9% su bili muškarci (198). Svi ovi rezultati pokazuju, da su i rezultati naših istraživanja dosta slični rezultatima ostalih autora, i da je zapravo i na našim prostorima jedan od faktora rizika za nastanak CRLM upravo muški pol.

### **5.1.3 Životna dob bolesnika u vreme dijagnostikovanja CRLM**

Kada analiziramo životnu dob bolesnika u vreme postavljanja dijagnoze jetrenih metastaza CRC-a, naši rezultati pokazuju da je prosečna životna dob svih bolesnika sa CRLM iznosila 65,2 godine. Ako pogledamo životnu dob u vreme postavljanja dijagnoze CRLM po polu, onda dobijamo da su muškarci bili nešto malo stariji, tako da je njihova prosečna životna dob iznosila 65,4 godine, dok su žene bile nešto mlađe – njihova prosečna životna dob u vreme dijagnostikovanja CRLM iznosila je 64,6 godina. Međutim ova razlika u godinama između muškaraca i žena u ovom istraživanju nije signifikantna. Kada naše rezultate uporedimo sa rezultatima drugih istraživača, vidimo da su prilično slični. Najveći broj studija ističe da je

prosečna životna dob bolesnika u vreme dijagnostikovanja CRLM između 63 i 66 godina. Najnižu prosečnu životnu dob u vreme dijagnostikovanja CRLM imaju bolesnici uključeni u istraživanje Pasa (Passot) i saradnika, koji su imali uzorak od 468 bolesnika sa CRLM sa prosečnom životnom dobi u vreme njihovog dijagnostikovanja od 56 godina (199). U ovom istraživanju Paso (Passot) i saradnici su ispitivali uticaj RAS statusa na preživljavanje bolesnika nakon hirurške resekcije jetre. Još 2006. godine Lijevr (Lievre) i saradnici su zaključili da su RAS mutacije faktor rizika za ukupno preživljavanje bolesnika sa CRLM, jer kod bolesnik koji su RAS mutirani postoji otpornost na najnovije lekove koji deluju na principu inhibicije receptora za epidermalni faktor rasta (200). Ako sagledamo prisustvo RAS mutacije kao faktora rizika za ukupno preživljavanje bolesnika sa CRLM, onda je i razumljivo da će prosečna životna dob bolesnika uključenih u ovu studiju biti manja. Slično istraživanje je sproveo i Denbo (Denbo) sa saradnicima, 2017. godine, na uzorku od 98 bolesnika. I u njegovom istraživanju bolesnici su imali nešto manju prosečnu životnu dob, tako da je ona iznosila 57 godina (201). U studijama u kojima u istraživanje nisu bili uključeni samo bolesnici sa poznatim RAS statusom, a ovakvih istraživanja je bilo najviše, prosečna životna dob bolesnika u vreme dijagnostikovanja jetrenih metastaza CRC-a kretala se u rasponu 61,7– 66,1 godinu (59, 61, 77, 152, 153, 191, 196, 198, 202–208). Sultana (Sultana) i saradnici su 2017. godine objavili zanimljive rezultate istraživanja koje je obuhvatilo sve bolesnike sa CRLM u periodu od 23 godine (1992–2015) u južnom delu Australije, i kao prosečnu životna dob ovih bolesnika u vreme postavljanja dijagnoze CRLM dobili 62,2 godine (209). Takođe, zanimljivi su i rezultati istraživanja koje su realizovali Ruerš (Ruers) i saradnici. Njihovu studijsku grupu činili su bolesnici sa primarno neresektabilnim CRLM. Na uzorku od 119 bolesnika dobili su prosečnu životnu dob od 63 godine (185). Naravno, postoje i istraživanja u kojima su bolesnici sa CRLM nešto stariji u vreme postavljanja dijagnoze. Bartolini (Bartolini) i saradnici su u istraživanju na uzorku od 70 bolesnika dobili nešto stariju prosečnu životnu dob bolesnika, i ona je iznosila 69,5 godina (210). Međutim, u njihovo istraživanje bili su uključeni bolesnici koji su po drugi put operisani zbog CRLM, odnosno radilo se o operaciji prvog relapsa jetrenih metastaza CRC-a. Iz tog razloga je i razumljivo da su ovi bolesnici nešto stariji, što ja zapravo dobar rezultat, jer ukazuje na postignuto petogodišnje preživljavanje svih ovih bolesnika nakon prve operacije CRLM. Važno je istaći da ni primenjena operativna tehnika ne utiče bitno na prosečnu životnu dob bolesnika sa CRLM. Naime, Martines-Sesilija (Martinez-Cecilia) i saradnici upoređivali su

rezultate otvorenog i laparoskopskog pristupa pri operacijama CRLM. Imali su dve grupe sa po 648 bolesnika. Dobili su istu prosečnu životnu dob za obe grupe bolesnika – 66 godina (211).

Iz svega ranije izloženog može se jasno zaključiti da se naši bolesnici u pogledu životne dobi u vreme dijagnostikovanja CRLM bitnije ne razlikuju od bolesnika uključenih u slična istraživanja širom sveta, s obzirom na to da se radi o bolesnicima kojima je prvi put u vreme našeg istraživanja postavljena dijagnoza CRLM, i s obzirom na činjenicu da svim našim bolesnicima nije rađeno RAS testiranje.

#### **5.1.4 Lokalizacija primarnog tumora**

Prema lokalizaciji primarnog tumora, sve bolesnike podelili smo u dve grupe: na one sa primarnim tumorom na desnoj, i na levoj strani debelog creva. Ova podela zasniva se na embrionalnom poreklu pojedinih delova debelog creva. Slepno crevo, uzlazni kolon, hepaticna fleksura i proksimalne dve trećine poprečnog kolona potiču od srednjeg creva, dok se preostali deo debelog creva razvija iz zadnjeg creva. Na osnovu toga, tumori locirani u slepom crevu, uzlaznom kolonu, hepaticnoj fleksuri i proksimalne dve trećine poprečnog kolona označeni su kao tumori desnog kolona, a tumori distalne trećine poprečnog kolona, silaznog i sigmoidnog kolona, kao i rektuma, označeni su kao tumori leve strane debelog creva (212, 213). Pored toga što se razlikuju po poreklu, ove dve grupe tumora razlikuju se i po svojoj histološkoj građi. Tumori smešteni na desnoj strani su sesilni, nazubljeni adenomi ili mucinozni adenokarcinomi, dok su na levoj strani tubularni, vilozni ili tipični adenokarcinomi (214). Levostrani tumori uglavnom imaju polipoidnu morfologiju, te ih je lako otkriti prilikom izvođenja kolonoskopije, pa ih je na taj način moguće detektovati u ranom stadijumu bolesti. Sa druge strane, tumori locirani na desnoj strani uglavnom su zaravnjeni, te ih je u ranoj fazi bolesti teško otkriti (215, 216). Zbog toga bolesnici sa tumorima na desnoj strani imaju lošiju prognozu, jer su tumori više uznapredovali, veći su i često slabo diferentovani. Analizirajući bolesnike u okviru našeg istraživanja, došli smo do sledećih rezultata: 28,0% bolesnika sa CRLM imalo je primarnu tumor na desnoj strani, dok je preostalih 72% imalo primarni tumor levo. Slične, gotovo identične rezultate ostvarili su i drugi istraživači u svetu (196, 209, 210, 217). Naravno, bilo je i autora sa nešto drugačijim rezultatima. Tako je Nijerop (Nierop) sa saradnicima dobio rezultat da su primarni tumori locirani na desnoj strani još manje zastupljeni i da u ukupnoj populaciji bolesnika sa CRLM desnostrani tumori čine svega 17% (202). Još manju

zastupljenost desnostranih primarnih tumora su u svojim istraživanjima imali Šim (Shim) i saradnici – 12,2% (218). Kim (Kim) i saradnici su u seriji od 68 bolesnika dobili najmanju zastupljenost primarnih tumora sa desne strane. Njihov rezultat je iznosio 92,5 naspram 5,9% u korist primarnih tumora leve strane debelog creva, dok je kod 1,6% bolesnika uključenih u istraživanje lokacija primarnog tumora bila nepoznata (161). Svakako, bilo je i onih autora koji su u svojim istraživanjima dobili veću zastupljenost desnostranih primarnih tumora, pa su tako Golan (Golan) i saradnici u studiji, koja je obuhvatila period 1988–2008. godine, na seriji od 42.347 bolesnika sa CRLM imali 45,3% desno lociranih primarnih tumora (194). Ono što se može zaključiti iz svega do sada iznesenog jeste činjenica da su desnostrani primarni tumori manje zastupljeni od onih lociranih levo i da je naša studijska grupa bolesnika, po ovim karakteristikama, zapravo slična studijskim grupama drugih istraživača.

### **5.1.5 Vreme pojave CRLM**

Kada pogledamo vreme pojave i dijagnostikovanja CRLM u odnosu na vreme pojave i dijagnostikovanja primarnog tumora, već smo rekli da CRLM delimo u dve grupe: na sinhronu i metahronu. Pod sinhronim tumorima podrazumevaju se jetrene metastaze koje su dijagnostikovane pre nego je otkriveno mesto primarnog tumora, u vreme dijagnostikovanja primarnog tumora, kao i u kratkom vremenskom intervalu posle dijagnostikovanja primarnog tumora. Ovaj interval, kao što smo već istakli, veći broj autora različito definiše, tako da njegovo trajanje u literaturi iznosi 3–6 meseci. Mi smo u našem istraživanju u sinhronu tumore uvrstili CRLM koje su otkrivene pre primarnog tumora, u isto vreme sa njim i do tri meseca nakon njegovog dijagnostikovanja. Došli smo do rezultata da je 37,7% bolesnika sa CRLM zapravo sa sinhronim metastazama. Slične rezultate su dobili i neki autori u svetskoj literaturi, kao što su Angelsen (Angelsen) i sar. 2014. godine – 45,5% (207), Akjuz (Akyuz) i sar. 2016. godine – 38,3% (219), Viganò (Viganò) i sar. 2008 godine – 45,4% (220), Ruerš (Ruers) i sar. 2012. godine – 42,9% (185), Kriš (Creasy) i sar. 2018. godine – 40,5% (77). Pulitano (Pulitano) i sar. su u studiji realizovanoj na 309 bolesnika imali učestalost sinhronih metastaza od 25% (221), dok su Buvije (Bouviez) i sar. u studiji imali 27% bolesnika sa sinhronim CRLM (72). Zanimljivo je da je Pulitano u svom istraživanju pratio stopu izlečenja bolesnika sa CRLM primenom hirurške resekcije. On je stoga sproveo desetogodišnje praćenje bolesnika. Po njegovim preporukama, petogodišnji period praćenja

bolesnika nakon hirurške resekcije CRLM nije adekvatan, jer jedna trećina bolesnika koji su preživeli pet godina nakon hirurške intervencije umre u periodu 5–10 godina posle intervencije, dok oni bolesnici koji prežive 10 godina nakon intervencije mogu se zapravo smatrati izlečenim (221). Sličnim istraživanjem bavio se i Buvije (Bouviez) sa saradnicima. I oni su pratili stopu desetogodišnjeg preživljavanja bolesnika koji su zbog CRLM lečeni hirurškom resekcijom (72). Njihovi rezultati sugerišu da je blagovremeno izvedena hirurška resekcija zapravo metoda kurativnog lečenja podjednako efikasna i za bolesnike sa metahronim lezijama, kao i sa sinhronim. Sa druge strane, postoje i studije u kojima je procenat sinhronih CRLM dosta visok, kao što je slučaj sa istraživanjem koje su sproveli Neofitu (Neofytou) i sar. U ovom istraživanju, sinhronne metastaze prisutne su kod 70,1% bolesnika. Međutim, njihovu studijsku grupu sačinjavali su bolesnici sa primarno neresektabilnim jetrenim metastazama, i svi su pre sprovedenog hirurškog lečenja primali neoadjuvantnu hemioterapiju (222). Na kraju, možemo zaključiti da se naša studijska grupa bolesnika ne razlikuje bitno od većine studijskih grupa u pogledu zastupljenosti bolesnika sa sinhronim CRLM.

### **5.1.6 T stadijum primarnog tumora**

Sledeće što smo analizirali jeste T stadijum primarnog tumora. Inače, TNM klasifikaciju malignih tumora uspostavio je Američki zajednički odbor za maligna oboljenja, i ona je našla široku primenu u predviđanju ishoda bolesti kod bolesnika sa kolorektalnim karcinomom, određivanju adjuvantne hemioterapije nakon potencijalno kurativne hirurgije i klasifikaciji pacijenata za učešće u kliničkim istraživanjima. Idealni prognostički sistem treba da osigura homogenost unutar istog stadijuma, dobru diskriminaciju između različitih stadijuma i monotonost gradjenata koji predviđa ukupno preživljavanje, a koji je u skladu sa ozbiljnošću stadijuma karcinoma (223). Prva stratifikacija karcinoma rektuma u svrhu izbora najboljeg hirurškog pristupa izvedena je odmah posle Prvog svetskog rata, 1926. godine, da bi nešto kasnije (1932) Djuks (Dukes) kreirao prvi klinički stejdžing sistem. Sve do pete revizije TNM klasifikacije, ona nije bila široko upotrebljavana i optuživana je za neopravdanu složenost i nedostatak kliničkog značaja (224). Trenutno se u Sjedinjenim Američkim Državama i Kini koristi osmo izdanje TNM klasifikacije, dok neke evropske zemlje još uvek koriste peto izdanje (223). Prema važećoj TNM klasifikaciji, primarni tumor može biti obeležen kao Tx– kada primarni tumor nije pronađen, odnosno ostao je

nepoznat. T0 znači da primarnog tumora nema. Tis je oznaka za tumor koji je smešten intraepitelno ili je zahvatio samo laminu propriju. T1 označava tumor koji je zahvatio submukozu, dok je kod T2 stadijuma tumorom zahvaćen i mišićni sloj. Kod T3 stadijuma, tumor je zahvatio mišićni sloj i proširio se u perikolorektalno tkivo. T4 stadijum podeljen je u dva podstadijuma: T4a – kada tumorsko tkivo zahvata i visceralni peritoneum, dok u T4b stadijumu tumor zahvata i okolne organe i strukture (224). Analizom T stadijuma primarnog tumora bolesnika uključenih u naše istraživanje, došli smo do rezultata da je najviše bolesnika sa T3 stadijumom, čak njih 73,9 odsto. Sledeći po učestalosti je T4 stadijum, koji je zastupljen kod 10,1% bolesnika, tako da su T3 i T4 stadijumi prisutni kod čak 84,0% bolesnika. Od preostalih 16% bolesnika, 7,2% ima T2 stadijum primarnog tumora, dok su T0 i T1 zastupljeni sa po 1,5 odsto. U 5,8% slučajeva T stadijum primarnog tumora ostao je nepoznat. Nažalost, i većina studija u svetu prikazuje slične rezultate, što ipak znači da se primarni tumor prilično kasno otkriva. Najveći broj studija prikazuje zbirnu učestalost T3 i T4 stadijuma primarnog tumora, tako da se njihova zastupljenost kreće od 80,0 do 94,4% (141, 202–204, 210, 225–227). Buvije (Bouviez) i sar. prikazali su učestalost T stadija primarnog tumora pojedinačno i dobili rezultat koji je gotovo identičan našem (72), kao i Šim (Shim) i sar. (218). Zanimljivo je to što je u radovima u kojima su studijsku grupu sačinjavali bolesnici sa sinhronim CRLM zastupljenost T3 i T4 stadijuma primarnog tumora dosta šarolika i kreće se u rasponu od 46,5% kod Lija (Lee) i sar. (217), 67,5% u radu Okazakija (Okazaki) i sar. (228), do 92% u radu Brauvera (Brouwer) i sar. (229). Interesantno je da je i kod primarno neresektabilnih CRLM, učestalost pojedinih T stadijuma primarnog tumora dosta slična rezultatima koje smo mi dobili (185). Na kraju možemo zaključiti da naša populacija bolesnika po distribuciji pojedinih T stadijuma primarnog tumora je dosta slična rezultatima drugih autora.

### **5.1.7 N stadijum primarnog tumora**

N stadijum predstavlja stanje regionalnih limfnih čvorova i važan je prognostički faktor za bolesnike sa CRC-om, i ujedno najvažniji kriterijum za selekciju bolesnika za adjuvantni tretman (230). Njegova procena precizno je definisana TNM klasifikacijom koja je na snazi. Prema osmoj reviziji TNM klasifikacije, stanje regionalnih limfnih čvorova može biti označeno kao: Nx, N0, N1 i N2. N1 i N2 stadijum podeljeni su u podgrupe, pa tako u stadijumu N1 imamo tri podgrupe: a, b i c, dok u stadijumu N2 postoje dve podgrupe, označene kao: a i b. Kada stanje regionalnih



limfnih čvorova nije poznato, označava se sa Nx. Kod N0 stadijuma regionalni limfni čvorovi nisu zahvaćeni malignim ćelijama. N1 stadijum označava prisustvo malignih ćelija u 1–3 regionalna limfna čvora. Kada pogledamo podgrupe, možemo videti da se u slučaju N1a stadijuma maligni proces proširio u samo jedan regionalni limfni čvor, dok je u stadijumu N1b maligni proces zahvatio 2–3 regionalna limfna čvora. U stadijumu N1c maligne ćelije nisu prisutne u regionalnim limfnim čvorovima, ali su zato prisutne u subserozi, mezenterijumu ili neperitoniziranom perikoličnom ili perirektalnom tkivu. U N2 stadijumu maligne ćelije su prisutne u četiri i više regionalnih limfnih čvorova, i to: kod stadijuma N2a maligne ćelije su dokazane u 4–6 limfnih čvorova, a kada maligne ćelije nađemo u sedam i više regionalnih limfnih čvorova u pitanju je N2b stadijum (224).

Analizom N stadijuma regionalnih limfnih čvorova u našoj studiji došli smo do rezultata da kod 7,3% bolesnika N stadijum primarnog tumora nije poznat. U regionalnim limfnim čvorovima nema prisutnih malignih ćelija kod 26,1% bolesnika, dok su N1 i N2 stadijum približno jednake učestalosti. N1 stadijum našli smo kod 36,2% bolesnika, dok 30,4% bolesnika ima N2 stadijum regionalnih limfnih čvorova. Prema ovim rezultatima, bar jedan pozitivni regionalni limfni čvor našli smo kod 66,6 odsto. Kada pogledamo rezultate drugih autora, možemo videti da je kod većine učestalost pozitivnih limfnih čvorova primarnog tumora dosta slična našim rezultatima i kreće se u rasponu 60,0–68,2% (54, 68, 86, 126, 145, 195, 201, 202, 207, 218, 224–226, 231). Zanimljivo je pogledati radove u kojima su analizirani podaci za bolesnike sa sinhronim CRLM. U ovim radovima je učestalost pozitivnih limfnih čvorova nešto veća, kod Brauvera (Brouwer) i sar. 73,0% (229), dok u radu Okazakija (Okazaki) i sar. ona iznosi 71,3% (228). U istraživanju Denboa (Denbo) i saradnika, svi bolesnici sa CRLM imali su urađen RAS status, te je učestalost bolesnika sa pozitivnim regionalnim limfnim čvorovima primarnog tumora takođe bila veća, iznoseći 74,0% (201). Zanimljivo je da je u studiji Ruerša (Ruers) i sar. koji su pratili bolesnike sa primarno neresektabilnim CRLM, učestalost pozitivnih regionalnih limfnih čvorova bila slična proseku: 65,6% (185). Nasuprot ovim rezultatima, u studijama gde je uzorak bio mali (70 i 72 bolesnika), stopa bolesnika sa pozitivnim regionalnim limfnim čvorovima nešto je manja i iznosila je 55,6–55,7% (204, 210). Kada sve sumiramo, možemo zaključiti da je naša studijska grupa po učestalosti pozitivnih regionalnih limfnih čvorova dosta slična studijskim grupama drugih istraživača.

### 5.1.8 G stadijum primarnog tumora

Slaba histološka diferencijacija tumora trenutno se smatra glavnim lošim prognostičkim faktorom kod bolesnika sa CRC-om. Zato je u rutinskoj praksi histološka procena uključena u histopatološki izveštaj o CRC-u. Po ovoj klasifikaciji, kolorektalni karcinom je tradicionalno klasifikovan u tri kategorije kao dobro diferentovani (G1), umereno diferentovani (G2) i slabo diferentovani (G3), a na bazi procenta prisutnih žlezdanih formacija. Postoji i četvrta kategorija (G0), kada ne postoji poremećaj u stepenu diferentovanja tumorskih ćelija (232). Prema kriterijumima Svetske zdravstvene organizacije, CRC je klasifikovan kao G1 stadijum ukoliko ima više od 95% žlezdanih formacija. Kada su žlezdane formacije prisutne u rasponu 50–95%, tada je tumor klasifikovan kao G2. Ukoliko je žlezdanih formacija manje od 50%, tada je tumor klasifikovan kao G3 stadijum, i ovaj stadijum zapravo ima i najlošiju prognozu (232, 233). Prema najnovijoj reviziji stepenovanja CRC-a po preporukama Svetske zdravstvene organizacije, vrlo važna odrednica G stadijuma je i prisutan broj mitozu, koji se određuje na površini od 2 mm<sup>2</sup>. Tako se G1 stadijumom imenuje tumor koji na 2 mm<sup>2</sup> ima manje od dve mitoze. U slučaju kada je broj mitozu 2–20, govorimo o G2 stadijumu, a kada je broj mitozu veći od 20 onda je posredi G3 stadijum (234). Pri analizi G stadijuma primarnog tumora naših bolesnika, najviše ih je bilo sa G2 stadijumom – čak 63,8 odsto. G1 stadijum primarnog tumora bio je prisutan kod 7,2%, a G3 stadijum kod 5,8% bolesnika. Kod 23,2% bolesnika G stadijum primarnog tumora ostao je nepoznat. Ako pogledamo rezultate drugih studija, možemo videti da se oni ne razlikuju mnogo od naših rezultata. Kardona (Cardona) i sar. su na uzorku od 1004 bolesnika imali 1% slučajeva G1 stadijuma, što je manje nego kod nas. G2 stadijum su imali kod 89%, što je veći procenat od našeg. Devet odsto bolesnika imalo je G3 stadijum primarnog tumora, što je nešto malo više od našeg rezultata (226). Međutim, oni u svom istraživanju nisu imali bolesnika sa nepoznatim G statusom. Isključivanjem iz analize bolesnika čiji G status nije poznat, i mi bismo dobili slične rezultate. Ačufi (Acciuffi) i sar. imali su 17,7% bolesnika sa G3 stadijumom, dok su G1 i G2 stadijum primarnog tumora prisutni kod 82,3 odsto bolesnika. Međutim, oni su studiju sprovedli na bolesnicima sa solitarnim jetrenim metastazama (141). Li (Lee) i sar. su 2017. godine realizovali studiju na 217 bolesnika, i tada su dobili da je G1 stadijum prisutan kod 8,8%, G2 kod 85,7%, a G3 kod 4,6% bolesnika. U ovoj studiji su svi bolesnici u vreme postavljanja dijagnoze primarnog tumora imali prisutne i jetrene metastaze (217). Tako na kraju možemo zaključiti da je naša studijska grupa bolesnika dosta slična ostalima u pogledu G statusa primarnog tumora, s obzirom na to da smo imali bolesnike i sa metahronim i

sinhronim CRLM. Takođe, imali smo i bolesnike sa različitim brojem jetrenih metastaza, tako da ne možemo u potpunosti uporediti rezultate sa studijama u kojima su svi bolesnici bili sa solitarnim jetrenim metastazama. Na osnovu iznetog možemo da zaključimo da je naša studijska grupa po distribuciji G statusa primarnog tumora slična studijskim grupama drugih autora.

### **5.1.9 Limfovaskularna invazija**

Histološka identifikacija limfovaskularne invazije odavno je prepoznata kao potencijalni prognostički pokazatelj i prediktor ishoda bolesti kod bolesnika sa kolorektalnim karcinomom (235). Inače, limfovaskularna invazija definiše se kao prisustvo tumorskih ćelija unutar endotela malih limfnih ili krvnih sudova (tipično je da su to venski krvni sudovi) (236, 237). Raspoloživi publikovani kriterijumi za histološku dijagnozu LVI na preparatu koji je prethodno obojen hematoksilin-eozinom uključuje: prisustvo tumorskih ćelija unutar vaskularnog prostora, eritrocite koji okružuju tumorske ćelije, identifikaciju endotelnih ćelija koje oblažu vaskularni prostor, prisustvo sloja elastičnog tkiva koje okružuje tumor i povezanost tumorskih ćelija i zida krvnog suda (236). LVI je važan korak u širenju malignog procesa u limfne čvorove, ali i sistemske diseminaciji malignih ćelija. Takođe se smatra da LVI povećava rizik za nastajanje mikrometastaza u slučaju lokalizovanog karcinoma (238). Prisustvo limfovaskularne invazije u slučaju malignih polipa povezano je sa povećanim rizikom od nastanka metastaza u regionalnim limfnim čvorovima (236), a invazija ekstramuralnih vena tumorskim ćelijama prepoznata je kao faktor rizika za nastanak jetrenih metastaza (236). Limfovaskularna invazija nije isto što i zahvatanje regionalnih limfnih čvorova i ona ne uključuje perineuralnu invaziju (235). U literaturi se navodi dosta širok raspon učestalosti LVI kod bolesnika sa CRC-om. Tako je Li (Lee) sa sar. u seriji bolesnika sa sinhronim CRLM imao relativnu malu učestalost od 25,8% (217). Nešto veću učestalost LVI imao je Kardona (Cardona) sa sar. tako da je u njegovoj seriji bolesnika LVI bila prisutna kod njih 33,0% (226). Kim (Kim) sa sar. je u svom istraživanju imao učestalost LVI kod 42,6% bolesnika (161). Sa druge strane, Amano (Amano) i sar. su u svom istraživanju dokazali prisustvo LVI kod 78,6% bolesnika (231). Đijang (Jiang) i sar. bavili su se, između ostalog, i analizom učestalosti LVI u radovima drugih autora, te su došli do toga da je LVI prisutna u širokom rasponu od 10,0 do 89,5% bolesnika sa CRC-om (238). Kada pogledamo naše rezultate od 63,8%

bolesnika sa CRLM, kod kojih je prisutna LVI, možemo zaključiti da smo negde oko srednjih vrednosti, te da i po ovom parametru ne odudaramo od rezultata drugih autora.

#### **5.1.10 Perineuralna invazija**

Perineuralna invazija zapravo je proces neoplastične invazije živca i ujedno predstavlja nedovoljno prepoznat put metastatskog širenja tumora. Nastaje kao važno patološko obeležje mnogih malignih oboljenja, uključujući malignome gušterače, debelog creva i rektuma, prostate, glave i vrata, bilijarnog trakta i želuca. Za mnoge od tih malignih oboljenja, PNI je pokazatelj lošeg ishoda i prediktor kraćeg preživljavanja. PNI je različita patološka celina koja se može posmatrati u nedostatku limfne ili vaskularne invazije. Ona može biti izvor udaljenog tumora koji se širi izvan granica bilo koje lokalne invazije. Za neke tumore, PNI može biti jedini put metastatskog širenja (239). Uprkos sve većem prepoznavanju ovog metastatskog procesa, postignut je mali napredak u razumevanju molekularnih mehanizama koji stoje iza PNI-ja i do danas nema ciljanih načina lečenja usmerenih na ovaj patološki entitet (239). Prisustvo PNI u trenutku resekcije CRC-a nezavisan je prognostički faktor, koji ukazuje na agresivniji fenotip tumora sa većom stopom recidiva i smanjenim preživljavanjem (240). Identifikacija bolesnika sa prisutnom PNI prilikom resekcije CRC-a zapravo pomaže u odabiru bolesnika koji bi mogli imati koristi od adjuvantne hemioterapije (240). PNI se uglavnom identifikuje histološkim pregledom na uzetom materijalu, nakon sprovedenog operativnog lečenja i ona uključuje prisustvo tumorskih ćelija unutar troslojnog omotača perifernog nerva (epineurijum, perineurijum i endoneurijum) ili u neposrednoj blizini nerva uz zahvatanje najmanje 1/3 njegovog obima. Infiltracija tumora u njegovu mikrookolinu putem nerva ukazuje na to da je tumorska neoneurogeneza aktivan proces koji olakšava progresiju tumora (241). Zanimljivi su rezultati Huanga (Huang) i sar. koji prikazuju preoperativnu predikciju prisutne PNI. Ova metoda uključuje praćenje telesne mase, prvostepene istorije tumora, T i N stadijum prikazani na CT nalazu, G stadijum i tip rasta tumora. Praćenjem ovih parametara u korelaciji sa vrednostima karcinom embrionalnog antigena (CEA) moguće je predvideti prisustvo PNI, i samim tim sačiniti bolji terapijski plan za bolesnika (240). U našoj seriji bolesnika, PNI je prisutna u 24,6% slučajeva, i ovi rezultati su komparabilni sa rezultatima drugih autora koji prikazuju učestalost PNI u 20–30% bolesnika sa kolorektalnim karcinomom (239, 240, 242). Slična učestalost PNI primarnog tumora postoji i kod bolesnika sa CRLM i kreće se u

rasponu 15,7–38,2% (161, 217, 226). Iz svega iznesenog jasno je da i u pogledu prisutne PNI primarnog tumora imamo reprezentativan uzorak bolesnika.

#### **5.1.11 Zahvaćenost limfnih čvorova**

Prognoza bolesnika sa kolorektalnim karcinomom u velikoj je meri povezana sa statusom limfnih čvorova, što pomaže u klasifikaciji tumora, kao i donošenju kliničke odluke o daljem lečenju. Prema trenutnoj TNM klasifikaciji, koju je predložio Američki zajednički odbor za karcinom (AJCC), N kategorije su određene apsolutnim brojem zahvaćenih limfnih čvorova (N1, jedan do tri; N2, četiri ili više). Iako je dokazano da TNM klasifikacija tumora ima prognostički značaj i dobro je prihvaćena, važno je istaći da TNM klasifikacija ne uzima u obzir broj pregledanih limfnih čvorova bez tumora. U stvari, pokazalo se da mnoga obeležja limfnih čvorova – poput broja limfnih čvorova koji nisu zahvaćeni metastazama, kao i ektranodalna proširenost nodalnih metastaza, do kojih se došlo prilikom resekcije CRC-a – imaju prognostički značaj za bolesnike obolele od CRC-a (243). Zapravo, kako se povećava broj ukupno uklonjenih i pregledanih limfnih čvorova, tako se povećava i broj pozitivnih limfnih čvorova, što ukazuje na to da klasifikacija po TNM metodi zavisi od više faktora, kao što su pacijent, hirurg, patolog i sl. (244). Limfonodalna stopa (*eng. lymph node ratio - LNR*), koja predstavlja broj limfnih čvorova zahvaćenih malignim procesom, podeljena sa ukupnim brojem reseciranih limfnih čvorova, a koja je kao pokazatelj adekvatne resekcije uvedena tek nedavno, postala je vrlo važan prognostički faktor kod bolesnika sa CRC-om. Limfonodalna stopa može se smatrati zaštitnim znakom agresivnosti, jer je povezana sa visokom stopom limfovaskularne invazije i lošom diferencijacijom tumora (245, 246). Rozenberg (Rosenberg) i sar. sproveli su 2008. istraživanje u kojem su zapravo za sve bolesnike obuhvaćene istraživanjem izračunavali limfonodalnu stopu, a onda ih podelili u pet kategorija. Prvu grupu činili su bolesnici čija je limfonodalna stopa bila 0,1–0,17. Drugu grupu su sačinjavali bolesnici sa LNR 0,18–0,41. U trećoj kategoriji bolesnika, LNR je bila 0,42–0,69, dok su u četvrtoj grupi bolesnici sa LNR većom od 0,7. Postoji još i nulta grupa, u kojoj su bolesnici kod kojih među uklonjenim limfnim čvorovima nije bilo pozitivnih (244). Međutim, ono što je podjednako važno jeste i preporučeni minimalni broj limfnih čvorova, koji mora biti uklonjen hirurškom resekcijom prilikom operativnog lečenja CRC-a. Prema poslednjim preporukama, to je 12 limfnih čvorova. No, svakako je važno istaći da je, ukoliko broj uklonjenih limfnih čvorova prelazi broj 12, to

povezano sa boljim ukupnim preživljavanjem bolesnika sa CRC-om I, II i III stadijuma. Ovakav rezultat može biti i pokazatelj kvaliteta izvedene hirurške intervencije, odnosno izvedene kompletne mezokolične ekscizije sa korektnim centralnim ligiranjem pripadajućih krvnih sudova (247). Kada pogledamo naše rezultate, možemo zaključiti da smo imali kvalitetne hirurške intervencije, jer smo po bolesniku dobili u proseku 15,6 uklonjenih limfnih čvorova, što je svakako iznad preporučenih 12. Kada smo izračunali limfonodalnu stopu za naše bolesnike, dobili smo vrednost od 0,20, koja se može svrstati u drugu kategoriju, a time se zapravo direktno utiče na povećanje stope ukupnog preživljavanja.

### **5.1.12 Stepen hitnosti operacije primarnog tumora**

Inicijalna prezentacija i tretman bolesnika sa kolorektalnim karcinomom vrlo su važne odrednice njegovog ukupnog preživljavanja. Bolesnici koji imaju kliničku sliku CRC-a koja zahteva hitnu hiruršku intervenciju često su sa visokom stopom morbiditeta, produženim trajanjem oporavka, kao i sa povećanom stopom mortaliteta (248). Kao faktori koji doprinose kasnom otkrivanju CRC-a i njenoj kliničkoj slici koja zahteva urgentnu hiruršku intervenciju pre svega se navode demografske karakteristike, dostupnost zdravstvene službe, kao i učešće u nacionalnim skrining programima (248). Države u kojima zdravstvena služba nije podjednako dostupna svim građanima, kao i države u kojima se ne sprovodi skrining program za maligne bolesti creva, imaju daleko veći broj obolelih od CRC-a u kasnoj fazi bolesti, koji onda zahtevaju hitnu hiruršku intervenciju uzrokovanu njenim komplikacijama. Kao prediktori hitne hirurške intervencije zbog CRC-a navode se životna dob veća od 79 godina, ženski pol, te etnička pripadnost (248). Hitna hirurška intervencija zapravo je uzrokovana komplikacijama nastalim usled prisutne maligne bolesti debelog creva. U ukupnom skorcu hitno izvedenih hirurških intervencija uzrokovanih komplikacijama malignih oboljenja kompletnog gastrointestinalnog sistema, komplikacije malignih oboljenja debelog creva učestvuju sa 47,0 odsto. Praćenjem svih bolesnika sa CRC-om, došlo se do podatka da je hitna hirurška intervencija bila indikovana kod prosečno 30,0% bolesnika, sa intervalom 7,0–40,0% (249). Razlog za hitnu hiruršku intervenciju je u 80,0% slučajeva opstrukcija debelog creva, dok je perforacija istog razlog hitne operacije kod 20,0% bolesnika ili samo 1/5 hitno operisanih zbog CRC-a (249). Najčešće mesto opstrukcije jeste sigmoidni kolon, sa zastupljenošću od 75,0% među malignomima lociranim posle lijenalne

fleksure. Druga najčešća komplikacija je perforacija, koja se javlja na mestu tumora u gotovo 70,0% slučajeva, a samo 30,0% perforacija dešava se na delu creva koje se nalazi proksimalno od mesta tumora (249, 250). Hitne operacije koje su izvedene zbog perforacije creva uglavnom su povezane sa lošijim ishodom, zbog septičkog poremećaja, tako da je kod otvorenih perforacija mortalitet dosta visok i iznosi oko 19,0% (251). Sa druge strane, ako pogledamo studije u kojima su bolesnici sa CRLM, možemo videti da su oni, bez obzira na visok mortalitet hitno operisanih, u ukupnom skor u bolesnika sa CRLM zastupljeni dosta slično kao i u ukupnoj populaciji bolesnika sa CRC-om. Bartolini (Bartolini) i sar. u svojoj studiji na bolesnicima sa sinhronim CRLM imali su zastupljenost hitno operisanih od 27,1% (210). Sa našim rezultatom od 17,4% bolesnika sa CRLM koji su imali hitnu operaciju primarnog tumora, možemo reći da i u pogledu hitnosti operacije primarnog tumora imamo reprezentativan uzorak.

### **5.1.13 Preoperativna imidžing dijagnostika**

Danas nam je na raspolaganju dosta neinvazivnih modaliteta snimanja, koji su efektivni u otkrivanju i praćenju CRLM, kao što su ultrazvuk (US), kompjuterizovana tomografija (CT), pozitronska emisiona tomografija (PET) i magnetna rezonanca (MRI). Svaki od ovih modaliteta snimanja ima neke prednosti i mane u odnosu na druge modalitete, tako da optimalna metoda snimanja bolesnika sa CRLM tek treba da bude dizajnirana. Nedostatak definisanog protokola za slikanje CRLM na svetskom nivou, delom je posledica kontinuiranog napretka i brzog tehnološkog i farmakološkog razvoja koji progresivno unapređuju izvođenje svih načina snimanja (252). Ultrazvučni pregled (US) je metoda neinvazivnog karaktera koja nije skupa za izvođenje, pri ovom pregledu nema izlaganja bolesnika štetnom zračenju, bolesnici je lako prihvataju kao dijagnostičku metodu i ono je zapravo najdostupnija najvećem broju bolesnika. Stoga se smatra prvom metodom izbora za bolesnike sa malignim i/ili sumnjivim na malignitet jetrenim lezijama, tako da se vrlo često koristi u proceni jetrenih metastaza. Senzitivnost ove metode je 50–76% (253), međutim, kada su u pitanju lezije manje od 10 mm njena senzitivnost opada na manje od 20%, i to je jedna od njenih glavnih mana (254).

Kompjuterizovana tomografija (CT) pruža celovitu sliku, pokriva ceo trbuh u jednoj seriji. Međutim, prilikom primene ove metode u otkrivanju CRLM, oko 25% lezija biva propušteno (255), tako da ova metoda pokazuje nisku senzitivnost i specifičnost za lezije manje od 10 mm.

Takođe, ova metoda nije pouzdana za otkrivanje masne jetre, kao glavne štetne posledice primenjenih hemioterapijskih sredstava, kao i za razlikovanje hemangioma i cista manjih od 10 mm od metastatskih lezija, što je primarni cilj primene ove dijagnostičke metode (252).

Da bismo izabrali najdelotvorniju terapijsku opciju za svakog bolesnika ponaosob, veoma je bitno da raspoložemo dijagnostičkom metodom koja nam daje podatak o broju i lokaciji CRLM, njihovoj resektabilnosti, reakciji metastatske lezije na već primenjeno lečenje, kao i pojavi relapsa bolesti ukoliko je već primenjivano hirurško lečenje. Veoma je važno da se identifikuju sve metastatske lezije, jer nam taj podatak zapravo omogućava ispravno lečenje. Nakon primenjene neoadjuvantne hemioterapije važno je proceniti koja je metastatska lezija reagovala na primenjeni lek, a koja nije, kao što nam je bitan i podatak da li je neka lezija u potpunosti nestala. Jedina dijagnostička metoda koja je do sada uspeła da oceni morfološke i funkcionalne karakteristike metastatskih lezija jeste magnetna rezonanca (MRI) (256). Iz svega gore navedenog, u preoperativnoj proceni najvećeg broja (79,7%) naših bolesnika primenjivali smo MRI.

#### **5.1.14 Hirurgija jetrenih metastaza**

Hirurško lečenje CRLM podrazumeva uklanjanje metastatskih lezija kolorektalnog karcinoma iz parenhima jetre hirurškom resekcijom. Od ukupno 69 naših bolesnika, njih 64 (92,8%) operisano je sa tendencijom izlečenja tzv. kurativnom operacijom, dok se kod petoro (7,2%) bolesnika radilo o paliјativnoj operaciji. Jedan od prognostičkih faktora uspešnosti hirurškog lečenja bolesnika sa CRLM svakako je i brojnost metastatskih promena (85). U jetri se može naći jedna ili više metastatskih promena, pa tako govorimo o bolesnicima sa solitarnim ili multiplim jetrenim metastazama. Takođe, važno je istaći da metastatske lezije u jetri mogu biti locirane u jednom ili oba jetrena lobusa, i tada govorimo o podeli na unilobarne i bilobarne metastatske promene. Devedesetih godina prošlog veka, kada je resekcija jetrenih metastaza CRC-a postala standardna procedura u lečenju bolesnika sa CRLM, bolesnici sa tri i više lezija bili su isključivani iz terapijskog postupka, odnosno smatrani su neoperabilnim. Danas, zahvaljujući napretku u selekciji bolesnika, primeni sistematske terapije i unapređenju tehnike resekcije jetre, prisustvo multiplih lezija nije više kontraindikacija za hirurško lečenje CRLM, pa tako resekcija jetre kombinovana sa perioperativnom hemioterapijom postaje standard u lečenju bolesnika sa CRLM, bez obzira na njihovu brojnost (257). Resekcija bilobarnih multiplih CRLM postaje izazov, zato što je teško



postići negativnu resekcionu marginu uz očuvanje dovoljno funkcionalnog parenhima jetre, kako bi se izbegla postoperativna insuficijencija jetre. Napredne hirurške tehnike i strategije, kao što su portalna venska embolizacija, dvostepena resekcija jetre, povećan broj bolesnika sa bilobarnim CRLM podvrgnutih hirurškoj resekciji, samo su neki od faktora koji su doprineli poboljšanju ishoda kod bolesnika sa CRLM (257). Naravno, prilikom resekcije CRLM veoma je bitno poštovanje principa anatomske i neanatomske resekcije jetre, da bi se procenat postoperativnih komplikacija sveo na najmanju moguću meru, i na taj način obezbedili što bolji dugoročni rezultati (258). Na osnovu svega do sada rečenog, jasno je da se broj reseciranih metastatskih lezija može izražavati po bolesniku, kada prikazujemo broj CRLM uklonjenih hirurškom resekcijom iz jetrenog parenhima jednog bolesnika. Takođe, broj reseciranih CRLM može se izražavati i po resektatu, koji predstavlja odstranjeni deo jetrenog parenhima anatomskom ili neanatomskom resekcijom, a u kome je smeštena jedna ili više metastatskih lezija, pa su zbog njihove bliskosti uklonjene zajedno. Mi smo u našem istraživanju prikazali oba načina. Tako smo dobili da je svaki od 69 bolesnika u proseku imao po  $2,5 \pm 2,10$  metastatskih lezija. Kod 69 bolesnika uklonjena su 154 resekata jetre, tako da je prosečan broj resekata jetre po bolesniku  $2,2 \pm 1,85$ , odnosno u svakom resektatu smo u proseku imali po  $1,1 \pm 0,48$  metastatskih lezija. Od ukupno 69 bolesnika, imali smo troje (4,35%) koji su zbog relapsa bolesti ponovo bili podvrgnuti operativnom zahvatu. Ako pogledamo rezultate u svetu, možemo videti da se prosečan broj metastatskih lezija po bolesniku u najvećem broju studija kretao od 1 do 3 (259), što pokazuje da je i naš rezultat od  $2,5 \pm 2,10$  zapravo identičan. U pogledu broja izvedenih reoperacija, imali smo znatno manju učestalost (4,35%) u odnosu na druge studije, gde su reoperacije bile daleko češće (24,3%) (260). Međutim, mi smo imali daleko kraći period praćenja bolesnika, tako da se manja učestalost reoperacija može objasniti na taj način.

### **5.1.15 Kompletnost resekcije CRLM**

Kompletna hirurška resekcija metastatskih lezija jetre koje potiču od CRC-a, još uvek je jedini terapijski pristup kojim je moguće postići izlečenje (261). Stoga bi kod svih bolesnika sa CRLM strategiju lečenja trebalo usmeriti ka celovitoj resekciji metastatske promene uz postizanje negativne resekcione margine kada god je to moguće (34). Veoma je bitno da na ovaj način razmatramo i bolesnike čije su lezije od primarno neresektibilnih, nakon primene konverzije

terapije, postale sekundarno resektabilne (34). Važno je da postoje jasno definisane situacije, kada su bolesnici sa CRLM pogodni za kurativno hirurško lečenje. Prema najnovijim kineskim vodičima za lečenje bolesnika sa CRLM, indikacija za hirurškom resekcijom CRLM postoji kada je primarni tumor moguće ukloniti ili je već kompletno uklonjen (negativna resekciona margina), kada se, analizirajući anatomiju jetre i proširenost CRLM, proceni da će nakon kompletnog uklanjanja jetrenih metastaza preostati 30–40% i više funkcionalno sposobnog jetrenog parenhima, kada je ekstrahepatična diseminacija bolesti pogodna za operativni zahvat ili ukoliko su prisutni samo pozitivni čvorovi na plućima koji ne ograničavaju resektabilnost jetrenih metastaza. Takođe, prema ovim vodičima, bolesnici čija je resekciona margina CRLM manja od 1 cm, a imaju pozitivne limfne čvorove u portnim prostorima ili prisutne ekstrahepatične metastaze u plućima i peritoneumu, mogu se razmatrati za hirurški tretman sa kurativnim ishodom. Kontraindikacija za hiruršku resekciju CRLM, prema ovim vodičima, postoji u slučaju nemogućnosti radikalne resekcije primarnog tumora, prisustva nereseptabilnih ekstrahepatičnih metastaza, kada nakon predviđene hirurške resekcije prema preoperativnoj proceni ne zaostaje dovoljno funkcionalno sposobnog parenhima jetre i u slučaju kada bolesnik ne prihvata predloženo lečenje (34). Prve operacije CRLM izvođene su otvorenim pristupom, tako da je ova tehnika rada i danas široko zastupljena. Međutim, zahvaljujući savremenim tehnološkim dostignućima u preoperativnoj dijagnostici CRLM, očekuje se da će sve veći broj obolelih u budućnosti biti tretiran laparoskopski. Tome će najviše doprineti blagovremeno dijagnostikovanje lezija podobnih za neanatomsku resekciju, koja se uspešno može izvesti laparoskopskim pristupom. Sve to dalje je povezano sa razvojem interventne radiologije. Od 2015. godine, procenjuje se da je 60–70% bolesnika sa CRLM bilo pogodno za minimalno invazivnu hirurgiju. Očekuje se i dalje povećanje, od 15 do 20% u budućnosti. Međutim, i dalje postoji 15–20% bolesnika koji nikada neće biti pogodni za izvođenje operacije laparoskopskim pristupom, zbog postojanja kontraindikacija za izvođenje minimalno invazivnih zahvata. Ipak, lečiti 4/5 bolesnika sa CRLM laparoskopski predstavlja trend u hirurgiji CRLM, što zapravo ukazuje na dominaciju minimalno invazivnog hirurškog pristupa u budućnosti (262). Međutim, laparoskopska resekcija jetre tehnički se izmenila. Teškoće tradicionalne resekcije jetre uključuju rigiditet laparoskopskih instrumenata, dvodimenzionalnu sliku, tremor ruku operatora i teškoće povezane sa dužinom hirurške procedure. Na Drugoj međunarodnoj konsenzus konferenciji o laparoskopskoj resekciji jetre, predložen je scoring sistem za procenu teškoća prilikom izvođenja laparoskopske resekcije jetre, a koji je

baziran na stepenu proširenosti jetrene resekcije, lokalizaciji tumora, funkciji jetre, veličini tumora i blizini velikih krvnih sudova. Predloženi scoring sistem vrednovan je u nekoliko studija i praćena je njegova korelacija sa ishodom samog operativnog zahvata. Razvoj robotskog sistema teorijski pomaže rešavanju nekih teškoća pri izvođenju operativnog zahvata, obezbeđujući trodimenzionalnu sliku visoke rezolucije, uz primenu instrumenata sa sedam stepeni slobode. Glavna prednost ove tehnologije u komparaciji sa laparoskopskom hirurgijom jeste njen ergonomski dizajn, superiorna spretnost i poboljšana vizuelizacija, koja može biti bolja nego pri otvorenom hirurškom pristupu. Nekoliko studija sugerise da upotreba robotske tehnologije ima prednosti u kontroli krvarenja, izvođenju obimnih hepatektomija, kao i resekciji tumora u teško pristupačnim segmentima jetre. Međutim, uz sve ove nabrojene prednosti, još uvek je nepoznato da li se scoring sistem o vrednovanju težine laparoskopskih procedura resekcije jetre može primeniti u robotskoj hepatektomiji i koristiti za odabir bolesnika.

Sve napred rečeno urađeno je kako bi se ostvario osnovni cilj hirurškog lečenja CRLM, a to je – kurativnost. Nju možemo postići samo kompletnim uklanjanjem svih metastatskih promena na jetri. I svakako, ono što ima prognostički značaj za bolesnike jeste zapravo kompletnost uklanjanja metastatskih promena. Pošto smo se bazirali na hirurškoj proceni kompletnosti odstranjene metastatske lezije, tako smo pod kompletno uklonjenim metastatskim lezijama zapravo definisali one lezije iza kojih nije zaostalo makroskopski uočljivog tumorskog tkiva. Takođe, imamo još jednu situaciju u kojoj se kaže da je resekcija nekompletna, a tiče se osoba sa multiplim jetrenim metastazama. Dešava se da bolesnik ima veći broj metastaza CRC-a na jetri, većinu ili sve osim jedne metastaze uklonimo hirurškom resekcijom sa postignutom negativnom resekcionom marginom, ali jedna metastaza je takve lokalizacije da je uopšte nije moguće resecirati, tako da ona zapravo kompletno ostaje u parenhimu jetre. Kod takvih bolesnika, bez obzira na to što su sve ostale metastaze kompletno uklonjene, u suštini se radi o nekompletno uklonjenim metastatskim promenama, a operacija nema kurativni efekat, nego se svrstava u palijativnu. Mi smo postigli kurativni efekat kod 64 (92,8%) bolesnika, dok je kod njih petoro (7,2%) operacija izvedena u palijativne svrhe. Analizirajući kompletnost odstranjenih metastatskih lezija, po proceni hirurga, kod 64 (92,8%) bolesnika postignuto je kompletno makroskopsko uklanjanje lezija, dok je dok petoro (7,2%) izvedena resekcija bila nekompletna. Kod troje (4,35%) bolesnika je nakon resekcije uočeno zaostalo tumorsko tkivo, dok su kod dvoje (2,9%) nakon operacije zaostale kompletne lezije, te se zbog njihove lokalizacije odustalo od resekcije. Kada naše rezultate od 92,8%

uporedimo sa rezultatima Viganò (Viganò) i sar. koji su kompletnost resekcije postigli u 94,2% slučaja (220), vidimo da ne postoji značajna razlika. U literaturi nismo pronašli druge radove o ovoj problematici, te nismo bili u prilici da naše rezultate uporedimo sa nekim drugim autorom.

#### **5.1.16 Dijametar najveće metastaze**

O prognostičkom značaju veličine metastatske lezije CRC-a postoje kontroverzni stavovi. Jedna grupa autora zastupa stanovište da je veličina metastatske lezije značajan prognostički faktor za ukupno preživljavanje bolesnika sa CRLM. Još 1999. godine, Ivatsuki (Iwatsuki) i sar. kreirali su prognostički scoring sistem za bolesnike sa CRLM, pri čemu su u pokazatelje loše prognoze svrstali prisustvo tri ili više metastatskih lezija, te prisustvo lezija većih od 8 cm u prečniku (263). Pet godina kasnije, Adam (Adam) i sar. su u loše prognostičke pokazatelje ubrojali prisustvo tri ili više metastatskih lezija ili lezije veće od 10 cm u prečniku (264). Fong (Fong) i sar. su 1999. godine proučavali uticaj veličine i broja metastatskih lezija CRC-a na pojavu recidiva bolesti i došli do zaključka da su loši prognostički faktori prisustvo više od jedne CRLM i prisustvo CRLM veće od 5 cm u prečniku (265). Nešto kasnije, 2005. godine Pavlik (Pawlik) i sar. došli su do rezultata da su loši prognostički parametri za bolesnike sa CRLM prisustvo tri ili više metastatskih lezija i lezije promera 5 cm i više (76). Ono što preovladava u svim ovim studijama jeste činjenica da je u svakoj od njih naglašen značaj veličine metastatske lezije kao negativnog prognostičkog faktora ukupnog preživljavanja bolesnika. U isto vreme, Elias (Elias) i sar. objavljuju rezultate kurativne hepatektomije kod bolesnika sa CRLM, u kojima kao faktor rizika lošijeg terapijskog ishoda ne navode veličinu metastatske lezije. Štaviše, tvrde da se veličina metastatske lezije ne može razmatrati kao faktor za isključivanje hirurške resekcije kao kurativne metode, osim u slučaju kada sama veličina lezije ugrožava resekcionu marginu ili značajno smanjuje veličinu preostalog parenhima jetre, koja onda neadekvatnom funkcijom ugrožava život bolesnika (266). Do sličnih rezultata došli su i Serablo (Serrablo) i sar. koji, istražujući patohistološke karakteristike reseciranih CRLM, nalaze da veličina metastatske lezije ne igra značajnu ulogu u ukupnom preživljavanju ovih bolesnika (267). Iz svega navedenog jasno je da uticaj veličine CRLM na ukupno preživljavanje nije niti u potpunosti dokazan, niti u potpunosti opovrgnut. Objektivnu procenu veličine metastatske lezije CRC-a vrši patolog na preparatu reseciranog dela jetrenog parenhima. U našem istraživanju, prosečan dijametar reseciranih CRLM iznosi  $31,3 \pm 26,9$  mm,

dok se raspon dijametara odstranjenih CRLM kretao 2–170 mm. Kada rezultate našeg istraživanja uporedimo sa rezultatima drugih autora, vidimo da je naš uzorak bolesnika u potpunosti reprezentativan, jer su i rezultati istraživanja drugih autora dosta slični. Makovjec (Makowiec) i Homajunfar (Homayounfar) sa saradnicima dobili su potpuno identične rezultate, CRLM su prosečnog dijametara 30 mm (153, 156). Neofitu (Neofytou) i sar. su u svom istraživanju dobili rezultat prosečnog dijametara CRLM od 28 mm (222), dok su Desjang (Dexiang) i sar. dobili prosečan dijametar CRLM od 41 mm (58). U istraživanju Akjuza (Akyuz) i sar. prosečan dijametar CRLM iznosio je 38 mm (219). Iz svega ovoga jasno je da se u celom svetu prosečan dijametar CRLM kreće oko 30 mm, a to potvrđuju i rezultati naših istraživanja.

### 5.1.17 KRAS status

Ras protein ima značajnu ulogu u kontroli normalnih homeostatskih mehanizama razvoja i proliferacija ćelija (268), odnosno to je molekul na EGFR putu (269). Istraživanja na *knockout* miševima (*knockout mouse*) pokazala su da KRAS delecija dovodi do veštačke prouzrokovane smrti, te za razliku od tesno povezanih proteina HRAS i NRAS, KRAS protein je neophodan za normalan razvoj ćelije (268). Za nastanak karcinoma neophodna je aktivacija onkogene mutacije, koja se uglavnom ostvaruje preko tačkastih mutacija, te na taj način dovodi do hroničnih promena na ovim putevima koje rezultiraju malignim potencijalom. Aktivacijom ekspresije RAS proteina dolazi do poremećaja rasta tumorskih ćelija u smislu njihove povećane invazivnosti i povećane angiogeneze (268). Pokazalo se da je to bitan prognostički faktor, posebno za pojavu recidiva i preživljavanja, tako da je RAS mutacioni status zapravo jedini molekularni marker koji je trenutno odobren u tu svrhu (269). Stopa opasnosti od smrtnog ishoda u slučaju prisutnih KRAS mutacija daleko je veća nego kod KRAS „wild” tipa, pa su tako Silimigras (Tsilimigras) i sar. utvrdili da je stopa petogodišnjeg preživljavanja bolesnika nakon resekcije CRLM signifikantno različita za bolesnike sa različitim KRAS statusom. Zapravo, njihovi rezultati pokazuju da u slučaju „wild” tipa tumora, pet godina nakon resekcije CRLM preživi oko 61% bolesnika, dok u slučaju KRAS mutiranog tipa, pet godina nakon resekcije preživi samo 23% bolesnika (270). RAS mutacija je povezana i sa smanjenim radiološkim i patološkim odgovorom na primenjena neoadjuvantna hemioterapijska sredstva kao što su folfoks (*folfox*) i bevacizumab. Na Univerzitetu u Teksasu sprovedeno je istraživanje u kojem je stopa patološkog odgovora iznosila 58,9% kod „wild” tipa,

a svega 36,8% kod mutiranog (271). Kao mogući razlog ranije pojave recidiva kod bolesnika sa KRAS mutacijama navodi se prisustvo mikrometastaza, koje nisu primećene prilikom hirurške intervencije. Intrahepatične mikrometastaze definišu se kao diskretne mikroskopske kancerske lezije, odvojene od glavnih metastaza, uključujući i mikroskopsku vaskularnu, bilijarnu, portalnu i limfatičku infiltraciju i satelitske nodule. Prisustvo okultnih metastaza može biti razlog neadekvatne resekcije. S obzirom na to da su mikrometastaze važan faktor u hirurgiji jetre, parametri koji mogu da utiču na učestalost i distribuciju mikrometastaza vredni su istraživanja. Kao jedna od uobičajenih molekularnih promena u karcinomu, KRAS mutacija se susreće u 30 do 50% svih bolesnika sa CRC-om (272). Povezanost između KRAS mutacije i ukupnog preživljavanja još nije dovoljno istražena. Ranije studije su pokazale da je KRAS mutirani tip povezan sa visokom stopom recidiva i suboptimalnim odgovorom na preoperativno primenjenu hemioterapiju (272). Brudvik (Brudvik) i sar. ukazuju da KRAS mutirani tip zapravo predviđa užu resekcionu marginu kod hirurški lečenih bolesnika sa CRLM, međutim, njegovi specifični mehanizmi nisu razjašnjeni ni do danas (146). Suština jeste da su kod KRAS mutiranog tipa tumora mikrometastaze daleko češće nego kod „wild” tipa. U suštini, najviše CRLM inicijalno nije resektabilno. Preoperativna primena hemioterapijskih sredstava pretvara ih u resektabilne lezije. Znači, preoperativna primena hemioterapijskih sredstava može smanjiti učestalost mikrometastaza kod bolesnika sa CRLM, ali jasan uticaj primenjene hemioterapije na mikrometastaze u bolesnika sa različitim KRAS mutacionim statusom još uvek nije precizno definisan (272). Takođe, dokazano je da su bolesnici sa RAS mutiranim CRLM izloženi velikom riziku od razvoja metastaza na plućima, i da agresivan hirurški pristup koji predviđa ponovljenu resekciju za recidivirajuće lezije, može pružiti prognostičku prednost bez obzira na mutirani RAS status. Kod bolesnika sa CRLM potreban je vrlo oprezan rad, koji uključuje primenu preoperativne hemioterapije za onkološki nepovoljne slučajeve, kurativnu tendenciju hirurgije, adjuvantnu hemioterapiju za sinhronu bolest, te pažljivo praćenje bolesnika koje uključuje skeniranje grudnog koša zbog praćenja metastaza na plućima. Sve ovo je veoma važno, kako bi se ostvarili najbolji rezultati ukupnog preživljavanja bolesnika sa CRLM, bez obzira na njihov mutacioni status (273). Moramo naglasiti da u našem istraživanju kod najvećeg broja bolesnika KRAS mutacioni status nije određen (68,1%), jer ga zapravo nismo određivali rutinski na samom početku lečenja, nego tek onda kada kod bolesnika nismo dobili očekivani terapijski odgovor na primenjenu hemioterapijska sredstva. Iz tog razloga smo imali gotovo identičnu zastupljenost mutiranog i

„wild” tipa. „Wild” tip je zastupljen kod 12 (17,4%) bolesnika, a mutirani kod 10 (14,5%). Ako pogledamo samo bolesnike kod kojih je poznat KRAS status, dobijamo da je 12 (54,5%) bolesnika sa „wild” tipom, dok preostalih 10 (45,5%) predstavljaju bolesnici sa KRAS mutiranim statusom. Ako razmotrimo rezultate drugih autora, videćemo da je KRAS mutirani status manje zastupljen u populaciji KRAS testiranih bolesnika sa CRLM i da se njegova učestalost kreće 21,0–40,0% (146, 271, 274, 275). Najverovatnije je da razlika u zastupljenosti bolesnika sa mutiranim KRAS statusom proističe iz relativno malog uzorka bolesnika sa analiziranim KRAS statusom (svega 22 bolesnika ili 31,9% studijske populacije).

### **5.1.18 Hemioterapija**

Prva primena hemioterapijskih agenasa u lečenju CRLM sprovedena je u palijativne svrhe, i tada je obezbeđivala vrlo nisku stopu petogodišnjeg preživljavanja, od svega 5% (17). Potom se došlo da zaključka da jedino radikalna ekscizija jetrenih metastaza CRC-a može rezultirati poboljšanjem dugoročnog preživljavanja bolesnika, tako da resekcija zapravo može obezbediti stopu petogodišnjeg preživljavanja i do 70,0% i jedina nudi potencijalnu šansu za kompletno izlečenje. Međutim, samo oko 20,0% bolesnika sa CRLM moguće je operisati odmah po postavljanju dijagnoze, bez neke posebne pripreme. Preostalih 80,0% bolesnika, koji imaju primarno neresektabilne lezije, obično pokušavamo da primenom neoadjuvantne hemioterapije, koja se u ovim slučajevima naziva još i konverzionom hemioterapijom, da prevedemo u resektabilne (276). Zapravo, zahvaljujući primeni neoadjuvantne hemioterapije i poboljšanju hirurških kriterijuma resektabilnosti, značajno je poboljšana stopa petogodišnjeg i desetogodišnjeg preživljavanja bolesnika sa CRLM (277). Još 2007. godine, Pavlik (Pawlik) i sar. u svome radu navode da je devedesetih godina prošlog veka primena 5-fluorouracila i leukovorina u bolusu, dovođila do terapijskog odgovora kod samo 20,0% bolesnika sa CRLM, te je na taj način procenat resektabilnih lezija povećan na 35–40 (278). Usledio je dalji napredak, pa krajem devedesetih godina počinje primena novih hemioterapijskih agenasa, kao i biološke terapije, kojima se ostvaruje signifikantno značajnija aktivnost protiv ćelija CRC-a dospelih u jetru (278). U to vreme počinje kombinovana primena starih i novih hemioterapijskih agenasa, kojima se postižu daleko bolji terapijski efekti, pa se povoljan terapijski odgovor postiže čak kod 50,0% bolesnika sa primarno neresektabilnim lezijama. Ovi novi agensi, po mišljenju Pavlika (Pawlik) i sar., ne samo da popravljaju stopu

povoljnog terapijskog odgovora, nego značajno produžavaju preživljavanje bolesnika, kod kojih su metastatske lezije tradicionalnim metodama označene kao neresektabilne (278). Već tada je utvrđeno da se kod bolesnika sa velikim, multifokalnim metastatskim lezijama može postići dramatično smanjenje veličine tumora primenom preoperativne hemioterapije. Sistemska primena hemioterapijskih agenasa ispoljavala je nekoliko teorijskih prednosti: potencijal smanjenja metastatske lezije u odnosu na njenu preoperativno procenjenu veličinu, povećanje stope kurativnih resekcija i prevođenje bolesti kod nekih bolesnika iz neresektabilne u resektabilnu fazu. Takođe, kod inicijalno resektabilnih lezija primena hemioterapijskih agenasa može pomoći u identifikaciji onih bolesnika kod kojih ćemo postići zadovoljavajući terapijski odgovor pri postoperativnoj primeni hemioterapeutika, tako da se zapravo postoperativna hemioterapija može planirati na osnovu terapijskog odgovora na preoperativno primenjenu hemioterapiju. Istovremeno, kod bolesnika kod kojih je uz primenjena hemioterapijska sredstva došlo do progresije bolesti planira se poštediti od kurativne hirurgije (278). Nešto malo kasnije, Misijakos (Misiakos) i sar. došli su do rezultata da primena oksaliplatina i irinotekana zajedno sa 5-fluorouracilom i leukovorinom poboljšava stopu terapijskog odgovora metastatskih lezija sa značajnom redukcijom veličine lezija kod oko 50,0% bolesnika i sa prosečnim produženjem ukupnog preživljavanja za oko dve godine (279). Novi biološki agensi, koji svoje delovanje ostvaruju uticajem na epitelni faktor rasta i faktor rasta vaskularnog endotela, kao što su bevacizumab i cetuksimab, značajno popravljaju ukupno preživljavanje bolesnika sa CRLM (279). Istovremeno, hemioterapijski agensi počinju da se daju i direktno, preko hepatične arterije, pri čemu se postiže vrlo visoka stopa terapijskog odgovora, pa je zaključeno da se na ovaj način hemioterapeutici mogu aplicirati bolesnicima sa multiplim lezijama na jetri, ukoliko nema žutice i ascitesa (279). Kim (Kim) i sar. su 2019. godine došli do zaključka da su broj ciklusa i terapijski odgovor na primenjenu neoadjuvantnu hemioterapiju vrlo značajni prognostički faktori ishoda lečenja, kako ukupnog preživljavanja, tako i preživljavanja bez bolesti. Oni su kao neoadjuvantnu terapiju primenjivali folfiri (*folfiri* - folna kiselina, fluorouracil i irinotekan), folfoks (*folfox* – folna kiselina, fluorouracil i oksalipalitin), kseloks (*xelox* – kapecitabin i oksaliplatin) ili LF protokol (folna kiselina i fluorouracil), sa i bez bioloških agenasa (bevacizumab ili cetuksimab). Hirurška resekcija je izvođena četiri do šest sedmica nakon poslednje primene hemioterapijskog agenasa (227). Iste godine, Bonadio (Bonadio) i sar. jasno su definisali bolesnike sa primarno neresektabilnim lezijama kod kojih primena konverzije hemioterapije ima smisla. Prema



njihovim preporukama, konverzionna hemioterapija može se primeniti kod bolesnika sa granično resektabilnim ili neresektabilnim lezijama kada nije dokazano prisustvo metastatskih lezija ne drugim organima (280). Po njihovom mišljenju, konverzionna hemioterapija ima vrlo važno mesto u terapiji bolesnika sa granično resektabilnim ili neresektabilnim lezijama, jer dovodi do vrlo značajnog smanjenja dimenzija jetrenih metastaza CRC-a, i na taj način indirektno omogućava izvođenje njihove resekcije. Međutim, ova grupa autora ipak smatra da je još uvek nemoguće izvršiti optimalnu selekciju bolesnika za primenu konverziona hemioterapije, kao što je nemoguće i proceniti koji hemioterapijski režim je najbolji, jer su podaci o tome u svetu još uvek oskudni (280). Prema njihovom mišljenju, hemioterapijska sredstva koja sadrže fluoropiridin u kombinaciji sa oksaliplatinom ili irinotekanom zapravo su hemioterapeutici prve linije za metastatsku bolest CRC, i oni se često uključuju u konverzionu hemioterapiju. Intenzivna primena ovih agenasa izvodi se sa ciljem postizanja što bolje stope terapijskog odgovora koja će se odraziti u smanjenju veličine i broja metastatskih lezija. Jedna od mogućnosti je i primena tri citostatika intravenskim putem, u vidu infuzija (fluorouracil, leukovorin i oksaliplatin). Aplikacija tri citostatika povezana je sa boljom stopom terapijskog odgovora. Treći citotoksični agens dodat, folfoksu može biti hemioterapijski agens irinotekan, kao u *Folfiri* protokolu, monoklonska antitela za faktor rasta vaskularnog endotela ili monoklonska antitela za receptore epidermalnog faktora rasta u slučaju KRAS-„wild” tipa tumora (280). Takođe je važno naglasiti da hemioterapija primenjena nakon hepatektomije može poboljšati preživljavanje bolesnika sa jasno resektabilnim jetrenim metastazama CRC-a. Međutim optimalno trajanje, vreme apliciranja i hemioterapijski režim za ovo poboljšanje još nisu utvrđeni (281). Kada sve sumiramo, jasno je da preoperativna hemioterapija stvara uslove za izvođenje hirurške resekcije kod bolesnika sa primarno neresektabilnim CRLM, dok je terapijski odgovor na preoperativno primenjenu hemioterapiju vrlo koristan prediktor prognoze bolesti. Zanimljivo je to što su dobijeni različiti prognostički parametri za sinhronu i metahronu CRLM, te je predloženo da u slučaju resektabilnih metastaza uvek treba primeniti hiruršku resekciju kao kurativnu metodu, a da preoperativnu hemioterapiju ne treba rutinski davati bolesnicima sa resektabilnim CRLM (281).

Ako pogledamo naše rezultate, možemo videti da smo u odnosu na primenjenu hemioterapiju bolesnike podelili u četiri kategorije. Prvu kategoriju predstavljaju bolesnici koji u toku svog lečenja nisu uopšte primali hemioterapiju, i takvih je 14,5 odsto. Od onih koji su primali neku vrstu hemioterapije najmanje je bolesnika koji su primali samo postoperativnu hemioterapiju,

hemioterapiju posle operacije CRLM i takvih je 10,1 odsto. Preoperativnu hemioterapiju je primalo 39,1% bolesnika, dok je 36,3% primalo perioperativnu hemioterapiju. Iz svega ovoga se može zaključiti da je zapravo 3/4 operisanih bolesnika primalo preoperativnu hemioterapiju, samo što je otprilike polovina od tog broja primala i postoperativnu hemioterapiju, a kod druge polovine je odgovarajući terapijski odgovor postignut samo preoperativnom primenom hemioterapijskih agenasa. U suštini, to su rezultati koji su saglasni sa rezultatima na svetskom nivou, koji prikazuju da je samo 20,0% CRLM primarno resektabilno. Ako uzmemo bolesnike koji uopšte nisu primali hemioterapiju u toku svog lečenja i one koji su primali samo adjuvantnu hemioterapiju, dobijamo da je bez preoperativne hemioterapije zapravo bilo 24,6% bolesnika, što je zapravo veoma blizu rezultatu od 20,0% na svetskom nivou. Tako možemo zaključiti da smo i u pogledu primenjene hemioterapije dobili rezultate dosta slične rezultatima drugih autora.

#### **5.1.19 Vreme od dijagnostikovanja primarnog tumora do dijagnostikovanja CRLM**

Koliko će vremena proći od dijagnostikovanja primarnog tumora do dijagnostikovanja CRLM zavisi od više faktora. Uglavnom su to faktori vezani za primarni tumor, kao što su veličina i lokalizacija, zatim zahvaćenost regionalnih limfnih čvorova detektovana prilikom operacije primarnog tumora, stepen diferentovanosti ćelija i KRAS status primarnog tumora, primenjena hirurška tehnika, muški pol i životna dob bolesnika (85, 282). Već smo ranije istakli da se jetrene metastaze mogu dijagnostikovati u isto vreme kada i primarni tumor ili neposredno nakon dijagnostikovanja primarnog tumora, kada ih označavamo kao sinhrono, kao i nakon određenog vremenskog intervala od momenta dijagnostikovanja primarnog tumora, kada ih označavamo kao metahrono. U najvećem broju studija pod sinhronim metastazama smatraju se one metastaze koje su dijagnostikovane pre primarnog tumora, zatim one koje su dijagnostikovane u isto vreme kada i primarni tumor, i metastaze dijagnostikovane do tri meseca nakon dijagnostikovanja primarnog tumora (189). Najmanje je bolesnika kod kojih su prvo otkrivene jetrene metastaze, a potom je dopunskim dijagnostičkim metodama otkriveno mesto primarnog tumora. Prema rezultatima objavljenim u literaturi, u vreme dijagnostikovanja primarnog tumora, metastatske lezije na jetri ima već oko 15,0–20,0% bolesnika sa CRC-om. U ovaj procenat bolesnika ubrajaju se oni kod kojih su primarni tumor i CRC otkriveni istovremeno, kao i oni kod kojih su prvo dijagnostikovane metastatske lezije na jetri, a zatim primarni tumor (189). Međutim, sinhrono metastaze su

zastupljene kod 15,0–25,0% bolesnika sa CRC-om, što znači da otprilike još 5,0% bolesnika sa CRC-om razvije jetrene metastaze u periodu od tri meseca nakon dijagnostikovanja primarnog tumora (189). Jasno je da će kod ovih bolesnika vreme od dijagnostikovanja primarnog tumora do dijagnostikovanja CRLM iznositi 0–3 meseca. Zato se u nekim studijama i navodi da sinhrona pojava jetrenih metastaza predstavlja, zapravo, agresivniji oblik bolesti i da to istovremeno predstavlja loš prognostički znak za bolesnike sa CRLM (283). Međutim, danas postoje i radovi koji prikazuju da vreme pojave jetrenih metastaza zapravo ne utiče bitnije na ukupno preživljavanje bolesnika i da u tom pogledu ne postoji značajna razlika između bolesnika sa sinhronim i metahronim CRLM, posebno u vreme primene savremenih hemioterapijskih agenasa (284). Treća grupa autora tvrdi da bolesnici sa metahronim jetrenim metastazama imaju lošije ukupno preživljavanje, dok u pogledu DFS-a po njima nema razlike u odnosu na bolesnike sa sinhronim metastazama (285). Metahrone metastaze mogu se smatrati recidivom primarne bolesti, koji se pojavljuje nakon operacije CRC-a. Najveći broj bolesnika ima recidive bolesti na jetri, mada se ćelije primarnog tumora mogu naći i na drugim organima, kao što su pluća, lokalno tkivo, mozak i, nažalost, dosta česte lezije na više organa istovremeno. Po tom pitanju zanimljivi su rezultati istraživanja Augestana (Augestand) i sar. koji su pratili 10.938 preživelih posle operacije CRC-a. Nakon pet i više godina, među preživelim je 14,9% bolesnika imalo recidiv bolesti. Od toga, 25,0% njih imalo je recidiv na jetri i još toliko ih je bilo sa recidivima na više organa, od kojih je jedan jetra. Na osnovu rezultata do kojih su došli, pomenuti autori su zaključili: da bi se popravilo preživljavanje bolesnika sa CRC-om kod kojih je prisutna metastatska bolest, neophodno je istu otkriti što ranije (282). Zaštitnim faktorima koji potpomažu povoljan ishod kod bolesnika sa CRC-om navode se mikrosatelitska nestabilnost i sprovedena radio-hemioterapija (282). Međutim, kada se razmotre faktori rizika za nastanak CRLM, uočava se njihova nesigurna povezanost sa pojavom recidiva i obrascem širenja bolesti na jetru, pluća i lokalno tkivo. Ova nesigurnost se potom ogleda i u značajnim varijacijama nacionalnih vodiča za CRLM, gde se razlikuju dijagnostički testovi, radiološki pregledi ciljanih organa, kao i vremenski intervali kontrole bolesnika. Važno je istaći da su analizom lokalizacije primarnog tumora Augestan (Augestand) i sar. zaključili da je lokalizacija primarnog tumora se desne strane kolona povezana sa većom opasnošću od razvoja metastaza na jetri, ali ne i na plućima, peritoneumu i lokalnom tkivu (282). Ista grupa autora je zaključila da su izolovane jetrene metastaze povezane sa primarnim tumorom na levoj strani kolona, muškim polom, N2 stadijumom regionalnih limfnih

čvorova, T3 stadijumom primarnog tumora i godinama proteklim od operacije primarnog tumora (282).

U cilju što ranije dijagnostike CRLM kao najčešćih, nakon resekcije CRC-a prema većini nacionalnih vodiča u svetu, pa tako i kod nas, preporučena je redovna kontrola bolesnika. Zato se posle operacije CRC-a svi bolesnici mlađi od 75 godina uključuju u program visokog preživljavanja, koji obuhvata periodične kliničke konsultacije, određivanje visine karcinoembrionalnog antigena (CEA), te radiološku obradu koja uključuje ultrazvučni pregled trbuha, kompjuterizovanu tomografiju trbuha, a kod pojave metastatskih lezija na jetri magnetnu rezonancu trbuha. Pozitronska emisiona tomografija značajna je za procenjivanje stepena proširenosti bolesti (282). Prema preporukama Komisije za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse pri Ministarstvu zdravlja Republike Srbije, intenzitet praćenja bolesnika nakon operacije CRC-a zavisi pre svega od stadijuma bolesti. Tako se za bolesnike I stadijuma CRC-a predlaže klinički pregled i određivanje vrednosti CEA u prve dve godine na svakih šest meseci, a potom od treće do pete godine jedanput godišnje, te ultrazvučni pregled trbuha jednom godišnje u prve dve godine. Kod bolesnika II i III stadijuma, klinički pregled i određivanje nivoa CEA predlaže se tokom prve dve godine na svaka tri meseca, a zatim do kraja pete godine svakih šest meseci. Ultrazvučni pregled trbuha se predlaže prve tri godine svakih šest meseci, a zatim do kraja pete godine jednom godišnje. CT trbuha i male karlice predlažu se tokom prve dve godine jedanput godišnje. Kod IV stadijuma CRC-a predlaže se klinički pregled i određivanje nivoa CEA svaka tri meseca prve tri godine, a zatim do kraja pete godine dva puta godišnje – na svakih šest meseci. CT trbuha i male karlice predlaže se jednom godišnje do kraja treće godine (286). Ove preporuke, koje su saglasne sa preporukama kliničkih vodiča za dijagnozu i tretman kolorektalnog karcinoma, trebalo bi da pomognu hirurzima u njihovom svakodnevnom praćenju bolesnika operisanih od CRC-a, a u cilju što ranijeg otkrivanja recidiva bolesti, čije bi lečenje u ranoj fazi bilo i najuspešnije (282, 286, 287). Kada pogledamo naše rezultate, možemo videti da je prosečni period od dijagnostikovanja primarnog tumora do dijagnostikovanja CRLM u našoj studiji  $13,2 \pm 20,6$  meseci, sa medijanom od pet meseci i rasponom 0–96 meseci. Nismo mogli u potpunosti uporediti rezultate naših istraživanja sa rezultatima drugih autora, zato što se samo Desjang (Dexiang) sa saradnicima bavio sličnom analizom, pri čemu je došao do rezultata da je period između dveju dijagnoza bio kraći od šest meseci kod 59,0% bolesnika uključenih u istraživanje, dok je kod 41,0% bolesnika vremenski interval od postavljanja dijagnoze primarnog tumora do postavljanja

dijagnoze CRLM bio veći od šest meseci (58). Kada se razmotri činjenica da je kod nas najveći broj bolesnika imao pet meseci između dveju dijagnoza, ali da je prosečan period iznosio 13,2 meseca, onda stičemo utisak da smo i po ovom pitanju obuhvatili reprezentativan uzorak bolesnika.

### **5.1.20 Vreme proteklo od dijagnostikovanja do operacije CRLM**

Vreme proteklo od dijagnoze do operacije CRLM, pre svega zavisi od operabilnosti metastatske lezije. Ukoliko se proceni da je metastatska lezija operabilna, onda će period od dijagnoze do operacije biti kratak, jer se hirurška resekcija može bezbedno izvesti ubrzo posle njenog dijagnostikovanja. Prema najnovijim vodičima, smatra se da je CRLM primarno resektabilna ukoliko je moguće izvesti njenu resekciju tako da se bezbedno postigne negativna resekciona margina i ako preostaje najmanje 20–25% od ukupnog volumena jetre za njenu buduću funkciju (287). Ujedno, ovo je stanovište koje je još 2007. godine zauzeo Pavlik (Pawlik) sa sar. i koje se do danas nije promenilo (288). Preoperativni faktori koji predstavljaju nezavisne prediktore lošeg preživljavanja su: primarni tumor T4 stadijuma, četiri ili više jetrenih metastaza, ukoliko je najveća metastaza dijametra 5 cm i više, i ukoliko je nivo CEA 5 ng/ml i više. Sagledavanjem ovih faktora rizika, bolesnici sa resektabilnim CRLM podeljeni su u dve podgrupe: visoko rizični, koji imaju tri i više faktora rizika, i niskorizični, kada je broj prisutnih faktora rizika manji od tri (289). Optimalno sekvenciranje sistemske terapije i resekcije u primarno resektabilnim CRLM još uvek je nejasno. Ovi bolesnici mogu se najpre podvrgnuti resekciji CRLM, nakon čega se primenjuje postoperativna sistemska hemioterapija. Alternativno, može se primeniti perioperativna (neoadjuvantna + postoperativna) sistematska terapija. Kod bolesnika sa niskim rizikom perioperativni tretman nije potreban, i to su zapravo bolesnici kod kojih je vremenski interval od postavljanja dijagnoze do izvođenja resekcije CRLM najkraći (285). Međutim, ovih bolesnika je najmanje jer, kako smo već ranije istakli, među svim bolesnicima sa CRLM samo 20,0% je sa primarno resektabilnim lezijama. Kod preostalih 80,0% biće pokušano da se primenom konverzije hemioterapije primarno neresektabilne lezije prevedu u resektabilne, a to će svakako zahtevati određeno vreme za realizaciju, pa će tako kod ove grupe bolesnika vreme od dijagnoze do operacije CRLM biti duže. Da bi se pojednostavilo postupanje sa bolesnicima kod kojih postoje

primarno neresektibilne CRLM, kreiran je algoritam koji prikazuje koji hemioterapijski protokol treba primeniti kod pojedinih kategorija bolesnika.

Ono što zapravo treba uraditi na samom početku jeste određivanje molekularnog profila. On može biti RAS mutirani, RAS „wild” tip i BRAF mutirani, i naravno, valja uzeti u obzir stranu na kojoj je bio lociran primarni tumor. Za sve bolesnike sa RAS mutiranim statusom i RAS „wild” tipom, ali sa primarnim tumorom na desnoj strani, predlaže se identičan protokol: kseloks (*Xelox*), ili folfoks (*Folfox*), ili folfiri (*Folfiri*), ili folfoksiri (*folfoxiri*) + bevacizumab. Za bolesnike sa RAS „wild” tipom, kod kojih je primarni tumor bio lociran na levoj strani, predlaže se hemioterapija po protokolu: folfoks (*Folfox*), ili folfiri (*Folfiri*), ili folfoksiri (*Folfoxiri*) + anti-EGFR. Za bolesnike kod kojih postoji BRAF mutacija predlaže se hemioterapija po protokolu: folfoksiri (*Folfoxiri*) + bavacizumab. Korist od dodavanja anti-EGFR kod bolesnika sa RAS „wild” tipom tumora lociranim na desnoj strani još je uvek kontroverzna. Kombinacija: folfoksiri (*Folfoxiri*) + panitumumab ili cetuksimab još nije dovoljno istražena (287).

Terapijski odgovor na primenjenu terapiju procenjuje se po RECIST kriterijumima i, prema do sada raspoloživim podacima u literaturi, kod dodatnih blizu 50,0% bolesnika postiže se dobar terapijski odgovor koji omogućava izvođenje kurativne hirurške resekcije. Od broja ciklusa primenjene hemioterapije zavisi vreme od dijagnoze do operacije CRLM. Tako metastaze koje sporije reaguju na primenjenu terapiju zahtevaju veći broj ciklusa, pa je i razmak između dijagnoze i operacije duži.

Ako pogledamo naše rezultate, vidimo da je period od dijagnoze do operacije CRLM u proseku iznosio  $6,6 \pm 4,34$  meseca, i kretao se u rasponu 0–20 meseci, sa medijanom od šest meseci. U svetu se ovim problemom bavilo vrlo malo autora, tako da smo naše rezultate mogli uporediti samo sa rezultatima Čena (Chen) i saradnika koji su 2020. godine objavili rad o značaju vremena hirurške intervencije na ishod ukupnog lečenja bolesnika sa CRLM. Oni su sve bolesnike podelili u tri grupe, na osnovu vremenskog intervala od dijagnoze do hirurške resekcije CRLM, tako da su u prvoj grupi oni kod kojih je ovaj interval bio kraći od tri meseca, drugu grupu su činili bolesnici sa intervalom od dijagnoze do hirurške resekcije CRLM 3–6 meseci, dok su u trećoj grupi bolesnici sa intervalom dužim od šest meseci. U prvoj grupi su imali 23,0% bolesnika, u drugoj 34,0%, dok ih je u trećoj bilo 43,0% (290). Ako pogledamo sugestije autora ovog članka, o tome da je optimalno vreme za hiruršku resekciju od momenta postavljanja dijagnoze 3–6 meseci (290), možemo reći da smo i u pogledu ovog parametra veoma blizu reprezentativnog uzorka.

### 5.1.21 Vreme od operacije primarnog tumora do operacije CRLM

Interval između operacije primarnog tumora i operacije CRLM može biti dosta različit, s obzirom na to da CRLM mogu biti sinhrona i metahrona. Kada su u pitanju metahrona CRLM, situacija je jasna, jer su se CRLM pojavile tri i više meseci nakon dijagnostikovanja primarnog tumora, tako da će i vreme operacije biti posle operacije primarnog tumora. Problem nastaje kod sinhronih CRLM. Tu se mora izdiferencirati kada izvesti operacije primarnog tumora i CRLM, jer postoje najmanje tri mogućnosti. Prva uključuje resekciju primarnog kolorektalnog tumora, nakon čega sledi hemioterapija i za otprilike 3–6 meseci resekcija CRLM kao završni korak, i to je klasični ili „prvo crevo” tip operacije. Drugi tip je sinhrona resekcija primarnog tumora i CRLM u istom hirurškom zahvatu i to je tzv. „kombinovani tip”. Treći pristup, koji je obično nazvan obrnutim ili „prvo jetra” tip operacije, uključuje resekciju CRLM kao prvi korak, nakon čega sledi hemioterapija, sama ili u kombinaciji sa radioterapijom, a zatim resekcija primarnog tumora kao poslednji korak. Klasični pristup i „prvo – jetra” postupak su dvoetape hirurške procedure (50). Prema podacima dobijenim na uzorku od 1830 bolesnika sa CRLM koji žive u Velikoj Britaniji, Valans (Vallance) i sar. utvrdili su da je klasični ili „prvo crevo” pristup zapravo najčešće primenjen, kod čak 71,1% bolesnika. Postupci „prvo jetra” i sinhrona operacija gotovo su identično zastupljeni. Pristup „prvo jetra” zabeležen je kod 14,2% bolesnika, dok je sinhrona operacije jetre i creva izvedena kod 14,8% bolesnika (291). U slučaju simptomatskog uznapredovalog primarnog tumora predlaže se obavezna palijativna resekcija. Ukoliko je primarni tumor uznapredovao i asimptomatski, a metastatska bolest na jetri primarno neresektabilna, operacija primarnog tumora je kontroverzna, jer od kolektomije u ovakvim uslovima nema koristi u smislu ukupnog preživljavanja i kvaliteta života bolesnika. Ovakav terapijski pristup je zapravo povezan sa većom stopom morbiditeta i mortaliteta, i s obzirom na to da je primarni tumor u uznapredovaloj fazi, može se očekivati da resekcija primarnog tumora neće značajnije smanjiti mogućnost nastanka komplikacija izazvanih primarnim tumorom, kao što su opstrukcija i perforacija (292). Bolesnici sa asimptomatskim primarnim tumorom i neresektabilnom lezijom na jetri trebalo bi da inicijalno započnu palijativnu hemioterapiju. Resekcija primarnog tumora se izvodi samo kod bolesnika koji razviju ozbiljne komplikacije (293).

Kada pogledamo naše rezultate, možemo videti da je prosečno vreme od operacije primarnog tumora do operacije CRLM  $17,7 \pm 21,6$  meseci, sa medijanom od 13 meseci i intervalom od –6 do 110 meseci, s obzirom na to da smo kao nultu uzimali „prvo operaciju creva”. Teško je izvesti

poređenje naših rezultata sa rezultatima drugih autora, zato što postoji mali broj radova koji prate ove vrednosti. Međutim, zanimljivo je da je Vang (Wang) sa sar. pratio vreme između dveju operacija duže od 12 meseci i došao do rezultata da je 77,9% bolesnika iz njegovog istraživanja pripadalo ovoj grupi (225). Kada vidimo da je najveći broj naših bolesnika između dveju operacija imao interval od 13 meseci, sa prosečnom vrednošću od  $17,7 \pm 21,6$  meseci, vidimo da smo i po ovom parametru imali zadovoljavajući uzorak bolesnika.

### **5.1.22 Relaps bolesti**

Iako hirurška resekcija CRLM nudi najbolje šanse za izlečenje i dugoročno preživljavanje, stopa postoperativnih recidiva još je uvek veća od 50,0% unutar prve dve postoperativne godine (294). Stratifikacijom bolesnika sa CRLM u različite rizične grupe, konsolidovani su neki ključni prognostički faktori u prognostičke sisteme bodovanja, kao što su Nordlinger, Fong i GAMA skor. Prognostički sistem bodovanja pomaže u odabiru bolesnika koji će imati najviše koristi od resekcije, neoadjuvantne hemioterapije ili adjuvantne hemioterapije (295). Prvi prognostički sistem bodovanja predložio je Nordlinger (Nordlinger) sa saradnicima. Baziran je na analizi 1568 bolesnika, a bodovanje je izvršeno na osnovu analize sedam nezavisnih faktora rizika (životna dob bolesnika, invazija seroze primarnog tumora, resekciona margina, vreme proteklo od operacije CRC-a do dijagnoze CRLM, pozitivni limfni čvorovi pri operaciji primarnog tumora, broj CRLM i maksimalna veličina CRLM) (296). Fong (Fong) i sar. su 1999. godine kreirali novi bodovni sistem, koji se sastojao od pet ocenjivanih varijabli (pozitivni limfni čvorovi pri operaciji primarnog tumora, period bez bolesti nakon prve resekcije CRLM kraći od 12 meseci, prisustvo više od jednog tumora, lezija veća od 5 cm i CEA veći od 200 ng/ml) (265). Pošto su ova dva bodovna sistema kreirana i primenjivana u prošlom veku, kada se nije pribegavalo agresivnom lečenju CRLM, oni se danas ne mogu primenjivati. Tako je Margonis (Margonis) sa sar. kreirao novi moderni bodovni sistem koji uključuje i genetsku i morfološku evaluaciju – bodovni sistem GAME (eng. *Genetic And Morphological Evaluation*) (297). Ovaj sistem uključuje bodovanje prisutne KRAS mutacije, CEA većeg od 20 ng/ml, pozitivne limfne čvorove pri resekciji primarnog tumora, težinu tumora i prisutnu ekstrahepatičnu bolest (297). Međutim, bodovni sistem se i dalje unapređuje pa je tako nedavno predložen novi, kao sveobuhvatna procena rizika od relapsa – CERR (eng. *Comprehensive Evaluation of Relaps Risk*), koji uključuje



KRAS/NRAS/BRAF mutaciju tumora, pozitivne limfne čvorove pri operaciji primarnog tumora, CEA veći od 200 ng/ml ili karbohidratni antigen – CA-19-9 veći od 200 U/ml, te težinu tumora. Bolesnici sa visokim rizikom za relaps bolesti imaju skor 4 i više, bolesnici sa srednjim rizikom skor 2–3, a bolesnici niskog rizika su sa skorom 0–1. Svakako, u savremeno doba, CERR bodovni sistem je snažan prognostički alat koji će pomoći pri izboru optimalne terapijske strategije za svakog bolesnika pojedinačno (295).

Kada pogledamo naše rezultate, možemo videti da se relaps bolesti javio kod 24,6% bolesnika operisanih zbog CRLM. Od ukupnog broja bolesnika sa relapsom bolesti, najviše ih je imalo relaps na jetri 64,7%, lokalni recidiv se pojavio kod 17,6% bolesnika, recidiv na plućima kod 11,8% a kod 5,9% recidiv bolesti se pojavio na prednjem trbušnom zidu. Analizom novijih radova, kao što je studija Brauna (Brown) i sar., vidimo da je ukupna zastupljenost relapsa veća nego kod nas i da iznosi 43,8% (258), ili istraživanje Sultane (Sultana) i sar. koji su imali relaps bolesti kod 48,0% bolesnika (209), dok su Okumura (Okumura) i sar. imali relaps kod 39,4% (61). Sa druge strane, Nijerop (Nierop) i sar. i Okazaki (Okazaki) sa sar. imali su jako visok procenta relapsa – 71,0% i 73,6% (202, 228). Mišljenja smo da naši rezultati numerički jesu bolji, ali mi nismo imali dovoljno dug period praćenja bolesnika i ova razlika proističe iz te činjenice.

### **5.1.23 Trenutno zdravstveno stanje bolesnika**

Za trenutno zdravstveno stanje bolesnika nakon operacije CRLM postoje tri ocene: oznaka za bolesnike koji trenutno nemaju prisutnih nikakvih znakova bolesti je NED (eng. *no evident disease*); kada bolesnik ima simptome bolesti, kao i pozitivne odgovarajuće dijagnostičke testove, ocena je AWD (eng. *alive with disease*); treća ocena je „mrtav”, koja može biti podeljena u dve podgrupe. Jedna podgrupa je kada je bolesnik preminuo od direktnih posledica CRLM – DOD (eng. *dead of disease*), a druga potkategorija je kada je bolesnik umro od nečega što nema direktne veze sa prisutnim CRLM. Hirurška resekcija jetrenih metastaza CRC-a se, kao što smo već istakli, kod 70,0% bolesnika provodi sa kurativnim ciljem, jer je za sada to jedina metoda koja nudi mogućnost kompletnog izlečenja (298). U prvo vreme, stvarna stopa izlečenja procenjivala se na osnovu praćenja bolesnika kroz vremenski period od pet godina nakon resekcije CRLM. Međutim, još 2010. godine Pulitano (Pulitano) i sar. su zaključili da je to kratak period za procenu pravog onkološkog ishoda, te da veliki broj bolesnika doživi relaps bolesti nakon pet godina od

operativnog zahvata. Iz tog razloga su predložili da je za adekvatnu procenu onkološkog ishoda bolesnika nakon resekcije CRLM bitno praćenje tokom dužeg vremenskog perioda, i oni su to uradili u trajanju od deset godina (298). Sličnog su mišljenja bili i Tomlinson (Tomlinson) i sar., koji su svoje bolesnike takođe pratili kroz vremenski period od deset godina (299). Na osnovu dosadašnjih rezultata, procenjuje se da oko 70,0% bolesnika nakon operacije CRLM ima relaps bolesti (300), i da više od polovine bolesnika razvije relaps u prve dve postoperativne godine (301). Da bi se omogućilo što bolje preživljavanje bolesnika kojima je izvršena resekcija jetre zbog CRLM, neophodno je u postoperativnom periodu pratiti ove bolesnike. Postoperativno praćenje nakon resekcije CRLM uključuje redovan klinički pregled uz određivanje nivoa CEA, ultrazvučni pregled i kompjuterizovanu tomografiju grudnog koša i trbuha, te MNI u slučaju sumnje na postojanje lezija na jetri. Tokom prve dve godine, kontrole se obavljaju svaka tri meseca, a od treće do kraja pete godine kontrole – dva puta godišnje. Ako na svim ovim kontrolnim pregledima nisu pronađeni tragovi tumora osoba se smatra kompletno izlečenom i klasifikujemo je kao lice bez tragova bolesti, ili: NED. Tomlinson (Tomlinson) je 2007. godine, na uzorku od 612 bolesnika, nakon 10 godina imao 22,0% bolesnika u kategoriji NED, 4,0% bolesnika sa tragovima bolesti (AWD), te 74,0% umrlih, od čega je 71,0% umrlo zbog posledica CRLM, a preostalih 3,0% su preminuli iz nekog drugog razloga (299). Slične rezultate je imao i Krišni (Creasy) sa saradnicima, koji su nakon deset godina praćenja imali 24,9% bolesnika bez tragova bolesti, 2,9% bolesnika imalo je prisutnu bolest, dok je 72,2% bolesnika umrlo (77). Kada pogledamo naše rezultate, vidimo da su oni nešto drugačiji. Najveći broj bolesnika je sa prisutnim tragovima bolesti – 62,3%, umrlih je 4,35 odsto. Bez tragova bolesti imali smo 31,9% bolesnika, dok nam u 1,45% slučajeva trenutno zdravstveno stanje bolesnika nije poznato. Ova razlika u rezultatima proizlazi iz dužine vremena praćenja bolesnika. Mi smo bolesnike pratili znatno kraće u odnosu na pomenute autore (koji su praćenje sprovodili tokom cele jedne dekade) i stoga beležimo manji broj umrlih, a daleko veći broj bolesnika sa tragovima bolesti.

#### **5.1.24 Preživljavanje bez bolesti nakon resekcije CRLM**

Preživljavanje bez bolesti u slučaju malignoma predstavlja vremenski interval od dana inicijalnog tretmana do dana relapsa bolesti. U slučaju bolesnika sa CRLM, DFS predstavlja vreme proteklo od hirurške resekcije metastatskih lezija kolorektalnog adenokarcinoma, u kome bolesnik živi bez

simptoma i znakova bolesti, do dana kada se dokaže postojanje relapsa bolesti, bilo kliničkim pregledom, endoskopski ili pregledom radiologa nekom od radioloških metoda. Povišen nivo CEA prvi je mogući znak relapsa bolesti, i treba ga potvrditi slikanjem ili biopsijom (155). Bepu (Beppu) i sar. kreirali su 2012. godine nomogram za predviđanje DFS-a kod bolesnika nakon resekcije CRLM. Za kreiranje nomograma odabrano je šest preoperativnih faktora: postojanje sinhronih metastaza – 3 boda, pozitivni limfni čvorovi prilikom operacije primarnog tumora – 3 boda, broj metastaza ukoliko je dva do četiri – 4 boda, a ukoliko je pet i više – 9 bodova, prisustvo ekstrahepatičnih metastaza pri resekciji jetre nosi 4 boda i ukoliko je vrednost CA-19-9 veća od 100, daju se 4 boda. Na osnovu ovih parametara dobijeno je prosečno preživljavanje bez bolesti od 8,4 godine i više, za bolesnike sa ukupno 0 bodova, 1,9 godina za ukupni zbir od 5 bodova, jednu godinu za zbir od 10 bodova i u slučaju ukupnog zbira većeg od 10 bodova, DFS je manji od 0,6 godina. Ovim nomogramom mogu se lako izračunati srednja i godišnja stopa preživljavanja bez bolesti pomoću samo šest preoperativnih varijabli, što je vrlo koristan alat za utvrđivanje verovatnoće ranog relapsa i potrebe za perioperativnom hemioterapijom (145). Međutim, svaki postupak je s vremenom potrebno unaprediti, pa je 2019. godine kreiran novi bodovni sistem za predviđanje pojave relapsa bolesti nakon resekcije CRLM. Ovaj bodovni sistem je osmišljen na bazi sedam varijabli, a to su: sinhronost, nivo CA-19-9, broj jetrenih metastaza, promer najveće metastaze, resekciona margina jetrenih lezija, odnos neutrofila i limfocita i prognostički nutritivni indeks. U poređenju sa drugim bodovnim sistemima, koji su ranije korišteni, ovo je prvi koji uključuje najbolje poznate pokazatelje sistemske upale. Zapravo, u ovaj bodovni sistem uvršten je odnos broja neutrofila i limfocita, kao i odnos broja trombocita i limfocita. Referentne vrednosti odnosa neutrofila i limfocita su 2–5, trombocita i limfocita 100–200, a prognostičkog nutritivnog indeksa 40–100. Ova grupa autora pronašla je da su visoke vrednosti stope neutrofililimfociti i nizak prognostički nutritivni indeks faktori koji značajno utiču na dužinu DFS -a kod bolesnika nakon resekcije CRLM (302). Ovaj sistem bodovanja, kao prediktivni model delotvorne stratifikacije rizika bolesnika sa CRLM, jednostavan je i pouzdan u kliničkom okruženju, te se može koristiti za poboljšanje dijagnostičke osetljivosti, kao i za pomoć kliničarima u lečenju bolesnika sa CRLM (302).

Kod naše grupe bolesnika, dobili smo DFS od  $6,2 \pm 4,67$  meseci, koji se kretao u rasponu 0–16 meseci, sa medijanom od pet meseci. Kada nalaze uporedimo sa rezultatima drugih autora, možemo videti da je naš rezultat lošiji, jer kod većine autora prosečni DFS iznosi preko 12 meseci

(68, 145). Međutim, objašnjenje je sledeće: naše kompletno istraživanje trajalo je 20 meseci, tako da je period praćenja bolesnika kratak, posebno za bolesnike operisane u poslednjih šest meseci istraživanja. Kod većine njih nije došlo do pojave relapsa, ali smo za period praćenja uneli kao zaključni datum 31. avgust 2019, kada je istraživanje završeno. Stoga za većinu bolesnika imamo kraći DFS nego što je realno, te je u završnici to rezultiralo kraćim DFS-om nego u drugim studijama.

## **5.2 Diskusija po varijablama u odnosu na postignutu resekcionu marginu**

### **5.2.1 Uvodne napomene**

U ovom poglavlju, sve do sada opisane parametre razdvojili smo u odnosu na postignutu resekcionu marginu i to po proceni hirurga i po proceni patologa, a kategorisali smo ih kao negativnu ili pozitivnu. Pratili smo korelaciju postignute resekcione margine i postojećih parametara, kao i korelacije dveju procena resekcione margine međusobno, u odnosu na određenu varijablu. Napomenuli bismo da u literaturi nema rezultata poređenja ovih varijabli sa procenom RM od strane hirurga, tako da ovu vrstu procene nismo mogli da poredimo sa publikovanim podacima.

### **5.2.2 Pol bolesnika**

Analizom podataka o polu bolesnika operisanih zbog CRLM i njihovom korelacijom sa postignutom resekcionom marginom po proceni patologa, zaključili smo da ne postoji signifikantna razlika između postignute resekcione margine u odnosu na pol bolesnika. Veći broj istraživača u svetu pratio je ovu korelaciju i došao do sličnih rezultata. Tako su Sado (Sadot) i sar. 2015. godine na uzorku od 2368 bolesnika operisanih zbog CRLM imali, kao i u većini drugih studija, češću zastupljenost CRLM kod muškaraca nego kod žena, zbog češće pojave CRC-a u muškoj populaciji, ali ipak nesignifikantnu razliku u odnosu postignute RM i pola bolesnika (195). Postriganova (Postriganova) i sar. pratili su odnos postignute RM i pola kod bolesnika sa CRLM operisanih laparoskopskim pristupom i zaključili da ne postoje signifikantne razlike (120). Margonis (Margonis) i sar. istraživali su kakva je distribucija po polu bolesnika operisanih zbog

CRLM, i kod kojih je postignuta negativna i pozitivna resekciona margina, kao i kod bolesnika sa doreseciranom RM, a to su oni kod kojih je prilikom operacije CRLM postignuta pozitivna RM, da bi nakon njene potvrde patohistološkom analizom u istom aktu bilo izvršeno doreseciranje ruba i na taj način postignuta negativna RM. Nisu dobili postojanje signifikantne razlike između ove tri grupe bolesnika u odnosu na pol (139). Mao (Mao) i sar. su u svom istraživanju, tokom kojeg su pratili odnos postignute RM i težine tumora, kreirajući na taj način skor težine metastatske lezije, takođe došli do zaključka da ne postoji signifikantna razlika u odnosu postignute RM i pola bolesnika (303). Brudvik (Brudvik) i sar. su na uzorku od 633 bolesnika sa CRLM, kod kojih je procenjivan prediktivni značaj RAS mutacija na postizanje pozitivne resekcione margine, negativnu resekcionu marginu postigli kod 91,2% žena i 93,3% muškaraca (146). Kada sa ovim rezultatima uporedimo rezultate De Hasa (de Haas) i sar., koji su među prvima počeli da se bave resekcijom marginom CRLM, vidimo da su rezultati gotovo identični i da se tokom vremena zapravo ništa u tom pogledu nije promenilo. Distribucija RM po polu bolesnika je bez signifikantne razlike (124). Zanimljivi su rezultati istraživanja Hosokave (Hosokawa) i sar. koji su pratili odnos izlečenih i neizlečenih bolesnika sa CRLM kod kojih je pri resekciji postignuta pozitivna RM. Njihovi rezultati pokazuju da je zastupljenost muškaraca u grupi kompletno izlečenih gotovo identična kao i u grupi neizlečenih bolesnika, što zapravo pokazuje da pol nema prognostički značaj za ishod lečenja kod bolesnika sa CRLM (67). Sa svim ovim rezultatima saglasni su i naši rezultati, ali ono što želimo da naglasimo jeste da ni u slučaju procene resekcione margine od strane hirurga ne postoji signifikantna razlika. Zapravo, mi smo poredili rezultate procene RM od strane patologa i hirurga u odnosu na pol bolesnika, i došli do rezultata da među njima ne postoji signifikantna razlika. Želeli bismo da zaključimo: procena resekcione margine, bilo od strane patologa, ili hirurga, ukazuje na to da pol bolesnika nije faktor rizika za postizanje pozitivne resekcione margine, niti ima prognostički značaj.

### **5.2.3 Životna dob bolesnika**

Analizom podataka o životnoj dobi bolesnika operisanih zbog CRLM nismo dobili postojanje signifikantne razlike u životnoj dobi bolesnika sa negativnom i pozitivnom RM koju je procenio patolog. Kada smo ove rezultate uporedili sa rezultatima drugih autora, videli smo da ni kod njih ne postoje signifikantne razlike u životnoj dobi bolesnika u odnosu na postignutu RM, ali je

zanimljivo da je prosečna životna dob bolesnika dosta šarolika. Tako su Postriganova (Postriganova) i sar. procenjivali prosečnu životnu dob bolesnika sa različitim vrednostima širine RM. Oni su podelili bolesnike u četiri grupe: na one kod kojih je RM manja od 1 mm, zatim one sa RM 1–3 mm, treću grupu su sačinjavali bolesnici sa RM 3–10 mm, a četvrtu bolesnici čija je resekciona margina bila 10 mm i više. Zanimljivo je da je prosečna životna dob prve grupe bolesnika iznosila 66 godina, druge 65, treća grupa je bila nešto mlađa – prosek je iznosio 64 godine, dok su u četvrtoj grupi bili najstariji bolesnici, sa životnom dobi od 69 godina. Međutim, razlike u životnoj dobi u odnosu na resekcionu marginu nisu bile signifikantne (120). Mao (Mao) i sar. su 2018. godine istraživali značaj RM u preživljavanju bolesnika, pri čemu su posebnu pažnju obratili na težinu tumora. U ovoj studiji životna dob bolesnika sa pozitivnom i negativnom resekcionom marginom nije se signifikantno razlikovala, ali su bolesnici uopšteno bili mlađe životne dobi. Tako su oni sa pozitivnom RM bili u proseku stari 57 godina, dok su u proseku godinu mlađi bili bolesnici sa negativnom RM (303). Bolesnici mlađe životne dobi obuhvaćeni su i u istraživanjima Brudvika (Brudvik) i sar., gde su oni sa negativnom RM bili životne dobi od 55,8 godina, dok su bolesnici sa pozitivnom RM bili nešto malo stariji – njihova prosečna životna dob iznosila je 56,6 godina. Ali ni u ovom istraživanju nije postojala signifikantna razlika između životne dobi bolesnika i postignute RM (146). Ajaz (Ayaz) i sar. imali su nešto stariju populaciju bolesnika, tako da su oni sa negativnom RM bili prosečne životne dobi od 64 godine, dok su oni sa pozitivnom RM bili dve godine mlađi, ali ni kod njih ova razlika nije bila signifikantna (136). Truan (Truant) i sar. dobili su potpuno identičnu prosečnu životnu dob od 62,7 godina za obe grupe bolesnika (154). Zanimljivo je da je De Has (de Haas) sa sar. 2008. godine dobio postojanje signifikantne razlike u životnoj dobi bolesnika sa pozitivnom i negativnom RM. Bolesnici u njihovom istraživanju kod kojih je postignuta negativna RM bili su prosečne životne dobi od 62 godine, dok su oni sa pozitivnom resekcionom marginom u proseku bili tri godine mlađi (132). Takođe, interesantni su rezultati istraživanja koje su sproveli Tanaka (Tanaka) i sar. koji su sve bolesnike podelili u dve grupe. Prvu grupu su predstavljali bolesnici sa primarno resektabilnim CRLM, a drugu oni sa marginalno resektabilnim ili neresektabilnim CRLM. Nisu dobili postojanje signifikantne razlike u životnoj dobi bolesnika u odnosu na postignutu RM (143). Pandanabojana (Pandanaboyana) i sar. istraživali su kako su po postignutim RM distribuirani bolesnici stariji i mlađi od 65 godina i došli do rezultata da ne postoji signifikantna razlika, odnosno da je kod bolesnika starijih od 65 godina negativna RM postignuta u približno sličnom procentu kao i kod

onih mlađe životne dobi, odnosno pozitivna resekciona margina postignuta je u gotovo identičnom procentu i kod bolesnika starijih i kod onih mlađih od 65 godina (68). Kada smo uzeli u obzir RM koju je procenio hirurg, i pratili njenu korelaciju sa životnom dobi bolesnika, nismo dobili postojanje signifikantne razlike. Zaključili smo da RM procenjena od strane patologa ili od strane hirurga nema korelacije sa životnom dobi bolesnika.

#### **5.2.4 Lokalizacija primarnog tumora**

Prilikom analize vrste resekcione margine po proceni patologa u odnosu na lokalizaciju primarnog tumora, došli smo do rezultata da ne postoji povezanost lokalizacije primarnog tumora i postignute resekcione margine. Primarni tumor je znatno ređe bio lokalizovan na desnoj strani. Negativna resekciona margina postignuta je kod 78,9% bolesnika sa primarnim tumorom desno, i kod 54,0% bolesnika sa primarnim tumorom na levoj strani. Kod preostalih 21,1% bolesnika sa primarnim tumorom desno, i 46,0% sa primarnim tumorom levo, resekciona margina ocenjena je kao pozitivna. S obzirom na to da je podela prema lokalizaciji primarnog tumora na primarni tumor na desnoj i levoj strani novijeg datuma, imali smo samo jedan rad za komparaciju. Mao (Mao) i sar. su u istraživanju, koje su sprovedi na 286 bolesnika operisanih zbog CRLM, došli do rezultata da je kod 198 (69,2%) bolesnika postignuta negativna resekciona margina, dok je kod preostalih 88 (30,8%) postignuta pozitivna resekciona margina. Od ukupnog broja bolesnika sa negativnom resekcionsom marginom, njih 84,3% imalo je primarni tumor na levoj strani, dok je u slučaju pozitivne resekcione margine primarni tumor bio lociran na levoj strani kod 73,3% bolesnika (303). I u ovom istraživanju, kao i kod nas, ne postoji signifikantna razlika u postignutoj resekcionsoj margini u odnosu na lokalizaciju primarnog tumora (303). Kada razmotrimo rezultate procene RM od strane hirurga i njihovu korelaciju sa lokalizacijom primarnog tumora, uviđamo da su u slučaju lokalizacije primarnog tumora na desnoj strani rezultati postignute negativne i pozitivne RM potpuno identični sa rezultatima kada je RM procenjivao patolog. Kada je u pitanju korelacija levo lociranog primarnog tumora i postignute resekcione margine – postoje male razlike, ali i u slučaju kada RM procenjuje hirurg ne postoji signifikantna razlika u distribuciji negativne i pozitivne resekcione margine u odnosu na lokalizaciju primarnog tumora. Dakle, i po pitanju korelacije lokalizacije primarnog tumora i vrste resekcione margine, mišljenja hirurga i patologa ne daju značajno različite rezultate.

### 5.2.5 Vreme pojave CRLM

Prilikom analize vremena pojave CRLM i vrste resekcione margine kada ju je procenjivao patolog dolazimo do sledećeg rezultata: od ukupno 43 bolesnika sa metahronim metastazama, kod 26 (60,5%) postignuta je negativna RM, dok je kod preostalih 17 (39,5%) RM ocenjena kao pozitivna. Kada su u pitanju sinhronne metastaze, od ukupno 26 bolesnika, kod njih 16 (61,5%) RM je ocenjena kao negativna, dok je kod 10 (38,5%) bolesnika ocenjena kao pozitivna. Ovim rezultatom smo potvrdili da ne postoji signifikantna razlika u postignutoj resekcionalnoj margini po proceni patologa u odnosu na vreme pojave CRLM. Kada su u pitanju rezultati drugih autora, Postriganova (Postriganova) i sar. nisu pronašli postojanje signifikantne razlike u vremenu pojave CRLM i širini RM. Oni su, kao što smo ranije istakli, podelili bolesnike u četiri kategorije: one sa RM manjom od 1 mm, sa 1–3 mm, 3–10 mm i više od 10 mm (120). Ardito (Ardito) i sar. su u istraživanju na uzorku od 421 bolesnika operisanih zbog CRLM dobili rezultate slične našim. Ne postoji signifikantna razlika vrste resekcione margine i vremena pojave CRLM (140). Slični su i rezultati Lorana (Laurent) i sar. koji su istraživali distribuciju vrste RM kod uznapredovalih CRLM u eri primene savremenih hemioterapijskih sredstava (304). Nema signifikantne razlike u distribuciji RM i vremena pojave CRLM ni u istraživanju Tsima (Tsim) i sar. koji su pratili bolesnike sa dvoetapno operisanim bilobarnim CRLM (130). U prilog nesigificantnoj razlici u distribuciji RM i vremena pojave CRLM govore i rezultati istraživanja Velša (Welsh) i sar. (305). Ardito (Ardito) i sar. su tokom istraživanja uticaja pozitivne RM na pojavu lokalnih recidiva i ukupno preživljavanje u eri primene savremenih hemioterapijskih sredstava dobili nesigificantnu razliku između vrste RM i vremena pojave CRLM (140). Slične rezultate dobili su i Hosokava (Hosokawa) i sar (67). Zanimljivo je da je Tanaka (Tanaka) sa sar., istražujući postignute RM kod bolesnika sa resektabilnim CRLM sa jedne strane i marginalno resektabilnim ili primarno neresektabilnim CRLM sa druge strane, takođe potvrdio postojanje nesigificantne razlike odnosa vrste RM i vremena pojave CRLM (143). Međutim, nasuprot ovoj grupi autora, De Has (de Haas) i sar. su 2008. godine objavili rezultate istraživanja prema kojima je pozitivna RM sigificantno češća kod bolesnika sa sinhronim CRLM (124). Slične rezultate dobio je i Mao (Mao) sa sar., ukazujući na postojanje sigificantne razlike između vrste RM i vremena pojave CRLM, odnosno na činjenicu da je kod bolesnika sa sinhronim CRLM češće postignuta pozitivna RM (303). Na kraju, kada smo rezultate procene RM od strane hirurga uporedili sa vremenom pojave CRLM, došli smo do rezultata da ne postoji sigificantna razlika između vrste postignute RM i vremena



pojave CRLM. Naravno, možemo zaključiti da, bilo da RM procenjuje hirurg ili patolog, ne postoji njena korelacija sa vremenom pojave CRLM.

### **5.2.6 T stadijum primarnog tumora**

Kada pogledamo odnos postignute RM po proceni patologa i T stadijum primarnog tumora, vidimo da ne postoji signifikantna razlika. Zapravo, vidimo da se negativna RM u ukupnoj populaciji bolesnika susreće kod 42 (60,9%) bolesnika i da se zastupljenost negativne RM po različitim T stadijumima primarnog tumora kreće oko ove procentualne vrednosti, čime se zapravo potvrđuje činjenica da ne postoji korelacija između T stadijuma primarnog tumora i RM po proceni patologa. Kada naše rezultate uporedimo sa rezultatima drugih autora, možemo videti da su De Has (de Haas) i sar. još 2008. godine na uzorku od 436 bolesnika imali dosta sličnu zastupljenost T stadijuma primarnog tumora kod bolesnika sa postignutom negativnom i pozitivnom RM. Zapravo, oni su bolesnike svrstali u dve kategorije; prvu grupu su sačinjavali bolesnici T1 i T2 stadijuma, dok su u drugoj bili oni kod kojih je primarni tumor znatno uznapredovao (T3 i T4 stadijum). Pozitivnu RM postigli su kod 12,0% bolesnika T1 i T2 stadijuma, i kod 15,0% bolesnika sa T3 i T4 stadijumom primarnog tumora. Negativnu RM su postigli kod 88% bolesnika sa T1 i T2 stadijumom primarnog tumora, dok je u slučaju T3 i T4 stadijuma primarnog tumora negativna RM postignuta kod 85% bolesnika. Jasno je da ne postoji signifikantna razlika između postignute RM i T stadijuma primarnog tumora (132). Mao (Mao) i sar. pratili su korelaciju samo T3 i T4 stadijuma primarnog tumora i RM. Dobili su rezultat koji ukazuje da ne postoji korelacija RM i T stadijuma primarnog tumora. Zapravo, od ukupnog broja bolesnika sa negativnom RM, 92,9% je imalo T3 i T4 stadijum primarnog tumora, dok je u grupi bolesnika sa pozitivnom RM bilo 93,2% onih sa T3 i T4 stadijumom primarnog tumora (303). Slični su i rezultati koje su dobili Eveno (Eveno) i sar.: 93,2% : 90,5% T3 i T4 stadijuma primarnog tumora u grupi bolesnika sa postignutom negativnom i pozitivnom RM (144). Signifikantne razlike u pogledu korelacije RM i T stadijuma primarnog tumora nije bilo ni u istraživanju koje su realizovali Hosokava (Hosokawa) i sar. (83,0% : 88,0%) za negativnu i pozitivnu RM u slučaju T3 i T4 stadijuma primarnog tumora (67). Ajez (Ayez) i sar. razdvojili su bolesnike T3 i T4 stadijuma, ali nisu dobili postojanje signifikantne razlike i na taj način su prikazali rezultate dosta slične našim, koji potvrđuju da među bolesnicima sa reseciranim CRLM najviše ima onih čiji je primarni tumor bio T3 stadijuma (136).

Na kraju dolazimo do interesantnih istraživanja Margonisa (Margonis) i sar. koji su u kategoriji bolesnika sa postignutom negativnom i pozitivnom RM imali dosta sličnu zastupljenost T3 i T4 stadijuma primarnog tumora (85,8% : 86,7%), ali među bolesnicima kojima je vršena doresekcija iz pozitivne u negativnu RM svi su bili sa T3 i T4 stadijumom bolesti. Ni kod jednog bolesnika T1 i T2 stadijuma primarnog tumora nije učinjeno doreseciranje (139). Kada smo sa svim ovim rezultatima, koji su bazirani na proceni RM od strane patologa, uporedili naše rezultate, zasnovane na RM procenjenoj od strane hirurga, došli smo do zaključka da nema signifikantne razlike. Negativnu RM smo postigli kod ukupno 48 (69,6%) bolesnika, dok je pozitivna RM postignuta kod 21 (30,4%).

### **5.2.7 N stadijum primarnog tumora**

Prilikom analize N stadijuma primarnog tumora i njegove korelacije sa RM po proceni patologa, nismo dobili postojanje signifikantne razlike. Kada sagledamo distribuciju pozitivnog nodalnog statusa u odnosu na postignutu RM po proceni patologa, možemo reći da je kod 71,8% bolesnika sa pozitivnim nodalnim statusom postignuta negativna RM, dok je pozitivna RM postignuta kod 73,0% bolesnika sa pozitivnim nodalnim statusom. Kada naše rezultate uporedimo sa rezultatima drugih autora, možemo videti da su dosta slični. Zanimljivi su rezultati istraživanja koje su objavili Muratore (Muratore) i sar. Oni su podelili bolesnike u tri kategorije u odnosu na širinu postignute RM. Prvu grupu su predstavljali bolesnici sa RM manjom od 1 mm, odnosno sa pozitivnom RM. U drugoj grupi su bili oni sa postignutom RM 1–10 mm, dok su treću sačinjavali bolesnici čija je RM bila veća od 10 mm. U sve tri grupe dobiveni su približno isti rezultati u pogledu pozitivnog nodalnog statusa, koji je dosta sličan našim rezultatima i kretao se u rasponu 63,9–67,3% (306). Veoma slično istraživanje realizovali su i Are (Are) i sar. koji su bolesnike takođe podelili u tri grupe, identične širine RM kao i Muratore (Muratore) i sar. Ni njihovi rezultati nisu pokazali postojanje signifikantne razlike između vrste RM i nodalnog statusa primarnog tumora, samo je vrednost bila neznatno niža i kretala se u rasponu 56,0–63,0% (73). Zanimljivo je da je i De Has (de Haas), koji je među prvima u svetu počeo intenzivnije da se bavi RM, imao slične rezultate, naime RM– : RM+ bila je 62,0 : 68,0% (132). Vrlo slične rezultate u pogledu odnosa pozitivnog nodalnog statusa i postignute RM po proceni patologa postigao je veći broj autora u svetu (140, 144, 303). Međutim, postoje i oni koji su dobili drugačije rezultate, pa su tako Ajez (Ayez) i

Hosokava (Hosokawa) sa sar. prikazali rezultate gde je razlika između postignute RM i nodalnog statusa primarnog tumora signifikantna. Zapravo, ovi autori tvrde da je pozitivna RM daleko češća kod bolesnika sa pozitivnim nodalnim statusom primarnog tumora (67, 136). Interesantni su rezultati Margonisa (Margonis) i sar. koji su, pored bolesnika sa pozitivnom i negativnom RM, imali i treću kategoriju doreseciranih, kada je vršena doresekcija iz pozitivne u negativnu RM u istom operativnom zahvatu. Bez obzira na ovakav način kategorisanja bolesnika, nisu dobili postojanje signifikantne razlike postignute RM i nodalnog statusa primarnog tumora (139). Kada na kraju uporedimo rezultate naše hirurške procene RM i njenog odnosa sa pozitivnim nodalnim statusom, vidimo da su rezultati gotovo identični onima u kojima je RM procenjivao patolog. Zapravo, negativna RM postignuta je kod 70,0% bolesnika sa pozitivnim nodalnim statusom primarnog tumora, dok je 76,2% bolesnika sa pozitivnom RM imalo pozitivne limfne čvorove. Ni u slučaju hirurške procene RM nije utvrđeno postojanje signifikantne razlike između pozitivnog nodalnog statusa i postignute resekcione margine.

### **5.2.8 G stadijum primarnog tumora**

Prateći korelaciju postignute RM po proceni patologa sa stepenom diferentovanosti ćelija primarnog tumora, došli smo do rezultata da postoji korelacija, odnosno da, što je stepen diferentovanosti ćelija primarnog tumora manji, to je veća verovatnoća postizanja pozitivne RM. Dok je u slučaju negativne RM njena zastupljenost bila sve manja, što je stepen diferentovanosti ćelija primarnog tumora bio manji. Kada smo dobijene rezultate uporedili sa rezultatima drugih autora, videli smo da se ne slažemo sa njima. U stvari, u svim drugim radovima autori nisu dobili postojanje signifikantne razlike odnosa postignute RM i stepena diferentovanosti ćelija primarnog tumora. Tako je Velš (Welsh) sa sar. istraživao koji su faktori prediktori pozitivne resekcione margine. Stepen diferentovanosti ćelija primarnog tumora u njegovom istraživanju to nije (305). Postriganova (Postriganova) i sar. analizirali su korelaciju stepena diferentovanosti ćelija primarnog tumora sa različitim širinama resekcione margine. Iako su imali četiri grupe bolesnika (pozitivna i negativne RM 1–3 mm, 3–10 mm i > 10 mm), nisu utvrdili postojanje signifikantne razlike između ovih grupa. Važno je napomenuti da su svi njihovi bolesnici operisani laparoskopskim pristupom. Ovim radom zapravo su dokazali da se rezultati dobijeni laparoskopskim operacijama na razlikuju bitnije od rezultata ostvarenih otvorenim pristupom

(120). Tanaka (Tanaka) i sar. pratili su korelaciju umerenog stepena diferentovanosti ćelija primarnog tumora i postignute RM, kod primarno resektabilnih i marginalno resektabilnih ili primarno neresektabilnih CRLM. Naravno, zahvaljujući primeni savremenih hemioterapijskih agenasa uspeli su da postignu visok stepen resektabilnosti. Ono što je ovde možda najbitnije istaći jeste da su uspeli postići visok procenat negativne RM. Kada su ispitali korelaciju G2 (umerenog stepena diferentovanosti primarnog tumora) i postignutih RM, nisu zabeležili signifikantne razlike, kako u grupi primarno resektabilnih, tako ni u drugoj grupi – sa marginalno resektabilnim ili primarno neresektabilnim CRLM (143). Ono što ohrabruje u prognozi bolesnika sa CRLM zapravo su pokazali Mao (Mao) i sar. koji su u svojoj studiji dokazali da u slučaju negativne RM, isto kao i pozitivne, najveću zastupljenost imaju primarni tumori dobrog i umerenog stepena diferentovanosti. U njihovom istraživanju, na uzorku od 286 bolesnika sa CRLM, u slučaju negativne RM G1 i G2 su sačinjavali 78,3% populacije bolesnika, dok je u slučaju pozitivne RM taj procenat bio dosta sličan, iznoseći 76,1% (178). Kada smo na našem uzorku bolesnika sproveli ispitivanje korelacije stepena diferentovanosti ćelija primarnog tumora i resekcione margine po proceni hirurga, dobili smo rezultat sličan rezultatima drugih autora: ne postoji korelacija između stepena diferentovanosti ćelija primarnog tumora i postignute resekcione margine CRLM.

### **5.2.9 Limfovaskularna invazija**

U pogledu odnosa LVI i postignute RM po proceni patologa nismo dobili postojanje signifikantne razlike između prisutne i odsutne LVI i pozitivne i negativne RM. Dosta su slični rezultati učestalosti negativne i pozitivne RM kod bolesnika sa odsutnom i prisutnom LVI. Tako je od ukupno 25 bolesnika sa odsutnom LVI kod njih 14 (56,0%) postignuta negativna RM, dok je kod preostalih 11 (44,0%) RM bila pozitivna. Od ukupno 44 bolesnika sa prisutnom LVI, negativna RM je postignuta kod 28 (63,6%), dok je preostalih 16 (36,4%) imalo pozitivnu RM. Kada smo pokušali da uporedimo naše rezultate sa rezultatima drugih autora, uvideli smo da se vrlo mali broj autora bavio LVI u odnosu na postignutu RM, a daleko veći broj je prikazivao rezultate LVI sumarno, za čitavu populaciju bolesnika operisanih zbog CRLM. Mao (Mao) i sar. su LVI izrazili slično nama, samo što su imali njenu daleko manju učestalost. U njihovoj studiji LVI je bila prisutna kod 29,8% bolesnika sa negativnom RM i kod 36,4% sa pozitivnom RM. Naši rezultati su, posmatrano u procentima, dvostruko veći. Međutim, bez obzira na postojanje različite

učestalosti LVI, ta razlika je bila podjednako zastupljena i u slučaju bolesnika sa pozitivnom, kao i onih sa negativnom RM, tako da su na kraju dobili rezultat koji je, možemo reći, sličan našem, a to je da ne postoji signifikantna razlika statusa LVI i postignute RM (303). Pandanabojana (Pandanaboyana) i sar. su u svom istraživanju, realizovanom na 1255 bolesnika, pratili korelaciju vaskularne invazije i postignute RM. Dobili su rezultat da je vaskularna invazija prisutna kod 16,1% bolesnika sa negativnom RM i 26,2% bolesnika sa pozitivnom RM, što predstavlja signifikantnu razliku. Tako da njihovi rezultati ukazuju na to da je veća prisutnost LVI zapravo prognostički parametar za postizanje pozitivne RM (68). Kada smo na kraju rezultate korelacije RM po proceni patologa i prisutne LVI uporedili sa rezultatima drugih autora, kao i sa našim rezultatima kada je RM procenjivao hirurg, dobili smo rezultate koji su vrlo slični, i takođe utvrdili njihovu sličnost sa rezultatima koje su objavili Mao (Mao) i sar., a to je da ne postoji signifikantna razlika između bolesnika sa prisutnom i odsutnom LVI u odnosu na postignutu RM.

#### **5.2.10 Perineuralna invazija**

Kada je u pitanju PNI, naši rezultati ukazuju da ne postoji signifikantna razlika između zastupljenosti PNI i postignute RM po proceni patologa. Kada je PNI bila odsutna, negativna RM je postignuta kod 61,5% bolesnika. Slična zastupljenost je postojala i u slučaju prisutne PNI, negativna RM je postignuta kod 58,8% bolesnika. Kada smo pokušali da uporedimo naše rezultate sa onima drugih autora, uspeali smo da pronađemo samo jedan rad u kome se prati korelacija PNI i postignute RM. Naime, samo su Mao (Mao) i sar. pratili ovu korelaciju. Međutim, njihovi rezultati su nešto drugačiji od naših. Kod njih je razlika u postignutoj RM kod bolesnika sa prisutnom i odsutnom PNI signifikantna, zapravo, prema njihovim rezultatima, prisutna PNI nosi veći rizik od postizanja pozitivne resekcione margine. U seriji od 286 bolesnika operisanih zbog CRLM, oni su kod 28,8% bolesnika sa negativnom RM imali prisutnu PNI. Kada je RM bila pozitivna, PNI je bila prisutna kod 42,0% bolesnika (303). Kada smo sa ovim rezultatima uporedili naše rezultate korelacije postignute RM po proceni hirurga i statusa PNI, utvrdili smo da su vrlo slični našim rezultatima kada je RM procenjivao patolog. Od ukupno 52 bolesnika kod kojih je PNI bila odsutna, RM kao negativnu hirurg je procenio kod 37 (71,2%), a kao pozitivnu kod 15 (28,8%) bolesnika. Kada su u pitanju bolesnici da prisutnom PNI, od ukupno njih 17, kod 11 (64,7%) je postignuta pozitivna RM, dok je kod preostalih šestoro (35,3%) RM procenjena kao

pozitivna. Na kraju možemo zaključiti da su u našem istraživanju rezultati korelacije RM i stanja PNI slični, bez obzira na to da li je RM procenjivao patolog ili hirurg, ali se razlikuju od rezultata drugih autora. Međutim, smatramo da je važno naglasiti činjenicu da smo rezultate o korelaciji RM i stanja PNI našli samo u radu jedne grupe autora. Da postoji veći broj radova sa ovim rezultatima, možda bismo pronašli i one koji bi bili slični našim, ili bismo uočili razlog postojanja evidentnih razlika.

### **5.2.11 Zahvaćenost regionalnih limfnih čvorova**

Prilikom analize broja uklonjenih i pregledanih limfnih čvorova pri operaciji primarnog tumora, došli smo do rezultata da je u slučaju procene RM CRLM od strane hirurga distribucija pregledanih i pozitivnih limfnih čvorova po postignutim RM potpuno simetrična. Ista je situacija i kada je RM CRLM procenjivao patolog. Ovakvim rezultatima potvrđena je činjenica da ne postoji razlika u broju ukupno uklonjenih i pozitivnih limfnih čvorova u odnosu na postignutu RM. Važno je napomenuti da smo kod svih bolesnika imali u proseku uklonjena tri limfna čvora više, od minimalno predloženih 12 (307). Na taj način smo pokazali da pratimo standarde u svetu, i da smo uspeali da pronađemo i uklonimo neophodan broj limfnih čvorova, kako bi njihova analiza bila validna. Kada smo broj pozitivnih limfnih čvorova svrstali u kategorije, u I kategoriju ubrojali smo bolesnike čiji se broj pozitivnih limfnih čvorova kretao u rasponu 0–5. U II kategoriji su bili bolesnici sa 5–10 pozitivnih limfnih čvorova, dok smo one sa brojem pozitivnih limfnih čvorova većim od 10 svrstali u III kategoriju. Kada je RM procenjivao patolog, gotovo 4/5 bolesnika imalo je broj pozitivnih limfnih čvorova 0–5, kako u grupi sa negativnom, tako i u grupi sa pozitivnom resekcijom marginom CRLM. Kada smo pratili broj pozitivnih limfnih čvorova u odnosu na RM CRLM koju je procenio hirurg, dobili smo nešto veću zastupljenost bolesnika sa 0–5 pozitivnih limfnih čvorova: kod onih sa pozitivnom resekcijom marginom 19 (90,5%), dok je u slučaju negativne RM zastupljenost ove grupe bolesnika bila nešto manja i iznosila je 32 od ukupno 44 bolesnika (73%). Međutim, zbirno gledano, nije postojala signifikantna razlika u broju pregledanih i pozitivnih limfnih čvorova, kako u situaciji kada je RM CRLM procenjivao patolog, tako ni u situaciji kada je to radio hirurg. Nismo, nažalost, pronašli radove u kojima su drugi autori prikazali svoje rezultate po ovom pitanju. Svi su se zadovoljili time da ovaj parametar prate samo na nivou svih bolesnika kojima je vršena resekcija CRLM, ne obazirući se na status resekcione margine.

### **5.2.12 Stepen hitnosti operacije primarnog tumora**

Analizom stepena hitnosti operacije primarnog tumora i njenom korelacijom sa postignutom RM po proceni patologa, dobili smo postojanje signifikantne razlike. Zapravo, naši rezultati ukazuju na to da je pozitivna RM postignuta znatno češće kada je operacija primarnog tumora izvedena kao urgentna. Hitne operacije na crevima najčešće su uzrokovane opstruktivnim smetnjama, a da bi tumor mogao napraviti smetnje u pasaži creva, on mora biti većih dimenzija. Naravno, ako razmišljamo na ovaj način, logično je da će tumor koji je više uznapredovao, odnosno tumor većeg T stadijuma, pre uzrokovati opstruktivne smetnje, te ranije dovesti do pojave CRLM (sinhrone metastaze). Svakako, ono što nam se sledeće nameće jeste da ćemo u ovakvim situacijama češće postići pozitivnu RM. Međutim, u ovom radu već smo se bavili nekim od ovih parametara. Dokazali smo da T stadijum primarnog tumora ne utiče značajno na vrstu postignute RM CRLM. To je potvrđeno i rezultatima drugih istraživača (67, 124, 144, 303). Takođe, dokazali smo i rezultatima drugih autora potvrdili da i vreme pojave CRLM ne utiče značajno na postignutu RM CRLM (120, 130, 140, 305). Na osnovu svega, nameće se kao logičan zaključak do kojeg smo došli prilikom praćenja korelacije RM po proceni hirurga i njenog odnosa sa stepenom hitnosti operacije primarnog tumora, a koja ukazuje na to da stepen hitnosti operacije primarnog tumora ne utiče značajno na vrstu postignute RM. Nedostatak se ogleda u tome što ne raspoložemo rezultatima drugih autora koje bismo uporedili sa našim.

### **5.2.13 Preoperativna imidžing dijagnostika**

Prilikom uporednog praćenja veličine najveće metastatske lezije, uočene preoperativnom MRI tehnikom, nismo dobili postojanje signifikantne razlike, niti u slučaju procene RM od strane patologa, niti hirurga. Zapravo, naši podaci ukazuju na to da se preoperativno procenjena veličina jetrenih metastaza kolorektalnog adenokarcinoma MRI tehnikom ne može koristiti kao prediktor pozitivne ili negativne RM pri njihovoj hirurškoj resekciji. Nažalost, ne postoje studije koje su se bavile MRI i postignutom RM, tako da nismo u mogućnosti da naše rezultate uporedimo sa rezultatima drugih autora. Ono što nas je zainteresovalo, a što je bilo moguće postići jeste upoređivanje veličine lezija naših bolesnika određenih MRI sa rezultatima drugih autora. Langella (Langella) i sar. dobili su rezultat od  $24,0 \pm 22,05$  mm (308). S obzirom na to, u grupi bolesnika sa negativnom RM po proceni hirurga imali smo prosečnu veličinu najveće lezije od  $34,9 \pm 21,5$

mm, a po proceni patologa  $32,4 \pm 19,9$  mm. Situacija nije ništa bolja ni kada su u pitanju bolesnici sa pozitivnom resekcionom marginom. Kada je RM procenjivao hirurg, prosečna veličina najveće metastatske lezije bila je  $28,5 \pm 14,8$  mm, dok je u slučaju procene RM od strane patologa taj rezultat iznosio  $34,2 \pm 20,4$  mm. Možemo samo zaključiti da u budućnosti treba težiti ka što ranijem otkrivanju CRLM. Samim tim će i naši rezultati biti komparabilni sa rezultatima drugih istraživača.

#### **5.2.14 Hirurgija jetrenih metastaza**

Hiruršku resekciju CRLM smo kod 68 (98,5%) bolesnika izveli otvorenim pristupom, dok je samo jedan (1,5%) bolesnik operisan laparoskopski. Kod laparoskopski operisanog bolesnika hirurg i patolog su se složili da se radi o negativnoj resekcionoj margini. Kada su u pitanju bolesnici operisani otvorenim pristupom, odnos postignute negativne i pozitivne RM po proceni patologa bio je 41 : 27 (60,29% : 39,71%), a kada je to radio hirurg, rezultat je iznosio 47 : 21 (69,12% : 30,88%). Iako se hirurška tehnika s vremenom usavršavala, tako da se, zapravo, umesto otvorenog hirurškog pristupa sve više koriste metode minimalno invazivne hirurgije, u prvo vreme laparoskopska tehnika, a potom i robot-asistirane operacije, na polju hirurgije CRLM ipak je najviše autora objavilo rezultate resekcije metastatskih lezija otvorenim pristupom (60, 68, 140). Zanimljivi su rezultati koje su još 2014. godine objavili Postriganova (Postriganova) i sar., kada su CRLM uklanjali laparoskopskim pristupom i dobili onkološke rezultate identične onima kada je operacija izvođena otvorenim pristupom. Oni su čak naveli i dodatne prednosti, koje se pre svega odnose na primenu elektrokoagulacije. U ovom radu autori tvrde da se primenom elektrokoagulacije zapravo nekrotizira jedan dio jetrenog parenhima i na taj način zamaskira širina RM. Ovaj svoj stav potkrepljuju činjenicom da su bolesnici sa pozitivnom resekcionom marginom imali slične, gotovo identične onkološke rezultate kao i bolesnici sa negativnom resekcionom marginom. Ova grupa autora zastupa stajalište da je primenom elektrokoagulacije prvobitno postignuta negativna resekciona margina izgledala kao pozitivna (120). Okuno (Okuno) i sar. objavili su 2018. rad u kome porede operativne i kratkoročne onkološke ishode otvorenog i laparoskopskog pristupa CRLM. Zaključili su da su CRLM smeštene u posterosuperiornom delu jetre teško pristupačne laparoskopskoj tehnici i da u ovoj situaciji treba jasno definisati indikacije za laparoskopski pristup. Prema njihovom mišljenju, CRLM koje su smeštene u ovom delu jetre,



ukoliko su manje od 30 mm u promeru i ukoliko su smeštene površno i dovoljno udaljene od velikih krvnih sudova, mogu bez problema biti resecirane laparoskopskom tehnikom (309). Zanimljive su preporuke Tabata (Tabath) i sar. koji za CRLM smeštene u sedmom i osmom jetrenom segmentu predlažu plasiranje zelene hirurške rukavice kroz koju se odvija perfuzija fiziološkim rastvorom, iza desnog jetrenog režnja nakon odvajanja triangularnog i koronarnog ligamenta, u svrhu lakše parenhimske transekcije kao i kontrole intraoperativnog krvarenja u dubini jetrenog parenhima. Ovu tehniku predlažu kako kod laparoskopskih, tako i kod robot--asistiranih operacija (310). Martines-Sesilija (Martinez-Cecilia) i sar. takođe su poredili rezultate otvorenog i laparoskopskog pristupa CRLM. Njihov stav je da RM manja od 1mm ne utiče na ukupno preživljavanje nakon laparoskopske operacije, kao što to biva kod otvorenog pristupa, ali oba pristupa jednako utiču na preživljavanje bez bolesti. Moramo istaći još jedan njihov zaključak, a to je da širina RM veća od 1mm ne poboljšava onkološke rezultate, niti otvorenim, niti laparoskopskim operativnim pristupom (211).

#### **5.2.15 Kompletnost resekcije CRLM**

Prilikom analize kompletnosti uklonjenih metastatskih lezija, u slučaju kada je RM procenjivao hirurg, dobili smo rezultat koji govori da je kompletna resekcija ostvarena kod svih 48 bolesnika sa RM–, dok se kod petoro od 21 (23,8%) bolesnika sa RM+ radilo o nekompletnoj resekciji. Utvrđena je značajna povezanost između postignute RM i kompletnosti uklonjene metastatske lezije. Kada je RM procenjivao patolog, nijedan bolesnik sa RM– nije imao nekompletnu resekciju, dok je kod petoro od 27 (18,5%) bolesnika sa RM+ izvršena nekompletna resekcija. I u ovom slučaju je utvrđena značajna povezanost između statusa resekcione margine i kompletnosti uklonjene metastatske lezije. Dobijene rezultate nismo mogli porediti sa rezultatima drugih autora, jer niko svoje rezultate nije kategorisao u odnosu na RM. Uglavnom su to činili u odnosu na kompletnu populaciju bolesnika. Sve to onemogućilo nas je u proceni uspešnosti našeg rada u odnosu na druge autore.

#### **5.2.16 Dijametar najveće metastaze**

Prilikom analize dijametra, najveće metastaze merene prilikom patološke obrade preparata i njegovog odnosa sa postignutom resekcionom marginom, dobili smo rezultat koji svedoči da ne

postoji signifikantna razlika između dijametra najveće metastaze merenog na patološkom preparatu i RM koju je procenio hirurg. Identičan je rezultat i kada je poređen dijametar najveće metastaze meren na patologiji sa RM koju je procenio patolog – nema signifikantne razlike. Međutim, interesantno je što smo u oba slučaja dobili da je prosečan dijametar najveće lezija kod negativne RM nesignifikantno veći nego u slučaju kada je postignuta pozitivna RM. Kada smo pratili medijanu, onda smo i u slučaju kada je RM procenjivao hirurg, i kada je to radio patolog dobili, doduše nesignifikantnu, razliku, ali ipak razliku koja ide u korist pozitivne RM, odnosno dimenzije najvećih lezija su nešto veće u slučaju pozitivne RM, od onih kod kojih je postignuta RM negativna. Prosečan dijametar najveće metastaze kod negativne RM, po proceni hirurga, iznosi  $32,5 \pm 30,3$  mm, dok je kod pozitivne RM  $28,8 \pm 7,5$  mm. Kada je RM procenjivao patolog, prosečan dijametar najveće metastaze kod negativne RM je  $32,1 \pm 31,9$ , dok je kod pozitivne RM ta vrednost iznosila  $30,1 \pm 17,1$ . Jasno je da se kod naših bolesnika prosečan dijametar najveće metastaze kreće oko 30,0 mm. U svetu je dosta autora dijametar najveće metastaze podelilo u dve kategorije: do 5 cm i preko 5 cm. U ovim istraživanjima se promer najveće metastaze, kako u slučaju pozitivne, tako i u slučaju negativne RM, kod 65,0–75,0% bolesnika uglavnom nalazio u grupi do 5 cm (68, 73, 195, 306). Ačufi (Acciuffi) je sa sar. sačinio nešto drugačiju kategorizaciju, pa su u njihovom radu najveće CRLM podeljene na one do 3 cm i preko 3 cm, i ovde je distribucija nešto drugačija, tako da je kod negativne RM u 60,6% slučajeva najveća metastaza bila u proseku veća od 30 mm, dok ih je 39,4% manje od 30 mm (141). Kada je u pitanju prosečan dijametar najveće metastaze izražen u milimetrima, zanimljivo je da su rezultati različitih autora međusobno znatno drugačiji. Tako su Tsim (Tsim) i sar. dobili rezultat koji ne ukazuje na postojanje signifikantne razlike u dijametrima najvećih metastaza za bolesnike sa pozitivnom i negativnom RM – 47,5 : 31 mm (130). Nasuprot ovim rezultatima je ono što su objavili Loran (Laurent) i sar., koji su u svom istraživanju dobili rezultat 50 : 35 mm za bolesnike sa pozitivnom i negativnom RM, te dokazali postojanje značajne razlike u promeru najveće metastaze u odnosu na RM (304). Postriganova (Postriganova) i sar. pratili su odnos dijametra najveće metastaze i postignute RM nešto detaljnije, pošto su RM podelili u četiri kategorije: manje od 1 mm, 1–3 mm, 3–10 mm i 10 i više mm. Dobili su rezultat koji ukazuje da je dijametar najveće metastaze od 25 mm identičan za prve tri grupe bolesnika i da samo bolesnici sa RM od 10 mm i više imaju prosečan dijametar najveće metastaze od 34 mm. Međutim, analizirano po kategorijama širine RM, to ipak nije značajna razlika (120). Zanimljivo je i da je u istraživanjima Margonisa (Margonis) i sar., kada su

bolesnici podeljeni u tri kategorije: negativnu, pozitivnu RM i RM koja je iz pozitivne doresecirana u negativnu (30: 30: 25 mm), razlika prosečnog dijametra najveće metastaze nesignifikantna (139). Hosokava (Hosokawa) sa sar. pratio je odnos veličine najveće metastatske lezije kod bolesnika sa pozitivnom resekcijom marginom, i konačnog efekta lečenja. Nije dobio postojanje signifikantne razlike u veličini najveće metastatske lezije kod bolesnika kod kojih je postignut kurativni efekat u odnosu na one kod kojih to nije bio slučaj (67). Na kraju, valja spomenuti rezultate koje su postigli Tanaka (Tanaka) i sar., koji su pratili odnos veličine najveće metastatske lezije po RM, a u dvema grupama bolesnika. Prvu grupu su predstavljali bolesnici sa primarno resektabilnim lezijama, a drugu bolesnici sa marginalno resektabilnim ili nereseptabilnim lezijama. Dobili su rezultat koji ne ukazuje na postojanje signifikantne razlike dijametra najveće metastaze između bolesnika sa pozitivnom i negativnom RM kod primarno resektabilnih CRLM, dok je razlika u veličini najveće metastatske lezije bila signifikantna između bolesnika sa negativnom i pozitivnom RM, a čije su CRLM bile marginalno resektabilne ili primarno nereseptabilne (143).

#### **5.2.17 KRAS status**

Kada je u pitanju KRAS status, u našoj seriji od 69 bolesnika imali smo svega 22 (31,9%) bolesnika sa poznatim KRAS statusom. Praktično, samo kod jedne trećine bolesnika određen je KRAS status, a predlog da se uradi KRAS status davan je samo u onim slučajevima u kojima je postojao klinički interes, odnosno u slučaju potrebe za primenom konverzije terapije. Dobili smo identične rezultate u pogledu procenjene RM i učestalosti određenog tipa KRAS statusa. Od ukupno 10 bolesnika sa negativnom RM, sedmero (70,0%) je sa KRAS „wild” tipom, dok je mutirani KRAS identifikovan kod troje (30,0%). Kada je u pitanju resekcija CRLM sa postignutom pozitivnom RM, što je bio slučaj kod 12 bolesnika, njih petoro (41,7%) je sa „wild” tipom, a preostalih sedmero (58,3%) imalo je mutirani KRAS. Posmatrano u apsolutnim brojevima, postoji razlika koja ukazuje da je KRAS mutirani tip češći u slučaju pozitivne RM, međutim, to nije razlika koja se može smatrati statistički signifikantnom iako klinički može biti značajna. Verovatno je da bi na većem uzorku bolesnika postala i statistički signifikantna. Detaljnijim izučavanjem KRAS statusa i postignute RM CRLM prilikom njihove resekcije opsežnije su se bavili Mao (Mao) i Brudvik (Brudvik) sa sar., dobivši potpuno drugačije rezultate. Brudvik i sar. su na seriji od 633 bolesnika sa reseciranim CRLM i poznatim KRAS statusom dobili rezultat koji ukazuje na

postojanje značajne razlike između KRAS statusa i postignute RM, zapravo, pozitivna RM je znatno češća kod bolesnika sa KRAS mutiranim tipom (146). Sa druge strane, Mao i sar. istraživali su odnos KRAS statusa i postignute RM kod 286 bolesnika kod kojih je urađena resekcija jetre zbog prisutne CRLM. Praćenjem zastupljenosti KRAS mutiranog statusa, došli su do rezultata sličnog našem; razlika postoji ali nije statistički signifikantna (303).

### **5.2.18 Hemioterapija**

Kada govorimo o primenjenoj hemioterapiji, moramo naglasiti da je za nas posebno značajan efekat neoadjuvantne HT, samostalno primenjene ili u kombinaciji sa adjuvantnom kao perioperativna HT. Videli smo, iz ranije izloženog, da je u vreme kada se nije primenjivala neoadjuvantna HT prognoza bolesnika sa CRLM bila lošija, zato što se samo operacijom može postići kurativni efekat, a primarno resektabilnih CRLM je samo oko 20,0–30,0% (92, 311). Danas, u eri primene neoadjuvantne HT, situacija se promenila. Nakon adekvatnog terapijskog odgovora na primenjenu HT, mnoge primarno nereseptabilne CRLM postaju resektabilne, a bolesnici dobijaju šansu da budu kompletno izlečeni. Obično se kao neoadjuvantna hemioterapija daju folna kiselina, fluorouracil i irinotekan (*Folfiri* protokol), folna kiselina, fluorouracil i oksaliplatin (*Folfoks* protokol) / kapecitabin i oksaliplatin (*Kseloks (Xelox)* protokol), ili folna kiselina i fluorouracil (LF protokol) sa i bez ciljanih agenasa (bevacizumab ili cetuksimab). Četiri do šest sedmica nakon poslednje primljene hemioterapije izvodi se hirurška resekcija CRLM (280). Uloga adjuvantne HT jeste da smanji pojavu recidiva, dok neoadjuvantna HT ima za cilj da dovede do smanjenja dimenzija granično resektabilnih ili primarno nereseptabilnih CRLM, do te mere da se resekcija može izvesti bezbedno. Međutim, primena neoadjuvantne HT ima još nekih prednosti, a to je da procenom terapijskog odgovora na primenjenu hemioterapijsko sredstvo, koja će pomoći u prepoznavanju onih bolesnika koji će imati koristi od resekcije jetre i postoperativno primenjene adjuvantne HT, za razliku od onih sa agresivnom biologijom tumora kod kojih dalji tretman možda neće biti od pomoći (311).

Kada su u pitanju naši rezultati, mi smo bolesnike, u odnosu na vreme kada su primali HT, podelili u tri grupe: preoperativna, perioperativna i postoperativna HT. Kod bolesnika koji su HT primali samo preoperativno nismo dobili značajne razlike u broju ciklusa primenjene HT i postignute RM, bilo da je RM procenjivao hirurrg ili patolog. Kada je preoperativnoj HT dodavana biološka

terapija, dobili smo rezultat koji ukazuje na postojanje značajne razlike između broja ciklusa primenjene HT i postignute resekcione margine po proceni hirurga, odnosno naš rezultat je ukazivao na to da je pozitivna RM znatno češće postignuta kod bolesnika kod kojih je primenjena biološka terapija zajedno sa HT. Međutim, kada je RM procenjivao patolog, te značajne razlike nije bilo. Kada smo kod perioperativne HT analizirali odnos broja ciklusa primenjene HT i postignute RM, nismo dobili postojanje značajne razlike, ni u slučaju kada je RM procenjivao hirurg, niti u slučaju kada je to radio patolog. Slične rezultate smo dobili i prilikom analize broja ciklusa primenjene HT sa i bez bioloških agenasa u odnosu na RM po proceni hirurga i patologa. Kada smo pokušali naše rezultate da uporedimo sa rezultatima drugih autora, morali smo pre svega da se prilagodimo, pa smo izračunali koliki je procenat bolesnika iz našeg istraživanja primao preoperativnu HT. Dobili smo rezultat da je u situaciji kada je RM procenjivao hirurg odnos bolesnika sa negativnom i pozitivnom RM koji su primali preoperativnu HT bio 68,8 : 90,5%, a kada je RM procenjivao patolog taj odnos je iznosio 69,0 : 85,2 odsto. U oba slučaja, bolesnici sa pozitivnom RM češće su primali preoperativnu HT. Kod drugih autora je ta razlika uglavnom nesigifikantna: Mao (Mao) i sar.: 63,1% : 69,3% (303); Loran (Laurent) i sar.: 85,0% : 95,0% (304); Truan (Truant) i sar.: 62,1% : 72,9% (154). U istraživanju Brudvika (Brudvik) i sar., kod bolesnika koji su primali preoperativnu HT, kod svega 7,5% postignuta je pozitivna RM, dok je kod svih ostalih postignuta negativna RM. Slična je srazmera i kada su u pitanju bolesnici koji nisu primali preoperativnu HT: kod njih 8,0% postignuta je pozitivna RM, dok je kod preostalih 92,0% postignuta negativna RM. U ovom istraživanju analizirani su bolesnici sa poznatim KRAS statusom (146). Muratore (Muratore) i Are (Are) sa sar. su 2008. i 2010. godine u radovima prikazali nešto manju učestalost primene preoperativne HT, 30,0–37,0% kod Area i sar. (73) i 34,2–45,5% kod Muratorea i sar. (306), ali nisu dokazali postojanje značajne razlike u odnosu na postignutu RM. Oni su nešto detaljnije pratili RM, tako da su imali bolesnike sa RM < 1 mm, 1–10 mm i > 10 mm. Na kraju, možemo zaključiti da se s vremenom povećava broj bolesnika koji primaju preoperativnu HT, čime se zapravo dokazuje pozitivan učinak HT koja mnoge primarno neresektabilne lezije prevodi u resektabilne, i na taj način značajno popravlja njihovu prognozu. Naši rezultati se od ostalih objavljenih u svetu razlikuju po tome što su u našem istraživanju bolesnici sa postignutom pozitivnom RM češće primali neoadjuvantnu HT. Razlog tome može biti i kasno otkrivanje bolesti, kada je ona praktično bila primarno neoperabilna, ali je uz pomoć HT postala operabilna, i zbog toga smo verovatno češće postizali pozitivnu RM.

Kada je u pitanju broj ciklusa primenjene preoperativne HT i njenog odnosa sa postignutom RM, možemo reći da nismo dobili postojanje značajne razlike. U situaciji kada je RM procenjivao hirurg, prosečan broj ciklusa primenjene HT za bolesnike sa negativnom RM iznosio je  $6,63 \pm 2,81$ , dok je kod bolesnika sa pozitivnom RM to bilo  $7,25 \pm 2,98$ . Kada je RM procenjivao patolog, nešto veći broj ciklusa primenjen je kod bolesnika sa negativnom RM –  $7,14 \pm 2,77$ , dok je u slučaju pozitivne RM prosečan broj ciklusa primenjene HT iznosio  $6,52 \pm 6,52$ . Kada pogledamo rezultate drugih autora, vidimo da je Truan (Truant) sa sar. dobio rezultat koji ukazuje da je kod bolesnika sa pozitivnom RM broj ciklusa primenjene HT signifikantno veći i iznosi 10,8, dok je kod bolesnika sa negativnom RM prosečan broj ciklusa 8,5 (154). Mao (Mao) i sar. pratili su koliko bolesnika je primilo osam i više ciklusa HT. Njihovi rezultati ukazuju na to da ne postoji signifikantna razlika u broju bolesnika koji su primili osam i više ciklusa neoadjuvantne HT u odnosu na postignutu RM (16,0% za negativnu RM i 13,1% za pozitivnu RM) (303). Što se tiče primene biološke terapije, od ukupno 52 bolesnika koji su primali neoadjuvantnu HT, njih 20 (38,5%) je uz HT primalo i biološku terapiju. Od ovih 20 bolesnika, po proceni hirurga, odnos negativne i pozitivne RM bio je 10 : 10 bolesnika (odnosno 50,0% : 50,0%). Kada je RM procenjivao patolog, taj odnos je bio 11 : 9 bolesnika (odnosno 55,0% : 45,0%). Broj ciklusa primenjene HT + biološka terapija nije se značajno razlikovao po RM, bilo da ju je procenjivao hirurg, bilo patolog. U slučaju procene RM od strane hirurga, broj ciklusa primenjene HT + biološka terapija za negativnu RM iznosio je  $9,2 \pm 1,93$ , dok je za pozitivnu RM iznosio  $9,1 \pm 2,28$ . Kada je RM procenjivao patolog, prosečan broj ciklusa HT + biološka terapija iznosio je  $9,3 \pm 2,01$  za negativnu RM i  $8,8 \pm 2,20$  za pozitivnu RM. Kada smo broj ciklusa primenjene HT želeli da uporedimo sa rezultatima drugih autora, videli smo da je svaki autor na drugačiji način predstavljao dobijene rezultate, tako da nismo mogli da sprovedemo precizno poređenje. Jedino je Truan (Truant) sa sar. jasno odredio broj ciklusa primenjene neoadjuvantne HT, i postigao signifikantnu razliku u odnosu na RM. U njihovom istraživanju, broj ciklusa primenjene HT signifikantno je veći kod bolesnika sa pozitivnom RM (154). Mao (Mao) i sar. istraživali su koliko je bolesnika primilo osam i više ciklusa neoadjuvantne HT u odnosu na postignutu RM i dobili rezultat od 16,0% za negativnu RM i 13,1% za pozitivnu RM, što ne predstavlja značajnu razliku (303). Na kraju, možemo reći da se naši rezultati ne razlikuju suštinski od rezultata drugih autora. Takođe, kao najvažnije, možemo istaći da je primena preoperativne HT značajno promenila

prognozu bolesnika sa CRLM koje su u vreme dijagnostikovanja procenjene kao neresektabilne ili marginalno resektabilne.

### **5.2.19 Vreme od dijagnostikovanja primarnog tumora do dijagnostikovanja jetrenih metastaza**

Sledeći parametar koji smo pratili u prognostičkom smislu jeste interval od vremena postavljanja dijagnoze primarnog tumora do vremena postavljanja dijagnoze CRLM u odnosu na postignutu RM. Naravno, u odnosu na vreme pojave, CRLM smo, kao što smo već rekli, podelili u dve velike grupe – na sinhronne i metahrone. Kod sinhronih CRLM ovaj interval je 0, dok kod metahronih CRLM iznosi određeni broj meseci. Kada smo uporedili dobijene vremenske intervale nismo utvrdili postojanje signifikantne razlike u slučaju kada je RM procenjivao hirurg. Sa druge strane, kada je RM procenjivao patolog, ustanovili smo postojanje signifikantne razlike, odnosno: u slučaju negativne RM ovaj interval signifikantno je duži u odnosu na bolesnike kod kojih je postignuta pozitivna RM. Nismo imali mogućnosti da ove rezultate uporedimo sa rezultatima drugih autora, jer se za sada ovakvim istraživanjem niko nije bavio.

### **5.2.20 Vreme od dijagnostikovanja do operacije jetrenih metastaza**

Drugi vremenski interval koji smo pratili jeste interval od dijagnostikovanja do operativnog lečenja CRLM. Poredili smo ovo vreme u odnosu na postignutu RM po proceni hirurga i patologa. Kada je RM procenjivao hirurg, dobijeni rezultat nam je ukazivao da je razlika granično signifikantna, odnosno da je vreme između dijagnostikovanja i operacije CRLM granično duže kod bolesnika sa negativnom RM, odnosno granično kraće kod bolesnika sa pozitivnom RM. Kada je RM procenjivao patolog, nismo dobili postojanje signifikantne razlike u vremenu od postavljanja dijagnoze do operacije CRLM u odnosu na postignutu RM. Ni ovaj rezultat nismo mogli da uporedimo sa rezultatima drugih autora, jer niko u ranijem periodu nije analizirao odnos ovog vremenskog intervala i postignute RM. Na osnovu naših rezultata zaključili smo da, što je interval od dijagnostikovanja do operacije CRLM duži, to je veća verovatnoća da će hirurg RM proceniti kao negativnu. Koliko je to u vezi sa samom biologijom tumora, ostaje da istražimo u narednom periodu.

### **5.2.21 Vreme od operacije primarnog tumora do operacije jetrenih metastaza**

Treći vremenski interval koji smo analizirali zapravo je razmak između dve operacije, operacije primarnog tumora i operacije CRLM. Ovde su postojale tri mogućnosti: da obe operacije budu izvedene u istom aktu, i to je zapravo nešto sa čime se možemo susresti kod sinhronih tumora. Međutim, postoji i druga mogućnost: da se prvo izvede operacija na jetri, a tek kasnije na crevima, i to je takozvani obrnuti pristup – takođe primenjiv kod sinhronih CRLM. Kod metahronih CRLM obično se prvo izvodi operacija na crevima, a nakon određenog vremenskog intervala i operacija na jetri. Koliki će ovaj vremenski interval biti, zavisi od vremena tokom kojem se pojavila CRLM, odnosno vremena tokom kojeg je dijagnostikovana i procenjena resektabilnom. Ovaj interval može biti dosta različit i često je u sprezi sa samom biologijom tumora. Možemo imati bolesnike kojima su metastaze dijagnostikovane u kratkom vremenskom intervalu nakon operacije primarnog tumora, ali mogu biti primarno neresektabilne, te je potrebno sprovesti neoadjuvantnu terapiju i na taj način produžiti ovaj vremenski interval. Sa druge strane, kod manjih metastatskih lezija moguće je odmah nakon njihovog dijagnostikovanja pristupiti hirurškom lečenju, jer su lezije procenjene kao primarno resektabilne. Međutim, ako je bolesnik tokom dugog vremenskog perioda bio bez tragova bolesti, a zatim se nakon nekoliko godina pojavila CRLM i uz to manjih dimenzija tako da je primarno resektabilna, ovaj interval će biti duži. Kada smo analizirali ovaj parametar u odnosu na RM, dobili smo rezultat da je razlika u dužini perioda između dveju operacija u situaciji kada je RM procenjivao hirurg nesigifikantna, dok je u situaciji kada je to obavio patolog razlika sigifikantna. Nismo pronašli radove drugih autora sa kojima bismo mogli da uporedimo dobijene rezultate.

### **5.2.22 Relaps bolesti**

Nakon resekcije jetre zbog CRLM, bolesnicima se uglavnom preporučuje postoperativna adjuvantna hemioterapija, izuzev u slučaju lošeg fizičkog stanja bolesnika ili situacije kada bolesnik odbija primenu ove terapije. Glavni problem zbog kojeg se predlaže primena postoperativne adjuvantne hemioterapije jeste prevencija relapsa bolesti na jetri. Prema dosadašnjim podacima iz literature, kod 50–75% bolesnika nakon kurativne resekcije CRLM dolazi do pojave relapsa bolesti u periodu do dve godine (312). Kao jedan od faktora rizika za pojavu relapsa bolesti navodi se postizanje neadekvatne, odnosno pozitivne RM ili promašene,



odnosno nedetektovane lezije prilikom prve resekcije CRLM kod bolesnika, kao i prirodnog napredovanja mikrometastatske bolesti iz primarnog tumora (312). Dvadeset do trideset procenata bolesnika kod kojih je došlo do ponavljanja bolesti nakon inicijalne resekcije jetre imaće metastatsku bolest pogodnu za ponovljenu hepatektomiju sa identičnim inkluzionim kriterijumima (313). Strategija lečenja ponovljenih CRLM ista je kao i strategija lečenja CRLM koje su se pojavile prvi put nakon operacije CRC-a. Kurativna resekcija metastatskih lezija je metoda izbora u lečenju ponovljene pojave CRLM (312).

Kada su naši rezultati u pitanju, moramo pre svega naglasiti da smo na raspolaganju imali relativno kratak period praćenja bolesnika, jer naša kompletna studija traje 21 mesec, tako da smo za one bolesnike koje smo među prvima operisali praktično imali period praćenja od oko 20 meseci, dok su oni poslednji uključeni u istraživanje bili praćeni svega nekoliko dana. U ovakvoj grupi bolesnika pratili smo učestalost pojave relapsa bolesti u odnosu na postignutu RM po proceni hirurga i patologa. Kada je resekcionu marginu procenjivao hirurg, ustanovljeno je postojanje značajne povezanosti između postignute RM i pojave relapsa bolesti, odnosno relaps bolesti se značajno češće pojavljuje kod bolesnika sa pozitivnom RM. Identičan rezultat smo dobili i kada je RM procenjivao patolog. Ovim rezultatima zapravo je dokazano da postignuta RM jeste faktor rizika za pojavu relapsa bolesti, i da iz tog razloga uvek treba težiti postizanju negativne RM. U svetu, sličnim istraživanjima bavili su se Angelsen (Angelsen) i Postriganova (Postriganova) sa saradnicima. Angelsen i sar. istraživali su stopu pojave relapsa CRLM u zavisnosti od širine RM. Tako su sve bolesnike podelili u četiri kategorije: one sa  $RM < 1$ , 1–4, 5–9, i 10 i više mm. Nisu dobili postojanje signifikantne razlike u pojavi relapsa bolesti. Period praćenja bolesnika u ovom istraživanju iznosio je 12 godina (207). Slične rezultate ostvarili su i Postriganova i sar., koji su takođe pratili stopu pojave relapsa bolesti u odnosu na širinu RM, ali posle resekcije CRLM laparoskopskim pristupom. U ovom istraživanju bolesnici su u odnosu na širinu RM podeljeni takođe u četiri grupe:  $RM < 1$ , 1–3, 3–10 i  $> 10$  mm. Nisu zabeležili postojanje signifikantne razlike u stopi relapsa bolesti u odnosu na širinu RM. Prosečan period praćenja bolesnika u ovom istraživanju je 21 mesec (120). S obzirom na to da su u okviru oba ova istraživanja periodi praćenja bolesnika duži od našeg perioda praćenja, ostaje nam da bolesnike pratimo duži vremenski period i da rezultate koje tada dobijemo uporedimo sa rezultatima drugih autora.

### **5.2.23 Trenutno zdravstveno stanje bolesnika**

Kada je u pitanju trenutno zdravstveno stanje bolesnika obuhvaćenih istraživanjem, ocenjivali smo ga na kraju perioda u kome smo bolesnike pratili. Trenutno zdravstveno stanje ocenjivali smo na sledeći način: bolesnik koji trenutno nema evidentnu bolest; bolesnik koji ima evidentnu bolest; i bolesnik koji je u periodu praćenja umro. Kada smo ocenjeno trenutno zdravstveno stanje uporedili sa postignutom resekcionom marginom, utvrdili smo da ne postoji signifikantna razlika između trenutnog zdravstvenog stanja bolesnika u odnosu na postignutu RM po proceni hirurga, dok smo u situaciji kada je RM procenjivao patolog dobili postojanje signifikantne razlike, koja je bila najveća u grupi bolesnika koji su bili bez znakova bolesti. U stvari, imali smo značajno više bolesnika bez tragova bolesti u grupi kod koje je postignuta negativna RM, odnosno signifikantno manje bolesnika bez tragova bolesti u grupi sa pozitivnom RM. Jedini rad u literaturi čije smo rezultate mogli uporediti sa našim jeste rad Truana (Truant) i sar. čiji rezultati govore da ne postoji signifikantna razlika između bolesnika sa postignutom pozitivnom i negativnom RM, a koji su bez tragova bolesti. Njihovi rezultati, izraženi u procentima, pokazuju da je 47,2% svih bolesnika sa postignutom negativnom RM bez tragova bolesti, dok je taj procenta kod bolesnika sa pozitivnom RM 35,6% (154). Kod nas je taj odnos bio 35,4% : 20,0%, kada je RM procenjivao hirurg i 40,5% : 19,2% kada je procenu obavio patolog. Ostali istraživači u svetu nisu se bavili ovim parametrima u odnosu na postignutu RM, te naše rezultate nismo bili u mogućnosti objektivno da procenimo.

### **5.2.24 Preživljavanje bez bolesti nakon resekcije CRLM**

Na kraju sledi i poslednji parametar koji smo analizirali, a to je preživljavanje bez bolesti. Prema našim rezultatima, preživljavanje bez bolesti onih bolesnika sa postignutom negativnom RM signifikantno je duže nego kod bolesnika sa pozitivnom RM, kako u situaciji kada je RM procenjivao hirurg, tako i u situaciji kada je procenu vršio patolog. Kada smo računali period bez bolesti kod bolesnika kada je RM procenjivao hirurg, dobili smo odnos 6,5 : 5,5 meseci za negativnu i pozitivnu RM. Kada je RM procenjivao patolog, rezultat je iznosio 6,7 : 5,0 meseci. Razmatrajući radove drugih autora, uvideli smo da su njihovi rezultati prilično raznorodni. Jedna grupa autora tvrdi da ne postoji signifikantna razlika u DFS-u u odnosu na postignutu RM (124, 143, 219, 304, 306). Međutim, druga grupa autora dobila je potpuno drugačije rezultate, koji su slični našim i koji potvrđuju postojanje signifikantne razlike u DFS-u u odnosu na postignutu RM.

Tako su Velš (Welsh) i sar. dobili signifikantnu razliku u stopi petogodišnjeg DFS-a za bolesnike sa negativnom RM i ona je iznosila 39,7%, dok je u slučaju pozitivne RM bila 17,8% (305). Montalti (Montalti) i sar. su prilikom analize rezultata za bolesnike sa CRLM, operisane laparoskopskim pristupom, takođe dobili statistički značajno različite stope DFS-a u odnosu na postignutu RM (74). Do zaključka da postoji značajna razlika u stopi DFS-a u odnosu na postignutu RM došli su i Takamoto (Takamoto) i sar. (147). Pandanabojana (Pandanaboyana) i sar. su na uzorku od 991 bolesnika dobili prosečan DFS od 1,52 godine za bolesnike sa negativnom i 1,04 godine za bolesnike sa pozitivnom RM, što takođe predstavlja signifikantnu razliku (70). Još veću razliku u prosečnom trajanju DFS intervala za bolesnike sa pozitivnom i negativnom RM postigli su Tsim (Tsim) i sar. Kod njih je prosečan DFS interval za bolesnike sa negativnom RM 18,1 mesec, dok su bolesnici sa pozitivnom RM bez bolesti u proseku živeli samo 2,8 meseci (130). Kada sagledamo sve izneseno, uviđamo da postoje radovi saglasni sa našim rezultatima, ali i oni koji to nisu. Ono što bismo takođe istakli jeste činjenica da su periodi bez bolesti u našem istraživanju znatno kraći od rezultata koje su objavili drugi autori. Razlog tome je kratak period praćenja bolesnika. Jedino što nam preostaje jeste da i dalje nastavimo da pratimo naše bolesnike, i da nakon izvesnog, dužeg vremenskog intervala ustanovimo da li rezultati ostaju nepromenjeni ili se pak menjaju.

#### **5.2.25 Komparacija intraoperativne procene statusa RM jetrenih metastaza kolorektalnog adenokarcinoma u odnosu na patohistološki nalaz**

Ovim radom želeli smo da utvrdimo koliki je stepen slaganja hirurga i patologa u proceni RM, s obzirom na to da je stanje RM bitan prognostički faktor za bolesnike sa CRLM, a hirurg je direktni akter njenog postizanja. RM procenjenu od strane patologa koristili smo kao „zlatni standard”. S obzirom na to da su bolesnici sa pozitivnom RM grupacija koja ima štete od postignute RM, odlučili smo da stepen slaganja hirurga i patologa u proceni RM primenimo na ovoj grupaciji bolesnika.

Od ukupno 154 resekata jetre koje smo analizirali, kod 30 (19,5%) hirurzi su procenili da je RM+. Patolog je to ocenio kod većeg broja resekata, tako da je u slučaju procene RM+ od strane patologa kod 43 (27,9%) resekata jetre registrovana RM+.

Istinski pozitivnih RM+, po proceni hirurga, bilo je 24 (15,6%), dok je lažno pozitivni nalaz registrovan kod šest (3,9%) resekata jetre.

Kada je u pitanju RM–, istinski negativna RM postignuta je na 105 (68,2%) resekata jetre, dok je lažno negativnih RM bilo na 19 (12,3%) resekata. Na osnovu ovih rezultata utvrdili smo da je senzitivnost procene RM+ 55,8% (24/43), dok je specifičnost daleko veća i iznosi 94,6% (105/111). Pozitivna prediktivna vrednost je 80,0% i predstavlja odnos RM+ koje je procenio hirurg, a potvrdio patolog i broja RM+ koji je procenio hirurg. Negativna prediktivna vrednost je 84,7% i predstavlja odnos RM– koje je procenio hirurg, a potvrdio patolog i ukupnog broja RM– koje je ocenio hirurg. Ukupan broj tačnih procena iznosio je 129 (24 za RM+ i 105 za RM–). Na osnovu toga dobili smo ukupnu tačnost u proceni RM od 83,8% [(105+24)/154]. Utvrđeni stepen slaganja *kappa* testom, a prema Koenovoj (Cohen) skali (0,555), ukazuje na srednji stepen slaganja a Maknemarovim (McNemar) testom ( $\chi^2 = 6,76$ ;  $p = 0,0093$ ) utvrdili smo da je ova razlika statistički signifikantna tj. da patolog utvrđuje signifikantno više pozitivnih RM.

Kada smo uporedili rezultate procene RM hirurga i patologa, ali po bolesniku, dobili smo nešto veću senzitivnost (59,3%), dok je specifičnost bila nešto manja (88,1%) nego u slučaju kada je status RM analiziran po resekatima jetre. Pozitivna i negativna prediktivna vrednost su nešto manje nego kada je RM analizirana po resekatima jetre, tako da je pozitivna prediktivna vrednost 76,2%, dok je negativna 77,1 odsto. Ukupna tačnost procene RM+ po bolesniku takođe je nešto manja u odnosu na ukupnu tačnost procene RM po resekatima i iznosi 76,8 odsto.

Dobijene rezultate nismo mogli da poredimo sa rezultatima publikovanim u literaturi jer, prema našim saznanjima, ovakva analiza do sada nije vršena. Zanimljivo je da utvrđeni stepen slaganja *kappa* testom a prema Koenovoj (Cohen) skali (0,493) ukazuje na srednji stepen slaganja, dok smo Maknemarovim (McNemar) testom ( $\chi^2 = 2,25$ ;  $p = 0,133$ ) utvrdili da ova razlika u proceni RM po bolesniku nije statistički signifikantna tj. da patolog i hirurg podjednako tačno detektuju RM+.

### 5.3 Zaključak

1. Postoji srednji stepen slaganja u proceni statusa RM između hirurga i patologa, a statistički značajna razlika u distribuciji nalaza, tako što patolog registruje više pozitivnih resekcionih margina.
2. Senzitivnost intraoperativne procene RM+ od 55,8% statistički se signifikantno razlikuje od senzitivnosti procene resekcionih margina od strane patologa. Senzitivnost intraoperativne procene RM značajno je manja.
3. Specifičnost intraoperativne procene RM+ od 94,6% statistički se signifikantno ne razlikuje od specifičnosti procene RM od strane patologa. Hirurg uspešno detektuje RM– kada je ona zaista prisutna.
4. Pozitivna prediktivna vrednost RM+, po proceni hirurga, statistički se značajno ne razlikuje u poređenju sa procenom patologa.
5. Nema statistički značajne razlike u negativnoj prediktivnoj vrednosti RM+ po proceni hirurga u odnosu na procenu patologa na resekatima jetre.

## 6 LITERATURA

1. Coppa GF. Surgical resection for colorectal hepatic metastases. *Bull N Y Acad Med.* 1990;66(3):211–20.
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jamal A et al. Global Cancer Statistics 2018 : GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394–424.
3. Faivre J, Manfredi S, Bouvier AM. Epidemiology of colorectal cancer liver metastases. *Bull Acad Natl Med.* 2003;187(5):815–22.
4. Keen WW. IV. Report of a case of resection of the liver for the removal of a neoplasm with a table of seventy-six cases of resection of the liver for hepatic tumors. *Ann Surg.* 1899;30(3):267–83.
5. Lortat-Jacob JL, Robert HG. Hepatectomie droite reglee. *Presse Med.* 1952;60(26):549–51.
6. Woodington GF, Waugh JM. Results of resection of metastatic tumors in liver. *Am J Surg.* 1963;105:24–9.
7. Hughes KS, Rosenstein RB, Songhorabodi S, Adson MA, Ilstrup DM, Fortner JG, et al. Resection of the Liver for Colorectal Carcinoma Metastases. A multi-institutional study of long-term survivors. *Dis Colon Rectum.* 1988;31(1):1–4.
8. Akgül Ö, Çetinkaya E, Ersöz Ş, Tez M. Role of surgery in colorectal cancer liver metastases. *World J Gastroenterol.* 2014;20(20):6113–22.
9. Adam R, Kitano Y. Multidisciplinary approach of liver metastases from colorectal cancer. *Ann Gastroenterol Surg.* 2019;3:50–6.
10. Homayounfar K, Liersch T, Niessner M, Meller J, Lorf T, Becker H, et al. Multimodal treatment options for bilobar colorectal liver metastases. *Langenbeck's Arch Surg.* 2010;395(6):633–41.
11. Andreou A, Aloia TA, Brouquet A, Dickson PV, Zimmitti G, Maru DM, et al. Margin Status Remains an Important Determinant of Survival after Surgical Resection of Colorectal Liver Metastases in the Era of Modern Chemotherapy. *Ann Surg.* 2013;257(6):1079–88.
12. Siegel RL, Miller KD, Fedewa SA, Ahnen DJ, Meester RGS, Barzi A, et al. Colorectal Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(3):177–93.

13. American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures 2019*. Atlanta: American Cancer Society; 2019.
14. Institut za javno zdravlje Srbije. *Registar za rak u centralnoj Srbiji*. Beograd: Institut za javno zdravlje Srbije; 2015.
15. Chakedis J, Squires MH, Beal EW, Hughes T, Lewis H, Paredes A, et al. Update on current problems in colorectal liver metastasis. *Curr Probl Surg*. 2017;54(11):554–602.
16. Valderrama-Treviño AI, Barrera-Mera B, Ceballos-Villalva JC, Montalvo-Javé EE. Hepatic Metastasis from Colorectal Cancer. *Euroasian J Hepatogastroenterol*. 2017;7(2):166–75.
17. Vera R, González-Flores E, Rubio C, Urbano J, Valero Camps M, Ciampi-Dopazo JJ, et al. Multidisciplinary management of liver metastases in patients with colorectal cancer: a consensus of SEOM, AEC, SEOR, SERVEI, and SEMNIM. *Clin Transl Oncol*. 2020;22(5):647–62.
18. Sheaffer KL, Kaestner KH. *Transcriptional Networks in Liver and Intestinal Development*. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2012;4(9):a008284.
19. Ando H. Embryology of the Biliary Tract. *Dig Surg*. 2010;27(2):87–9.
20. Lindner HH, Pena VA, Ruggeri RA. A Clinical and Anatomical Study of Anomalous Terminations of the Common Bile Duct Into the Duodenum. *Ann Surg*. 1976;184(5):626–32.
21. López CAD. *Anatomy of the Liver (A05.8.01.001)*. Worldwide Review, 2019. New Findings, Concepts and Definitions Support a Division of the Liver into Seven Portal Segments. *Int J Morphol*. 2019;37(3):1179–86.
22. Hikspoors JPJM, Peeters MMJP, Kruepunga N, Mekonen HK, Mommen GMC, Kohler SE, et al. Human liver segments: role of cryptic liver lobes and vascular physiology in the development of liver veins and left-right asymmetry. *Sci Rep*. 2017;7(1):17109.
23. Vinnakota S, Jayasree N. A New Insight into the Morphology of the Human Liver: A Cadaveric Study. *ISRN Anat*. 2013;2013:689564.
24. Sibulesky L. Normal liver anatomy. *Clin Liver Dis*. 2013;2:S1–S3.
25. Abdel-Misih SR, Bloomston M. Liver Anatomy. *Surg Clin North Am*. 2010;90(4):643–53.
26. Sakamoto Y, Kokudo N, Kawaguchi Y, Akita K. Clinical Anatomy of the Liver: Review of the 19th Meeting of the Japanese Research Society of Clinical Anatomy. *Liver Cancer*. 2017;6(2):146–60.

27. Gordillo M, Evans T, Gouon-Evans V. Orchestrating liver development. *Development*. 2015;142:2094–108.
28. Yin C, Evason KJ, Asahina K, Stainier DY. Review series Hepatic stellate cells in liver development, regeneration, and cancer. *J Clin Invest*. 2013;123(5):1902–10.
29. Nguyen-Lefebvre AT, Horuzsko A. Kupffer Cell Metabolism and Function. *J Enzymol Metab*. 2015;1(1):101.
30. Buchrieser J, James W, Moore MD. Human Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Macrophages Share Ontogeny with MYB-Independent Tissue-Resident Macrophages. *Stem Cell Reports*. 2017;8(2):334–45.
31. Boulter L, Govaere O, Bird TG, Radulescu S, Ramachandran P, Pellicoro A, et al. Macrophage derived Wnt signalling opposes Notch signalling in a Numb mediated manner to specify hepatic progenitor cell fate in chronic liver disease. *Nat Med*. 2012;18(4):572–9.
32. Van Hul N, Lanthier N, Espanol Suñer R, Abarca Quinones J, Van Rooijen N, Leclercq I. Kupffer Cells Influence Parenchymal Invasion and Phenotypic Orientation, but Not the Proliferation, of Liver Progenitor Cells in a Murine Model of Liver Injury. *Am J Pathol*. 2011;179(4):1839–50.
33. Trefts E, Gannon M, Wasserman DH. The liver. *Curr Biol*. 2017;27(21):1147–51.
34. Xu J, Fan J, Qin X, Cai J, Gu J, Wang S, et al. Chinese guidelines for the diagnosis and comprehensive treatment of colorectal liver metastases (version 2018). *J Cancer Res Clin Oncol*. 2019;145(3):725–36.
35. Paschos KA, Majeed AW, Bird NC. Natural history of hepatic metastases from colorectal cancer – pathobiological pathways with clinical significance. *World J Gastroenterol*. 2014;20(14):3719–37.
36. Valastyan S, Weinberg RA. Tumor Metastasis: Molecular Insights and Evolving Paradigms. *Cell*. 2012;147(2):275–92.
37. Kumar S, Weaver VM. Mechanisms, malignancy, and metastasis: The force journey of a tumor cell. *Cancer Metastasis Rev*. 2009;28(1–2):113–27.
38. Rejniak KA. Investigating dynamical deformations of tumor cells in circulation: predictions from a theoretical model. *Front Oncol*. 2012;2:111.
39. Chong HC, Tan CK, Huang RL, Tan NS. Matricellular Proteins: A Sticky Affair with Cancers. *J Oncol*. 2012;2012:351089.



40. Miranda E, Destro A, Malesci A, Balladore E, Bianchi P, Baryshnikova E, et al. Genetic and epigenetic changes in primary metastatic and nonmetastatic colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2006;599:1101–7.
41. Aragane H, Sakakura C, Nakanishi M, Yasuoka R, Fujita H, Taniguchi H, et al. Chromosomal aberrations in colorectal cancer and liver metastases analyzed by comparative genomic hybridization. *Int J Cancer*. 2001;94(5):623–9.
42. Pelkey TJ, Freirson HF Jr, Bruns DE. Molecular and immunological detection of circulating tumor cells and micrometastases from solid tumors. *Clin Chem*. 1996;42(9):1369–81.
43. Zarour LR, Anand S, Billingsley KG, Bisson WH, Cercek A, Clarke MF, et al. Colorectal Cancer Liver Metastasis: Evolving Paradigms and Future Directions. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2017;3(2):163–73.
44. Milette S, Sicklick JK, Lowy AM, Brodt P. Molecular Pathways: Targeting the Microenvironment of Liver Metastases. *Clin Cancer Res*. 2017;23(21):6390–9.
45. Ellebæk SB, Fristrup CW, Mortensen MB. Intraoperative Ultrasound as a Screening Modality for the Detection of Liver Metastases during Resection of Primary Colorectal Cancer – A Systematic Review. *Ultrasound Int Open*. 2017;3(2):E60–8.
46. Claudon M, Dietrich CF, Choi BI, Cosgrove DO, Kudo M, Nolsoe CP, et al. Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast enhanced ultrasound (CEUS) in the liver – Update 2012:A WFUMB-EFSUMB initiative in cooperation with representatives of AFSUMB, AIUM, ASUJ, FLAS and ICUS. *Ultrasound Med Biol*. 2013;39(2):187–210.
47. Choi SH, Kim SY, Park SH, Kim KW, Lee JY, Lee SS, et al. Diagnostic performance of CT, gadoxetate disodium-enhanced MRI, and PET/CT for the diagnosis of colorectal liver metastasis: Systematic review and meta-analysis. *J Magn Reson Imaging*. 2018;47(5):1237–50.
48. Ko Y, Kim J, Park JK, Kim H, Cho JY, Kang SB, et al. Limited detection of small (<10 mm) colorectal liver metastasis at preoperative CT in patients undergoing liver resection. *PLoS One*. 2017;12(12):e0189797.
49. Dunet V, Halkic N, Prior J, Anaye A, Meuli RA, Sempoux C, et al. Detection and Viability of Colorectal Liver Metastases After Neoadjuvant Chemotherapy: A Multiparametric PET/CT-MRI Study. *Clin Nucl Med*. 2017;42(4):258–63.
50. Xu F, Tang B, Jin TQ, Dai CL. Current status of surgical treatment of colorectal liver

- metastases. *World J Clin Cases*. 2018;6(14):716–34.
51. Hall N, Ruutiainen A. Colorectal Cancer: Imaging Conundrums. *Surg Oncol Clin N Am*. 2018;27(2):289–302.
  52. Viganò L, Lopci E, Costa G, Rodari M, Poretti D, Pedicini V, et al. Positron Emission Tomography-Computed Tomography for Patients with Recurrent Colorectal Liver Metastases: Impact on Restaging and Treatment Planning. *Ann Surg Oncol*. 2017;24(4):1029–36.
  53. Abbadi R, Sadat U, Jah A, Praseedom RK, Jamieson NV, Cheow HK, et al. Improved long-term survival after resection of colorectal liver metastases following staging with FDG positron emission tomography. *J Surg Oncol*. 2014;110(3):313–9.
  54. Arita J, Ono Y, Takahashi M, Inoue Y, Takahashi Y, Matsueda K, et al. Routine Preoperative Liver-specific Magnetic Resonance Imaging Does Not Exclude the Necessity of Contrast-enhanced Intraoperative Ultrasound in Hepatic Resection for Colorectal Liver Metastasis. *Ann Surg*. 2015;262(6):1086–91.
  55. Marino MV, Podda M, Fernandez CC, Ruiz MG, Fleitas MG. The application of indocyanine green-fluorescence imaging during robotic-assisted liver resection for malignant tumors: a single-arm feasibility cohort study. *HPB (Oxford)*. 2020;22(3):422–31.
  56. Achterberg FB, Sibinga Mulder BG, Meijer RPJ, Bonsing BA, Hartgrink HH, Mieog JSD, et al. Real-time surgical margin assessment using ICG-fluorescence during laparoscopic and robot-assisted resections of colorectal liver metastases. *Ann Transl Med*. 2020;8(21):1448.
  57. Boogerd LS, Handgraaf HJ, Lam HD, Huurman VA, Farina-Sarasqueta A, Frangioni JV, et al. Laparoscopic detection and resection of occult liver tumors of multiple cancer types using real-time near-infrared fluorescence guidance. *Surg Endosc*. 2017;31(2):952–61.
  58. Dexiang Z, Li R, Ye W, Haifu W, Yunishi Z, Qinghai Y, et al. Outcome of Patients with Colorectal Liver Metastasis: Analysis of 1,613 Consecutive Cases. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(9):2860–8.
  59. Ichida H, Mise Y, Ito H, Ishizawa T, Inoue Y, Takahashi Y, et al. Optimal indication criteria for neoadjuvant chemotherapy in patients with resectable colorectal liver metastases. *World J Surg Oncol*. 2019;17:100.
  60. Sasaki K, Margonis GA, Andreatos N, Wilson A, Weiss M, Wolfgang C, et al. Prognostic

- impact of margin status in liver resections for colorectal metastases after bevacizumab. *Br J Surg*. 2017;104(7):926–35.
61. Okumura S, Tabchouri N, Leung U, Tinguely P, Louvet C, Beaussier M, et al. Laparoscopic Parenchymal-Sparing Hepatectomy for Multiple Colorectal Liver Metastases Improves Outcomes and Salvageability: A Propensity Score-Matched Analysis. *Ann Surg Oncol*. 2019;26(13):4576–86.
  62. Viganò L, Darwish SS, Rimassa L, Cimino M, Carnaghi C, Donadon M, et al. Progression of Colorectal Liver Metastases from End of Chemotherapy to Resection: A New Contraindication to Surgery? *Ann Surg Oncol*. 2018;25(6):1676–85.
  63. Pulitanò C, Bodingbauer M, Aldrighetti L, Choti MA, Castillo F, Schulick R, et al. Colorectal Liver Metastasis in the Setting of Lymph Node Metastasis: Defining the Benefit of Surgical Resection. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(2):435–42.
  64. Kuo IM, Huang SF, Chiang JM, Yeh CY, Chan KM, Chen JS, et al. Clinical features and prognosis in hepatectomy for colorectal cancer with centrally located liver metastasis. *World J Surg Oncol*. 2015;13:92.
  65. Viganò L, Capussotti L, Lapointe R, Barroso E, Hubert C, Giuliante F, et al. Early Recurrence After Liver Resection for Colorectal Metastases: Risk Factors, Prognosis, and Treatment. A LiverMetSurvey-Based Study of 6,025 Patients. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(4):1276–86.
  66. Giuliante F, Ardito F, Vellone M, Ranucci G, Federico B, Giovannini I, et al. Role of the surgeon as a variable in long-term survival after liver resection for colorectal metastases. *J Surg Oncol*. 2009;100(7):538–45.
  67. Hosokawa I, Allard MA, Gelli M, Ciaccio O, Vibert E, Cherqui D, et al. Long-Term Survival Benefit and Potential for Cure after R1 Resection for Colorectal Liver Metastases. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(6):1897–905.
  68. Pandanaboyana S, White A, Pathak S, Hidalgo EL, Toogood G, Lodge JP, et al. Impact of Margin Status and Neoadjuvant Chemotherapy on Survival, Recurrence After Liver Resection for Colorectal Liver Metastasis. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(1):173–9.
  69. Navarro-Freire F, Navarro-Sánchez P, García-Agua N, Perez-Cabrera B, Palomeque-Jimenez A, Jiménez-Rios JA, et al. Effectiveness of surgery in liver metastasis from colorectal cancer: experience and results of a continuous improvement process. *Clin Transl*

- Oncol. 2015;17(7):547–56.
70. Pandanaboyana S, Bell R, White A, Pathak S, Hidalgo EL, Lodge P, et al. Impact of parenchymal preserving surgery on survival and recurrence after liver resection for colorectal liver metastasis. *ANZ J Surg.* 2018;88(1–2):66–70.
  71. Viganò L, Russolinno N, Ferrero A, Langella S, Sperti E, Capussotti L. Evolution of long-term outcome of liver resection for colorectal metastases: analysis of actual 5-year survival rates over two decades. *Ann Surg Oncol.* 2012;19(6):2035–44.
  72. Bouviez N, Lakkis Z, Lubrano J, Tuerhongjiang T, Paquette B, Heyd B, et al. Liver resection for colorectal metastases: results and prognostic factors with 10-year follow-up. *Langenbecks Arch Surg.* 2014;399(8):1031–8.
  73. Are C, Gonen M, Zazzali K, Dematteo RP, Jarnagin WR, Fong Y, et al. The Impact of Margins on Outcome After Hepatic Resection for Colorectal Metastasis. *Ann Surg.* 2007;246(2):295–300.
  74. Montalti R, Tomassini F, Laurent S, Smeets P, De Man M, Geboes K, et al. Impact of surgical margins on overall and recurrence-free survival in parenchymal-sparing laparoscopic liver resections of colorectal metastases. *Surg Endosc.* 2015;29(9):2736–47.
  75. Petrovski S, Karakolevska-Ilova M, Simeonovska-Joveva E, Serafimov A, Adzi-Andov L, Dimitrova V. Influence of the Type and Amount of Liver Resection on the Survival of the Patients with Colorectal Metastases. *Open Access Maced J Med Sci.* 2018;6(6):1046–51.
  76. Pawlik TM, Scoggins CR, Zorzi D, Abdalla EK, Andres A, Eng C, et al. Effect of Surgical Margin Status on Survival and Site of Recurrence After Hepatic Resection for Colorectal Metastases. *Ann Surg.* 2005;241(5):715–24.
  77. Creasy JM, Sadot E, Koerkamp BG, Chou JF, Gonen M, Kemeny NE, et al. Actual 10-year survival after hepatic resection of colorectal liver metastases: what factors preclude cure? *Surgery.* 2018;163(6):1238–44.
  78. Moris D, Ronnekliev-Kelly S, Rahnemai-Azar AA, Felekouras E, Dillhoff M, Schmidt C, et al. Parenchymal-Sparing Versus Anatomic Liver Resection for Colorectal Liver Metastases: a Systematic Review. *J Gastrointest Surg.* 2017;21(6):1076–85.
  79. Hughes S, Simon R, Songorabadi S, Adson M, Ilstrup D, Former J, et al. Resection of the liver for colorectal carcinoma metastases: A multi-institutional study of indications for resection. *Surgery.* 1988;103(3):278–88.

80. Willson SM, Adson MA. Surgical treatment of hepatic metastases from colorectal cancer. *Arch Surg.* 1976;111(4):330–4.
81. Attiyeh FF, Wanebo HJ, Stearns MW. Hepatic resection for metastases from colorectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 1978;21(3):160–2.
82. Jarnagin WR, Gonen M, Fong Y, DeMatteo RP, Bon-Porat L, Little S, et al. Improvement in Perioperative Outcome After Hepatic Resection. *Ann Surg.* 2002;236(4):397–407.
83. Yin Z, Huang X, Ma T, Jin H, Lin Y, Yu M, et al. Postoperative Complications Affect Long-Term Survival Outcomes Following Hepatic Resection for Colorectal Liver Metastasis. *World J Surg.* 2015;39(7):1818–27.
84. Pak LM, Gagniere J, Allen PJ, D’Angelica MI, DeMatteo RP, Jarnagin WR, et al. Utility of Image Guidance in the Localization of Disappearing Colorectal Liver Metastases. *J Gastrointest Surg.* 2019;23(4):760–7.
85. Chow FC, Chok KS. Colorectal liver metastases: An update on multidisciplinary approach. *World J Hepatol.* 2019;11(2):150–72.
86. Kuhlmann K, van Hilst J, Fisher S, Poston G. Management of disappearing colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol.* 2016;42(12):1798–805.
87. Viganò L, Pedicini V, Comito T, Carnaghi C, Costa G, Poretti D, et al. Aggressive and Multidisciplinary Local Approach to Iterative Recurrences of Colorectal Liver Metastases. *World J Surg.* 2018;42(8):2651–9.
88. Ekberg H, Tranberg KG, Andersson R, Lundstedt C, Hägerstrand I, Ranstam J, et al. Determinants of survival in liver resection for colorectal secondaries. *Br J Surg.* 1986;73(9):727–31.
89. van Dam RM, Lodewick TM, van den Broek MA, de Jong MC, Greve JW, Jansen RL, et al. Outcomes of extended versus limited indications for patients undergoing a liver resection for colorectal cancer liver metastases. *HPB(Oxford).* 2014;16(6):550–9.
90. Abdalla EK. Resection of colorectal liver metastases. *J Gastrointest Surg.* 2011;15(3):416–9.
91. Line PD, Hagness M, Dueland S. The Potential Role of Liver Transplantation as a Treatment Option in Colorectal Liver Metastases. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2018;2018:8547940.
92. Imai K, Adam R, Baba H. How to increase the resectability of initially unresectable

- colorectal liver metastases: A surgical perspective. *Ann Gastroenterol Surg.* 2019;3(5):476–86.
93. Tirumani SH, Kim KW, Nishino M, Howard SA, Krajewski KM, Jagannathan JP, et al. Update on the role of imaging in management of metastatic colorectal cancer. *Radiographics.* 2014;34(7):1908–28.
  94. Ismaili N. Treatment of colorectal liver metastases. *World J Surg Oncol.* 2011;9(1):154.
  95. Poston GJ, Adam R, Alberts S, Curley S, Figueras J, Haller D, et al. OncoSurge: a strategy for improving resectability with curative intent in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23(28):1725–34.
  96. Elias D, Sideris L, Pocard M, Ouellet JF, Boige V, Lasser P, et al. Results of R0 resection for colorectal liver metastases associated with extrahepatic disease. *Ann Surg Oncol.* 2004;11(3):274–80.
  97. Shindoh J, Loyer EM, Kopetz S, Boonsirikamchai P, Maru DM, Chun YS, et al. Optimal morphologic response to preoperative chemotherapy: An alternate outcome end point before resection of hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol.* 2012;30(36):4566–72.
  98. Baldwin K, Somasundar P, Espat NJ. Who should receive neoadjuvant chemotherapy prior to liver resection for colorectal carcinoma liver metastases? *Curr Colorectal Cancer Rep.* 2011;7(2):168–74.
  99. Adam R, de Gramont A, Figueras J, Kokudo N, Kunstlinger F, Loyer E, et al. Managing synchronous liver metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary international consensus. *Cancer Treat Rev.* 2015;41(9):729–41.
  100. Aubin JM, Bressan AK, Grondin SC, Dixon E, MacLean AR, Gregg S et al. Assessing resectability of colorectal liver metastases: How do different subspecialties interpret the same data. *Can J Surg.* 2018;61(4):14616.
  101. Fong Y, Blumgart LH, Fortner JG, Brennan MF. Pancreatic or liver resection for malignancy is safe and effective for the elderly. *Ann Surg.* 1995;222(4):426–37.
  102. Watanabe T, Itabashi M, Shimada Y, Tanaka S, Ito Y, Ajioka Y, et al. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2010 for the treatment of colorectal cancer. *Int J Clin Oncol.* 2012;17:1–29.
  103. Penna C, Nordlinger B. Surgery of liver metastases from colorectal cancer : new promises. *Br Med Bull.* 2002;64:127–40.

104. Schnitzbauer AA, Lang SA, Goessmann H, Nadalin S, Baumgart J, Farkas SA, et al. Right portal vein ligation combined with in situ splitting induces rapid left lateral liver lobe hypertrophy enabling 2-staged extended right hepatic resection in small-for-size settings. *Ann Surg.* 2012;255(3):405–14.
105. Sandström P, Røsok BI, Sparrelid E, Larsen PN, Larsson AL, Lindell G, et al. ALPPS Improves Resectability Compared with Conventional Two-stage Hepatectomy in Patients with Advanced Colorectal Liver Metastasis: Results from a Scandinavian Multicenter Randomized Controlled Trial (LIGRO Trial). *Ann Surg.* 2018;267(5):833–40.
106. Ratti F, Schadde E, Masetti M, Massani M, Zanello M, Serenari M, et al. Strategies to Increase the Resectability of Patients with Colorectal Liver Metastases: A Multi-center Case-Match Analysis of ALPPS and Conventional Two-Stage Hepatectomy. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(6):1933–42.
107. Olthof PB, Huiskens J, Wicherts DA, Huespe PE, Ardiles V, Robles-Campos R, et al. Survival after associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS) for advanced colorectal liver metastases: A case-matched comparison with palliative systemic therapy. *Surgery.* 2017;161(4):909–19.
108. Moris D, Ronnekleiv-Kelly S, Kostakis ID, Tsilimigras DI, Beal EW, Papalampros A, et al. Operative Results and Oncologic Outcomes of Associating Liver Partition and Portal Vein Ligation for Staged Hepatectomy (ALPPS) Versus Two-Stage Hepatectomy (TSH) in Patients with Unresectable Colorectal Liver Metastases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *World J Surg.* 2018;42(3):806–15.
109. Coelho FF, Kruger JA, Fonseca GM, Araujo RL, Jeismann VB, Perini MV, et al. Laparoscopic liver resection : Experience based guidelines. *World J Gastrointest Surg.* 2016;8(1):5–26.
110. Aghayan DL, Pelanis E, Advem Fretland A, Kazaryn AM, Sahakyan MA, Rosok BI, et al. Laparoscopic Parenchyma –sparing Liver Resection for Colorectal metastases. *Radiol Oncol.* 2017;52:36–41.
111. Zarzavadjian Le Bian A, Tabchouri N, Bennamoun M, Louvet C, Tubbax C, Sarran A, et al. After laparoscopic liver resection for colorectal liver metastases, age does not influence morbi-mortality. *Surg Endosc.* 2019;33(11):3704–10.
112. Sunil S, Restrepo J, Azin A, Hirpara D, Cleary S, Cleghorn C, et al. Robotic simultaneous

- resection of rectal cancer and liver metastases. *Clin Case Rep.* 2017;5(12):1913–8.
113. Muangkaew P, Cho JY, Han HS, Yoon YS, Choi Y, Jang JY, et al. Outcomes of Simultaneous Major Liver Resection and Colorectal Surgery for Colorectal Liver Metastases. *J Gastrointest Surg.* 2016;20(3):554–63.
  114. Abelson JS, Michelassi F, Sun T, Mao J, Milsom J, Samstein B. Simultaneous Resection for Synchronous Colorectal Liver Metastasis: the New Standard of Care? *J Gastrointest Surg.* 2017;21(6):975–82.
  115. De Raffele E, Mirarchi M, Cuicchi D, Lecce F, Ricci C, Casadei R, et al. Simultaneous curative resection of double colorectal carcinoma with synchronous bilobar liver metastases. *World J Gastrointest Oncol.* 2018;10(10):293–316.
  116. Ali SM, Pawlik TM, Rodriguez-Bigas MA, Monson JRT, Chang GJ, Larson DW. Timing of Surgical Resection for Curative Colorectal Cancer with Liver Metastasis. *Ann Surg Oncol.* 2018;25(1):32–7.
  117. Inoue Y, Hayashi M, Komeda K, Masubuchi S, Yamamoto M, Yamana H, et al. Resection Margin with Anatomic or Nonanatomic Hepatectomy for Liver Metastasis from Colorectal Cancer. *J Gastrointest Surg.* 2012;16(6):1171–80.
  118. Tang H, Li B, Zhang H, Dong J, Lu W. Comparison of Anatomical and Nonanatomical Hepatectomy for Colorectal Liver Metastasis: A Meta-Analysis of 5207 Patients. *Sci Rep.* 2016;6:32304.
  119. Allard MA, Adam R, Giuliani F, Lapointe R, Hubert C, Ijzermans JNM, et al. Long-term outcomes of patients with 10 or more colorectal liver metastases. *Br J Cancer.* 2017;117(5):604–11.
  120. Postriganova N, Kazaryan AM, Røsok BI, Fretland Å, Barkhatov L, Edwin B. Margin status after laparoscopic resection of colorectal liver metastases: Does a narrow resection margin have an influence on survival and local recurrence? *HPB (Oxford).* 2014;16(9):822–9.
  121. Wang Y, Yuan YF, Lin HC, Li BK, Wang FH, Wang ZQ, et al. Pathologic response after preoperative therapy predicts prognosis of Chinese colorectal cancer patients with liver metastases. *Chin J Cancer.* 2017;36(1):78.
  122. Tranchart H, Chirica M, Faron M, Ballardur P, Lefevre LB, Svrcek M, et al. Prognostic impact of positive surgical margins after resection of colorectal cancer liver metastases: reappraisal in the era of modern chemotherapy. *World J Surg.* 2013;37(11):2647–54.



123. August DA, Sugarbaker PH, Ottow RT, Gianola FJ, Schneider PD. Hepatic Resection of Colorectal Metastases. Influence of Clinical Factors and Adjuvant Intraperitoneal 5-Fluorouracil via Tenckhoff Catheter on Survival. *Ann Surg.* 1985;201(2):210–8.
124. de Haas RJ, Wicherts DA, Flores E, Azoulay D, Castaing D, Adam R. R1 resection by necessity for colorectal liver metastases. Is it still a contraindication to surgery? *Ann Surg.* 2008;248:626–37.
125. Holm A, Bradley E, Aldrete JS. Hepatic Resection of Metastasis from Colorectal Carcinoma. Morbidity, Mortality, and Pattern of Recurrence. *Ann Surg.* 1989;209(4):428–34.
126. Assumpcao L, Choti MA, Gleisner AL, Schulick RD, Swartz M, Herman J, et al. Patterns of Recurrence Following Liver Resection for Colorectal Metastases. *Arch Surg.* 2008;143(8):743–50.
127. Nordlinger B, Quilichini MA, Parc R, Hannoun L, Delva E, Huguet C. Hepatic Resection for Colorectal Liver Metastases. *Ann Surg.* 1987;205(3):256–63.
128. Kokudo N, Miki Y, Sugai S, Yanagisawa A, Kato Y, Sakamoto Y, et al. Genetic and histological assessment of surgical margins in resected liver metastases from colorectal carcinoma: minimum surgical margins for successful resection. *Arch Surg.* 2002;137(7):833–40.
129. Nuzzo G, Giuilante F, Ardito F, Vellone M, Giovannini I, Federico B, et al. Influence of surgical margin on type of recurrence after liver resection for colorectal metastases: a single-center experience. *Surgery.* 2008;143(3):384–93.
130. Tsim N, Healey AJ, Ed M, Frampton AE, Habib NA, Bansi DS, et al. Two-Stage Resection for Bilobar Colorectal Liver Metastases: R0 Resection Is the Key. *Ann Surg Oncol.* 2011;18(7):1939–46.
131. Konopke R, Kersting S, Makowiec F, Gassmann P, Kuhlisch E, Senninger N, et al. Resection of Colorectal Liver Metastases: Is a Resection Margin of 3 mm Enough?: a multicenter analysis of the GAST Study group. *World J Surg.* 2008;32(9):2047–56.
132. de Haas RJ, Wicherts DA, Flores E, Azoulay D, Castaing D, Adam R. R1 Resection by Necessity for Colorectal Liver Metastases. *Trans Meet Am Surg Assoc.* 2008;126(4):269–80.
133. Qadan M, Angelica MI. Extending the Limits of Resection for Colorectal Cancer Liver

- Metastases: Positive Resection Margin and Outcome After Resection of Colorectal Cancer Liver Metastases. *J Gastrointest Surg.* 2017;21(1):196–8.
134. Viganò L, Procopio F, Cimino MM, Donadon M, Gatti A, Costa G. Is Tumor Detachment from Vascular Structures Equivalent to R0 Resection in Surgery for Colorectal Liver Metastases? An Observation Cohort. *Ann Surg Oncol.* 2016;23(4):1352–60.
  135. Yasuno M, Uetake H, Ishiguro M, Mizunuma N, Komori T, Miyata G, et al. mFOLFOX6 plus bevacizumab to treat liver-only metastases of colorectal cancer that are unsuitable for upfront resection (TRICC0808): a multicenter phase II trial comprising the final analysis for survival. *Int Clin Oncol.* 2019;24(5):516–25.
  136. Ayez N, Lalmahomed ZS, Eggermont AM, Ijzermans JN, de Jonge J, van Montfort K, et al. Outcome of microscopic incomplete resection (R1) of colorectal liver metastases in the era of neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg Oncol.* 2012;19(5):1618–27.
  137. Viganò L, Costa G, Cimino MM, Procopio F, Donadon M, Del Fabbro D, et al. R1 Resection for Colorectal Liver Metastases: a Survey Questioning Surgeons about Its Incidence, Clinical Impact, and Management. *J Gastrointest Surg.* 2018;22(10):1752–63.
  138. Di Carlo S, Yeung D, Mills J, Zaitoun A, Cameron I, Gomez D. Resection margin influences the outcome of patients with bilobar colorectal liver metastases. *World J Hepatol.* 2016;8(34):1502–10.
  139. Margonis GA, Spolverato G, Kim Y, Ejaz A, Pawlik T. Intraoperative Surgical Margin Re-resection for Colorectal Liver Metastasis: Is It Worth the Effort? *J Gastrointest Surg.* 2015;19(4):699–707.
  140. Ardito F, Panettieri E, Vellone M, Ferrucci M, Coppola A, Silvestrini N, et al. The impact of R1 resection for colorectal liver metastases on local recurrence and overall survival in the era of modern chemotherapy: An analysis of 1,428 resection areas. *Surgery.* 2019;165(4):712–20.
  141. Acciuffi S, Meyer F, Bauschke A, Settmacher U, Lippert H, Croner R, et al. Analysis of prognostic factors after resection of solitary liver metastasis in colorectal cancer: a 22-year bicentre study. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2018;144(3):593–9.
  142. Ardito F, Vellone M, Cassano A, De Rose AM, Pozzo C, Coppola A, et al. Chance of Cure Following Liver Resection for Initially Unresectable Colorectal Metastases: Analysis of Actual 5-Year Survival. *J Gastrointest Surg.* 2013;17(2):352–9.

143. Tanaka K, Nojiri K, Kumamoto T, Takeda K, Endo I. R1 resection for aggressive or advanced colorectal liver metastases is justified in combination with effective prehepatectomy chemotherapy. *Eur J Surg Oncol*. 2011;37(4):336–43.
144. Eveno C, Karoui M, Gayat E, Luciani A, Auriault ML, Kluger MD, et al. Liver resection for colorectal liver metastases with peri-operative chemotherapy: oncological results of R1 resections. *HPB(Oxford)*. 2013;15(5):359–64.
145. Beppu T, Sakamoto Y, Hasegawa K, Honda G, Tanaka K, Kotera Y, et al. A nomogram predicting disease-free survival in patients with colorectal liver metastases treated with hepatic resection: Multicenter data collection as a project study for hepatic surgery of the Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2012;19(1):72–84.
146. Brudvik KW, Mise Y, Chung MH, Chun YS, Kopetz SE, Passot G, et al. RAS Mutation Predicts Positive Resection Margins and Narrower Resection Margins in Patients Undergoing Resection of Colorectal Liver Metastases. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(8):2635–43.
147. Takamoto T, Sugawara Y, Hashimoto T, Shimada K, Inoue K, Maruyama Y, et al. Two-dimensional assessment of submillimeter cancer-free margin area in colorectal liver metastases. *Medicine*. 2016;95(27):e4080.
148. Vandeweyer D, Neo EL, Chen JW, Maddern GJ, Wilson TG, Padbury RT. Influence of resection margin on survival in hepatic resections for colorectal liver metastases. *HPB (Oxford)* 2009;11(6):499–504.
149. Uetake H, Yasuno M, Ishiguro M, Kameoka S, Shimada Y, Takahashi K, et al. A Multicenter Phase II Trial of mFOLFOX6 Plus Bevacizumab to Treat Liver-Only Metastases of Colorectal Cancer that are Unsuitable for Upfront Resection (TRICC0808). *Ann Surg Oncol*. 2015;22(3):908–15.
150. Karagkounis G, Choti MA. The evolving Use of prognostic factors after resection of colorectal liver metastases. *Curr Colorectal Cancer Rep*. 2014;10(2):218–26.
151. Pietrantonio F, Mazzaferro V, Miceli R, Cotsoglou C, Melotti F, Fanetti G, et al. Pathological response after neoadjuvant bevacizumab- or cetuximab-based chemotherapy in resected colorectal cancer liver metastases. *Med Oncol*. 2015;32(7):182.
152. Angelsen JH, Viste A, Løes IM, Eide GE, Hoem D, Sorbye H, et al. Predictive factors for

- time to recurrence, treatment and post-recurrence survival in patients with initially resected colorectal liver metastases. *World J Surg Oncol*. 2015;13(1):328.
153. Makowiec F, Bronsert P, Klock A, Hopt UT, Neef HP. Prognostic influence of hepatic margin after resection of colorectal liver metastasis: role of modern preoperative chemotherapy. *Int J Colorectal Dis*. 2018;33(1):71–8.
  154. Truant S, Séquier C, Leteurtre E, Boleslawski E, Elamrani M, Huet G, et al. Tumour biology of colorectal liver metastases is a more important factor in survival than surgical margin clearance in the era of modern chemotherapy regimens. *HPB (Oxford)*. 2015;17(2):176–84.
  155. Galjart B, van der Stok EP, Rothbarth J, Grünhagen DJ, Verhoef C. Posttreatment Surveillance in Patients with Prolonged Disease-Free Survival After Resection of Colorectal Liver Metastasis. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(12):3999–4007.
  156. Homayounfar K, Bleckmann A, Conradi LC, Sprenger T, Lorf T, Niessner M, et al. Metastatic recurrence after complete resection of colorectal liver metastases: impact of surgery and chemotherapy on survival. *Int J Colorectal Dis*. 2013;28(7):1009–17.
  157. Chan KM, Wu TH, Wang YC, Lee CF, Wu TJ, Chou HS, et al. Clinical relevance of oncologic prognostic factors in the decision-making of pre-hepatectomy chemotherapy for colorectal cancer hepatic metastasis: the priority of hepatectomy. *World J Surg Oncol*. 2018;16(1):24.
  158. Trillet-Lenoir V, Freyer G, Kaemmerlen P, Fond A, Pellet O, Lombard-Bohas C, et al. Assessment of tumour response to chemotherapy for metastatic colorectal cancer: accuracy of the RECIST criteria. *Br J Radiol*. 2002;75(899):903–8.
  159. Kim JH, Min SJ, Jang HJ, Cho JW, Kim SH, Kim HS. Comparison of RECIST 1.0 and RECIST 1.1 in Patients with Metastatic Cancer: A Pooled Analysis. *J Cancer*. 2015;6(4):387–93.
  160. Schwartz LH, Litière S, de Vries E, Ford R, Gwyther S, Mandrekar S, et al. RECIST 1.1 – Update and Clarification: From the RECIST Committee. *Eur J Cancer*. 2016;62:132–7.
  161. Kim HD, Kim BJ, Kim HS, Kim JH. Comparison of the morphologic criteria (RECIST) and metabolic criteria (EORTC and PERCIST) in tumor response assessments: A pooled analysis. *Korean J Intern Med*. 2019;34(3):608–17.
  162. Jess P, Hansen IO, Gamborg M, Jess T; Danish Colorectal Cancer Group. A nationwide Danish cohort study challenging the categorisation into right-sided and left-sided colon

- cancer. *BMJ Open*. 2013;3(5):e002608.
163. Price TJ, Beeke C, Ullah S, Padbury R, Maddern G, Roder D, et al. Does the primary site of colorectal cancer impact outcomes for patients with metastatic disease? *Cancer*. 2015;121(6):830–5.
  164. Warschkow R, Sulz MC, Marti L, Tarantino I, Schmied BM, Cerny T, et al. Better survival in right-sided versus left-sided stage I-III colon cancer patients. *BMC Cancer*. 2016;16(1):554.
  165. Lim DR, Kuk JK, Kim T, Shin EJ. Comparison of oncological outcomes of right-sided colon cancer versus left-sided colon cancer after curative resection. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(42):e8241.
  166. Engstrand J, Nilsson H, Strömberg C, Jonas E, Freedman J. Colorectal cancer liver metastases – a population-based study on incidence, management and survival. *BMC Cancer*. 2018;18(1):78.
  167. Gasser E, Braunwarth E, Riedmann M, Cardini B, Fadinger N, Presl J, et al. Primary tumour location affects survival after resection of colorectal liver metastases: A two-institutional cohort study with international validation, systematic meta-analysis and a clinical risk score. *PLoS One*. 2019;14(5):e0217411.
  168. Sasaki K, Margonis GA, Wilson A, Kim Y, Buettner S, Andreatos N, et al. Prognostic Implication of KRAS Status after Hepatectomy for Colorectal Liver Metastases Varies According to Primary Colorectal Tumor Location. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(11):3736–43.
  169. van der Waals LM, Rinkes IHM, Kranenburg O. ALDH1A1 expression is associated with poor differentiation, “right-sidedness” and poor survival in human colorectal cancer. *PLoS One*. 2018;13(10):e0205536.
  170. Kuramochi H, Nakamura A, Nakajima G, Kaneko Y, Araida T, Yamamoto M, et al. PTEN mRNA expression is less pronounced in left- than right-sided colon cancer: A retrospective observational study. *BMC Cancer*. 2016;16(1):366.
  171. Porru M, Pompili L, Caruso C, Biroccio A, Leonetti C. Targeting KRAS in metastatic colorectal cancer; current strategie and emerging opportunities. *J Exp Clin Cancer Res*. 2018;37(1):57.
  172. Cucchetti A, Russolillo N, Johnson P, Tarchi P, Ferrero A, Cucchi M, et al. Impact of primary cancer features on behaviour of colorectal liver metastases and survival after

- hepatectomy. *BJS Open*. 2018;3(2):186–94.
173. Margonis GA, Sasaki K, Andreatos N, Kim Y, Merath K, Wagner D, et al. KRAS Mutation Status Dictates Optimal Surgical Margin Width in Patients Undergoing Resection of Colorectal Liver Metastases. *Ann Surg Oncol*. 2017;24(1):264–71.
  174. Shindoh J, Nishioka Y, Yoshioka R, Sugawara T, Sakamoto Y, Hasegawa K, et al. KRAS Mutation Status Predicts Site-Specific Recurrence and Survival After Resection of Colorectal Liver Metastases Irrespective of Location of the Primary Lesion. *Ann Surg Oncol*. 2016;23:1890–6.
  175. Nash GM, Gimbel M, Shia J, Nathanson DR, Ndubuisi MI, Zeng ZS, et al. KRAS mutation correlates with accelerated metastatic progression in patients with colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(2):572–8.
  176. De Roock W, De Vriendt V, Normanno N, Ciardiello F, Tejpar S. KRAS, BRAF, PIK3CA, and PTEN mutations: implications for targeted therapies in metastatic colorectal cancer. *Lancet Oncol*. 2011;12(6):594–603.
  177. Yaeger R, Cercek A, Chou JF, Sylvester BE, Kemeny NE, Hechtman JF, et al. BRAF mutation predicts for poor outcomes after metastasectomy in patients with metastatic colorectal cancer. *Cancer*. 2014;120(15):2316–24.
  178. Mao W, Zhou J, Zhang J, Qiu L, Tan H, Hu Y, et al. Relationship between KRAS mutations and dual time point 18 F-FDG PET/CT imaging in colorectal liver metastases. *Abdom Radiol (NY)*. 2019;44(6):2059–66.
  179. Goffredo P, Utria AF, Beck AC, Chun YS, Hove JR, Weigel RJ, et al. The Prognostic Impact of KRAS Mutation in Patients Having Curative Resection of Synchronous Colorectal Liver Metastases. *J Gastrointest Surg*. 2019;23(10):1957–63.
  180. Margonis GA, Kreis ME, Wolfgang CL, Weiss MJ. Mutation status and surgical selection. *J Surg Oncol*. 2019;119(5):616–22.
  181. Hyngstrom JR, Hu CY, Xing Y, You YN, Feig BW, Skibber JM, et al. Clinicopathology and Outcomes for Mucinous and Signet Ring Colorectal Adenocarcinoma: Analysis from the National Cancer Data Base. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(9):2814–21.
  182. Hugen N, van de Velde CJH, de Wilt JHW, and Nagtegaal ID. Metastatic pattern in colorectal cancer is strongly influenced by histological subtype. *Ann Oncol*. 2014;25(3):651–7.

183. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global Cancer Statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*. 2015;65(2):87–108.
184. Yin Z, Liu C, Chen Y, Bai Y, Shang C, Yin R, et al. Timing of hepatectomy in resectable synchronous colorectal liver metastases (SCRLM): simultaneous or delayed? *Hepatology*. 2013;57(6):2346–57.
185. Ruers T, Punt C, Van Coevorden F, Pierre JPEN, Borel-Rinkes I, Ledermann JA, et al. Radiofrequency ablation combined with systemic treatment versus systemic treatment alone in patients with non-resectable colorectal liver metastases: A randomized EORTC intergroup phase II study (EORTC 40004). *Ann Oncol*. 2012;23(10):2619–26.
186. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol*. 2010;17:1471–4.
187. Mekenkamp LJ, Koopman M, Teerenstra S, van Krieken JH, Mol L, Nagtegaal ID, et al. Clinicopathological features and outcome in advanced colorectal cancer patients with synchronous vs metachronous metastases. *Br J Cancer*. 2010;103(2):159–64.
188. Siriwardena AK, Mason JM, Mullamitha S, Hancock HC, Jegatheeswar S. Management of colorectal cancer presenting with synchronous liver metastases. *Nat Rev Clin Oncol*. 2014;11(8):446–59.
189. Leporrier J, Maurel J, Chiche L, Bara S, Segol P, Launoy G. A population-based study of the incidence, management and prognosis of hepatic metastases from colorectal cancer. *Br J Surg*. 2006;93(4):465–74.
190. Okholm C, Mollerup TK, Schultz NA, Strandby RB. Synchronous and metachronous liver metastases in patients with colorectal cancer. *Dan Med J*. 2018;65(12):A5524.
191. de Ridder JA, Lemmens VE, Overbeek LI, Nagtegaal ID, de Wilt JH. Liver resection for metastatic disease; A population-based analysis of trends. *Dig Surg*. 2016;33(2):104–13.
192. Thanikachalam K, Khan G. Colorectal cancer and nutrition. *Nutrients*. 2019;11(1):164.
193. Engstrand J, Kartalis N, Strömberg C, Broberg M, Stillström A, Lekberg T, et al. The Impact of a Hepatobiliary Multidisciplinary Team Assessment in Patients with Colorectal Cancer Liver Metastases: A Population-Based Study. *Oncologist*. 2017;22(9):1067–74.
194. Golan T, Urban D, Berger R, Lawrence YR. Changing prognosis of metastatic colorectal adenocarcinoma: Differential improvement by age and tumor location. *Cancer*. 2013;119(16):3084–91.

195. Sadot E, Groot Koerkamp B, Leal JN, Shia J, Gonen M, Allen PJ, et al. Resection Margin and Survival in 2368 Patients Undergoing Hepatic Resection for Metastatic Colorectal Cancer: Surgical Technique or Biologic Surrogate? *Ann Surg*. 2015;262(3):476–85.
196. Makhloufi S, Turpin A, El Amrani M, André T, Truant S, Bachet JB, et al. Fong's Score in the Era of Modern Perioperative Chemotherapy for Metastatic Colorectal Cancer: A Post Hoc Analysis of the GERCOR-MIROX Phase III Trial. *Ann Surg Oncol*. 2020;27(3):877–85.
197. Manfredi S, Lepage C, Hatem C, Coatmeur O, Faivre J, Bouvier AM. Epidemiology and Management of Liver Metastases From Colorectal Cancer. *Ann Surg*. 2006;244(2):254–9.
198. Wang C, Wainberg ZA, Raldow A, Lee P. Differences in Cancer-Specific Mortality of Right- Versus Left-Sided Colon Adenocarcinoma: A Surveillance, Epidemiology, and End Results Database Analysis. *JCO Clin Cancer Informatics*. 2017;(1):1–9.
199. Passot G, Kim BJ, Glehen O, Mehran RJ, Kopetz SE, Goere D, et al. Impact of RAS Mutations in Metastatic Colorectal Cancer After Potentially Curative Resection: Does Site of Metastases Matter? *Ann Surg Oncol*. 2018;25(1):179–87.
200. Lièvre A, Bachet JB, Le Corre D, Boige V, Landi B, Emile JF, et al. KRAS mutation status is predictive of response to cetuximab therapy in colorectal cancer. *Cancer Res* 2006;66(8):3992–5.
201. Denbo JW, Yamashita S, Passot G, Egger M, Chun YS, Kopetz SE, et al. RAS Mutation Is Associated with Decreased Survival in Patients Undergoing Repeat Hepatectomy for Colorectal Liver Metastases. *J Gastrointest Surg*. 2017;21(1):68–77.
202. Nierop PMH, Galjart B, Höppener DJ, van der Stok EP, Coebergh van den Braak RRJ, Vermeulen PB, et al. Salvage treatment for recurrences after first resection of colorectal liver metastases: the impact of histopathological growth patterns. *Clin Exp Metastasis*. 2019;36(2):109–18.
203. Lodewick TM, de Jong MC, van Dam RM, Bemelmans MH, Olde Damink SW, Dejong CH, et al. Effects of postoperative morbidity on long-term outcome following surgery for colorectal liver metastases. *World J Surg*. 2015;39(2):478–86.
204. Kawamura J, Yazawa T, Sumida K, Kida Y, Ogawa R, Tani M, et al. Clinical efficacy of liver resection after downsizing systemic chemotherapy for initially unresectable liver metastases. *World J Surg Oncol*. 2016;14:56.



205. Morris-Stiff G, Marangoni G, Hakeem A, Farida SG, Gomez D, Toogood GJ, et al. Redefining major hepatic resection for colorectal liver metastases: Analysis of 1111 liver resections. *Int J Surg*. 2016;25:172–7.
206. Yoshimoto T, Morine Y, Imura S, Ikemoto T, Iwahashi S, Saito YU, et al. Maximum Diameter and Number of Tumors as New Prognostic Indicator of Colorectal Liver Metastases. *In Vivo*. 2017;31(3):419–423.
207. Angelsen JH, Horn A, Eide GE, Viste A. Surgery for colorectal liver metastases: The impact of resection margins on recurrence and overall survival. *World J Surg Oncol*. 2014;12:127.
208. Kawai T, Goumard C, Jeune F, Savier E, Vaillant JC, Scatton O. Laparoscopic liver resection for colorectal liver metastasis patients allows patients to start adjuvant chemotherapy without delay: a propensity score analysis. *Surg Endosc*. 2018;32(7):3273–81.
209. Sultana A, Meng R, Piantadosi C, Brooke-Smith M, Chen J, Dolan P, et al. Liver resection for colorectal cancer metastases: a comparison of outcomes over time in South Australia. *HPB(Oxford)*. 2018;20(4):340–6.
210. Bartolini I, Ringressi MN, Melli F, Risaliti M, Brugia M, Mini E, et al. Analysis of prognostic factors for resected synchronous and metachronous liver metastases from colorectal cancer. *Gastroenterol Res Pract*. 2018;2018:5353727.
211. Martínez-Cecilia D, Wicherts DA, Cipriani F, Berardi G, Barkhatov L, Lainas P, et al. Impact of resection margins for colorectal liver metastases in laparoscopic and open liver resection: a propensity score analysis. *Surg Endosc*. 2021;35(2):809–18.
212. Iacopetta B. Are There Two Sides to Colorectal Cancer. *Int J Cancer*. 2002; 101(5): 403–8.
213. Gervaz P, Bucher P, Morel P. Two Colons – Two Cancers: Paradigm Shift and Clinical Implications. *J Surg Oncol*. 2004;88(4):261–6.
214. Marzouk O, Schofield J. Review of Histopathological and Molecular Prognostic Features in Colorectal Cancer. *Cancers (Basel)*. 2011;3(2):2767–810.
215. Baran B, Mert Ozupek N, Yerli Tetik N, Acar E, Bekcioglu O, Baskin Y. Difference Between Left-Sided and Right-Sided Colorectal Cancer: A Focused Review of Literature. *Gastroenterol Res*. 2018;11(4):264–73.
216. Bustamante-Lopez LA, Nahas SC, Nahas CSR, Pinto RA, Marques CFS, Ceconello I. Is there a difference between right-versus left-sided colon cancers? Does side make any

- difference in long-term follow-up? *Arq Bras Cir Dig.* 2019;32(4):e1479.
217. Lee BC, Yu CS, Kim J, Lee JL, Kim CW, Yoon YS, et al. Clinicopathological features and surgical options for synchronous colorectal cancer. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(9):e6224.
  218. Shim JR, Lee SD, Park HM, Lee EC, Park B, Han SS, et al. Outcomes of liver resection in patients with colorectal liver metastases by laparoscopic or open surgery. *Ann Hepato-Biliary-Pancreatic Surg.* 2018;22(3):223–30.
  219. Akyuz M, Aucejo F, Quintini C, Miller C, Fung J, Berber E. Factors affecting surgical margin recurrence after hepatectomy for colorectal liver metastases. *Gland Surg.* 2016;5(3):263–9.
  220. Viganò L, Ferrero A, Lo Tesoriere R, Capussotti L. Liver surgery for colorectal metastases: Results after 10 years of follow-up. Long-term survivors, late recurrences, and prognostic role of morbidity. *Ann Surg Oncol.* 2008;15(9):2458–64.
  221. Pulitanò C, Bodingbauer M, Aldrighetti L, de Jong MC, Castillo F, Schulick RD, et al. Liver resection for colorectal metastases in presence of extrahepatic disease: Results from an international multi-institutional analysis. *Ann Surg Oncol.* 2011;18(5):1380–8.
  222. Neofytou K, Giakoustidis A, Neves MC, Morrison D, Giakoustidis D, Khan AZ, et al. Increased carcinoembryonic antigen (CEA) following neoadjuvant chemotherapy predicts poor prognosis in patients that undergo hepatectomy for liver-only colorectal metastases. *Langebecks Arch Surg.* 2017;402(4):599–605.
  223. Li J, Yi CH, Hu YT, Li JS, Yuan Y, Zhang SZ, et al. TNM Staging of Colorectal Cancer Should be Reconsidered According to Weighting of the T Stage: Verification based on a 25-year Follow-up. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(6):e-2711.
  224. Obrocea F, Sajin M, Marinescu EC, Stoica D. Colorectal cancer and the 7th revision of the TNM staging system: Review of changes and suggestions for uniform pathologic reporting. *Rom J Morphol Embryol.* 2011;52(2):537–44.
  225. Wang Y, Lin HC, Huang MY, Shao Q, Wang ZQ, Wang FH, et al. The Immunoscore system predicts prognosis after liver metastasectomy in colorectal cancer liver metastases. *Cancer Immunol Immunother.* 2018;67(3):435–44.
  226. Cardona K, Mastrodomenico P, D’Amico F, Shia J, Gönen M, Weiser MR, et al. Detailed pathologic characteristics of the primary colorectal tumor independently predict outcome

- after hepatectomy for metastases. *Ann Surg Oncol*. 2013;20(1):148–54.
227. Kim YI, Park IJ, Kim JE, Kim SY, Park JH, Lee JH, et al. Hepatic resection after neoadjuvant chemotherapy for patients with liver metastases from colorectal cancer: Need for cautious planning. *Ann Surg Treat Res*. 2019;97(5):245–53.
  228. Okazaki S, Baba H, Iwata N, Yamauchi S, Sugihara K. Carcinoembryonic antigen testing after curative liver resection for synchronous liver metastasis of colorectal cancer: a Japanese multicenter analysis. *Surg Today*. 2017;47(10):1223–9.
  229. Brouwer NPM, van der Kruijssen DEW, Hugén N, de Hingh IHJT, Nagtegaal ID, Verhoeven RHA, et al. The Impact of Primary Tumor Location in Synchronous Metastatic Colorectal Cancer: Differences in Metastatic Sites and Survival. *Ann Surg Oncol*. 2019;27(5):1580–8.
  230. Resch A, Langner C. Lymph node staging in colorectal cancer: Old controversies and recent advances. *World J Gastroenterol*. 2013;19(46):8515–26.
  231. Amano R, Yamada N, Nakata B, Kimura K, Yashiro M, Ohira M, et al. Prognostic indicator for the resection of liver metastasis of colorectal cancer. *Surg Today*. 2014;44(7):1287–92.
  232. Barresi V, Reggiani Bonetti L, Ieni A, Caruso RA, Tuccari G. Histological grading in colorectal cancer: New insights and perspectives. *Histol Histopathol*. 2015;30(9):1059–67.
  233. Brockmoeller SF, West NP. Predicting systemic spread in early colorectal cancer: Can we do better? *World J Gastroenterol*. 2019;25(23):2887–97.
  234. Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, Paradis V, Rugge M, Schirmacher P, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology*. 2020;76(2):182–8.
  235. Meguerditchian AN, Bairati I, Lagacé R, Harel F, Kibrite A. Prognostic significance of lymphovascular invasion in surgically cured rectal carcinoma. *Am J Surg* 2005;189(6):707–713.
  236. Harris EI, Lewin DN, Wang HL, Lauwers GY, Srivastava A, Shyr Y, et al. Lymphovascular invasion in colorectal cancer: An interobserver variability study. *Am J Surg Pathol*. 2008;32(12):1816–21.
  237. Al-Sukhni E, Attwood K, Gabriel EM, LeVea CM, Kanehira K, Nurkin SJ. Lymphovascular and perineural invasion are associated with poor prognostic features and outcomes in colorectal cancer: A retrospective cohort study. *Int J Surg*. 2017;37:42–9.

238. Jiang HH, Zhang ZY, Wang XY, Tang X, Liu HL, Wang AL, et al. Prognostic significance of lymphovascular invasion in colorectal cancer and its association with genomic alterations. *World J Gastroenterol*. 2019;25(20):2489–502.
239. Liebig C, Ayala G, Wilks JA, Berger DH, Albo D. Perineural invasion in cancer. *Cancer* 2009;115(15):3379–91.
240. Huang Y, He L, Dong D, Yang C, Liang C, Chen X, et al. Individualized prediction of perineural invasion in colorectal cancer: development and validation of a radiomics prediction model. *Chinese J Cancer Res*. 2018;30(1):40–50.
241. Kim JC, Ha YJ, Tak KH, Roh SA, Kwon YH, Kim CW, et al. Opposite functions of GSN and OAS2 on colorectal cancer metastasis, mediating perineural and lymphovascular invasion, respectively. *PLoS One*. 2018;13(8):e0202856.
242. Liebig C, Ayala G, Wilks JA, Verstovsek G, Liu H, Agarwal N, et al. Perineural invasion is an independent predictor of outcomes in colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27(31):5131–7.
243. Zhang MR, Xie TH, Chi JL, Li Y, Yang L, Yu YY, et al. Prognostic role of the lymph node ratio in node positive colorectal cancer: A meta-analysis. *Oncotarget*. 2016;7(45):72898–907.
244. Rosenberg R, Friederichs J, Schuster T, Gertlat R, Maak M, Becker K, et al. Prognosis of patients with colorectal cancer is associated with lymph node ratio: a single-center analysis of 3026 patients over a 25-year time period. *Ann Surg*. 2008;248(6):968–78.
245. Hong KD, Lee SI, Moon HY. Lymph node ratio as determined by the 7th edition of the American Joint Committee on Cancer staging system predicts survival in stage III colon cancer. *J Surg Oncol*. 2011;103(5):406–10.
246. Yeo KH, Kim HH, Kim DY, Kim YJ, Ju JK. A distribution weighted prognostic scoring model for node status in advanced rectal cancer. *Cancer Res Treat*. 2014;46(1):41–7.
247. Lykke J, Rosenberg J, Jess P, Roikjaer O. Lymph node yield and tumour subsite are associated with survival in stage I-III colon cancer: Results from a national cohort study. *World J Surg Oncol*. 2019;17(1):62.
248. Askari A, Nachiappan S, Currie A, Bottle A, Abercrombie J, Athanasiou T, et al. Who requires emergency surgery for colorectal cancer and can national screening programmes reduce this need? *Int J Surg*. 2017;42:60–8.

249. Pisano M, Zorcolo L, Merli C, Cimbanassi S, Poiasina E, Ceresoli M, et al. 2017 WSES guidelines on colon and rectal cancer emergencies: Obstruction and perforation. *World J Emerg Surg.* 2018;13(1):36.
250. Menegozzo CAM, Teixeira-Júnior F, Couto-Netto SDD, Martins-Júnior O, Bernini CO, Utiyama EM. Outcomes of elderly patients undergoing emergency surgery for complicated colorectal cancer: A retrospective cohort study. *Clinics (Sao Paulo).* 2019;74:e1074.
251. Zielinski MD, Merchea A, Heller SF, You YN. Emergency Management of Perforated Colon Cancers: How Aggressive Should We Be? *J Gastrointest Surg.* 2011;15(12):2232–8.
252. Mainenti PP, Romano F, Pizzuti L, Segreto S, Storto G, Mannelli L, et al. Non-invasive diagnostic imaging of colorectal liver metastases. *World J Radiol.* 2015;7(7):157–69.
253. Ong KO, Leen E. Radiological Staging of Colorectal Liver Metastases. *Surg Oncol.* 2007;16(1):7–14.
254. Kinkel K, Lu Y, Both M, Warren RS, Thoen RF. Detection of Hepatic Metastases From Cancers of the Gastrointestinal Tract by Using Noninvasive Imaging Methods (US, CT, MR Imaging, PET): A Meta-Analysis. *Radiology.* 2002;224(3):748–56.
255. Nickel MC, Bipat S, Stoker J. Diagnostic Imaging of Colorectal Liver Metastases With CT, MR Imaging, FDG PET, and/or FDG PET/CT: A Meta-Analysis of Prospective Studies Including Patients Who Have Not Previously Undergone Treatment. *Radiology.* 2010;257(3):674–84.
256. Granata V, Fusco R, de Lutio di Castelguidone E, Avallone A, Palaia R, Delrio P, et al. Diagnostic performance of gadoxetic acid-enhanced liver MRI versus multidetector CT in the assessment of colorectal liver metastases compared to hepatic resection. *BMC Gastroenterol.* 2019;19(1):129.
257. Omichi K, Shindoh J, Cloyd JM, Mizuno T, Chun YS, Conrad C, et al. Liver resection is justified for patients with bilateral multiple colorectal liver metastases: A propensity-score-matched analysis. *Eur J Surg Oncol.* 2018;44(1):122–9.
258. Brown KM, Albania MF, Samra JS, Kelly PJ, Hugh TJ. Propensity score analysis of non-anatomical versus anatomical resection of colorectal liver metastases. *BJS Open.* 2019;3(4):521–31.
259. Wiseman JT, Guzman-Pruneda F, Xourafas D, Chun YS, Ejaz A, Tsung A, et al. Impact of Neoadjuvant Chemotherapy on the Postoperative Outcomes of Patients Undergoing Liver

- Resection for Colorectal Liver Metastases: A Population-Based Propensity-Matched Analysis. *J Am Coll Surg*. 2019;229(1):69–77.
260. Parau A, Todor N, Vlad L. Determinants of survival after liver resection for metastatic colorectal carcinoma. *J BUON*. 2015;20(1):68–77.
261. Hur H, Ko YT, Min BS, Kim KS, Choi JS, Sohn SK, et al. Comparative Study of Resection and Radiofrequency Ablation in the Treatment of Solitary Colorectal Liver Metastases. *Am J Surg*. 2009;197(6):728–36.
262. Ratti F, Fiorentini G, Cipriani F, Catena M, Paganelli M, Aldrighetti L. Laparoscopic vs Open Surgery for Colorectal Liver Metastases. *JAMA Surg*. 2018;153(11):1028–35.
263. Iwatsuki S, Dvorchik I, Madariaga JR, Marsh JW, Dodson F, Bonham AC, et al. Hepatic resection for metastatic colorectal adenocarcinoma: A proposal of a prognostic scoring system. *J Am Coll Surg*. 1999;189(3):291–9.
264. Adam R, Delvart V, Pascal G, Valeanu A, Castaing D, Azoulay D, et al. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: A model to predict long-term survival. *Ann Surg*. 2004;240(4):644–58.
265. Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH. Clinical Score for Predicting Recurrence After Hepatic Resection for Metastatic Colorectal Cancer. *Ann Surg*. 1999;230(3):309–18.
266. Elias D, Cavalcanti A, Sabourin JC, Pignon JP, Decreux M, Lasser P. Results of 136 curative hepatectomies with a safety margin of less than 10 mm for colorectal metastases. *J Surg Oncol*. 1998;69(2):88–93.
267. Serrablo A, Paliogiannis P, Pulighe F, Moro SS, Borrgeto-Estella V, Attene F, et al. Impact of Novel Histopathological Factors on the Outcomes of Liver Surgery for Colorectal Cancer Metastases. *Eur J Surg Oncol*. 2016;42(9):1268–77.
268. Steele CW, Whittle T, Smith JJ. Review: KRAS mutations are influential in driving hepatic metastases and predicting outcome in colorectal cancer. *Chin Clin Oncol*. 2019;8(5):53.
269. Jost E, Major D, Dixon E. An updated scoring system for prediction of survival after resection of colorectal liver metastases: addition of KRAS status as an important risk modifier. *Hepatobiliary Surg Nutr*. 2020;9(1):70–2.
270. Tsilimigras DI, Ntanasis-Stathopoulos I, Bagante F, Moris D, Cloyd J, Spartalis E, et al. Clinical Significance and Prognostic Relevance of KRAS, BRAF, PI3K and TP53 Genetic

- Mutation Analysis for Resectable and Unresectable Colorectal Liver Metastases: A Systematic Review of the Current Evidence. *Surg Oncol*. 2018;27(2):280–8.
271. Zimmitti G, Shindoh J, Mise Y, Kopetz S, Loyer EM, Andreou A, et al. RAS Mutations Predict Radiologic and Pathologic Response in Patients Treated with Chemotherapy Before Resection of Colorectal Liver Metastases. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(3):834–42.
272. Zhang Q, Peng J, Ye M, Weng W, Tan C, Ni S, et al. KRAS Mutation Predicted More Micrometastases and Closer Resection Margins in Patients With Colorectal Cancer Liver Metastases. *Ann Surg Oncol*. 2020;27(4):1164–73.
273. Shindoh J. Japanese experience with hepatic resection of KRAS-mutated colorectal liver metastases. *Chin Clin Oncol*. 2019;8(5):47.
274. Allievi N, Goffredo P, Utria AF, Pisano M, Poiasina E, Lucianetti A, et al. The association of KRAS mutation with primary tumor location and survival in patients undergoing resection of colorectal cancers and synchronous liver metastases. *Chin Clin Oncol*. 2019;8(5):46.
275. Lin Q, Jian M, Niu ZC, Xu PP, Zheng P, Xu JM. Prognostic impact of KRAS and BRAF mutations in patients who underwent simultaneous resection for initially resectable colorectal liver metastases. *Int J Clin Exp Pathol*. 2018;11(12):5981–91.
276. Ke S, Zhan S, Zhu H, Yan D. Topics related to neoadjuvant chemotherapy for resectable liver metastases from colorectal cancer. *J BUON*. 2018;23(2):296–301.
277. Guadagni S, Clementi M, Mackay AR, Ricevuto E, Fiorentini G, Sarti D, et al. Real-life multidisciplinary treatment for unresectable colorectal cancer liver metastases including hepatic artery infusion with chemo – filtration and liquid biopsy precision oncotherapy : observational cohort study. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2020;146(5):1273–90.
278. Pawlik TM, Olino K, Gleisner AL, Torbenson M, Schulick R, Choti MA. Preoperative Chemotherapy for Colorectal Liver Metastases : Impact on Hepatic Histology and Postoperative Outcome. *J Gastrointest Surg*. 2007;11(7):860–8.
279. Misiakos EP, Karidis NP, Kouraklis G. Current treatment for colorectal liver metastases. *J Gastroenterol*. 2011;17(36):4067–75.
280. Bonadio RC, Amor Divino PH, Obando JSM, Lima KCA, Recchimuzzi DZ, Kruger JAP, et al. Conversion Chemotherapy With a Modified FLOX Regimen for Borderline or Unresectable Liver Metastases From Colorectal Cancer: An Alternative for Limited-

- Resources Settings. *J Glob Oncol.* 2019;5:1–6.
281. Ichikawa N, Kamiyama T, Yokoo H, Homma S, Maeda Y, Shinohara T, et al. Preoperative chemotherapy in colorectal cancer patients with synchronous liver metastasis. *Mol Clin Oncol.* 2020;12(4):374–83.
  282. Augestad KM, Bakaki PM, Rose J, Crawshaw BP, Lindsetmo RO, Dørum LM, et al. Metastatic spread pattern after curative colorectal cancer surgery. A retrospective, longitudinal analysis. *Cancer Epidemiol.* 2015;39(5):734–44.
  283. Reding D, Pestalozzi BC, Breitenstein S, Stupp R, Clavien PA, Slankamenac K, et al. Treatment strategies and outcome of surgery for synchronous colorectal liver metastases. *Swiss Med Wkly.* 2017;147:w14486.
  284. Ng WW, Cheung YS, Wong J, Lee KF, Lai PB. A Preliminary Analysis of Combined Liver Resection With New Chemotherapy for Synchronous and Metachronous Colorectal Liver Metastasis. *Asian J Surg.* 2009;32(4):189–97.
  285. Quireze Junior C, Brasil AMS, Morais LK, Campion ERL, Taveira EJJ, Rassi MC. Metachronous colorectal liver metastases has better prognosis – Is it true? *Arq Gastroenterol.* 2018;55(3):258–63.
  286. Krivokapić Z, Šaranović Đ, Stanojević G, Tripković I, Bulajić M, Galun D, et al. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje raka kolona i rektuma. Ministarstvo zdravlja Reublike Srbije. Beograd;2012;52–53.
  287. Gómez-España MA, Gallego J, González-Flores E, Maurel J, Páez D, Sastre J, et al. SEOM clinical guidelines for diagnosis and treatment of metastatic colorectal cancer (2018). *Clin Transl Oncol.* 2019;21(1):46–54.
  288. Pawlik TM, Choti MA. Surgical therapy for colorectal metastases to the liver. *J Gastrointest Surg.* 2007;11(8):1057–77.
  289. Zhu D, Zhong Y, Wei Y, Ye L, Lin Q, Ren L, et al. Effect of neoadjuvant chemotherapy in patients with resectable colorectal liver metastases. *PLoS One.* 2014;9(1):e86543.
  290. Chen EY, Mayo SC, Sutton T, Kearney MR, Kardosh A, Vaccaro GM, et al. Effect of Time to Surgery of Colorectal Liver Metastases on Survival. *J Gastrointest Cancer.* 2021;52(1):169–176.
  291. Vallance AE, van der Meulen J, Kuryba A, Charman SC, Botteril ID, Prasad KR, et al. The timing of liver resection in patients with colorectal cancer and synchronous liver metastases:



- a population-based study of current practice and survival. *Colorectal Dis.* 2018;20(6):486–95.
292. Cirocchi R, Trastulli S, Abraha I, Vettoretto N, Boselli C, Montedori A, et al. Non-resection versus resection for an asymptomatic primary tumour in patients with unresectable stage IV colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;15(8):CD008997.
  293. Aranda E, Aparicio J, Alonso V, Garcia-Albeniz X, Garcia-Alfonso P, Salazar R, et al. SEOM clinical guidelines for diagnosis and treatment of metastatic colorectal cancer 2015. *Clin Transl Oncol.* 2015;17(12):972–81.
  294. de Jong MC, Pulitano C, Ribero D, Strub J, Mentha G, Schulick RD, et al. Rates and patterns of recurrence following curative intent surgery for colorectal liver metastasis: an international multi-institutional analysis of 1669 patients. *Ann Surg.* 2009;250(3):440–8.
  295. Chen Y, Chang W, Ren L, Chen J, Tang W, Liu T, et al. Comprehensive Evaluation of Relapse Risk (CERR) Score for Colorectal Liver Metastases: Development and Validation. *Oncologist.* 2020;25(7):e1041.
  296. Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant JC, Balladur P, Boudjema K, Bachellier P, et al. Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. *Association Française de Chirurgie. Cancer.* 1996;77(7):1254–62.
  297. Margonis GA, Sasaki K, Gholami S, Kim Y, Andreatos N, Rezaee N, et al. Genetic And Morphological Evaluation (GAME) score for patients with colorectal liver metastases. *Br J Surg.* 2018;105(9):1210–20.
  298. Pulitano C, Castillo F, Aldrighetti L, Bodingbauer M, Parks RW, Ferla G, et al. What defines “cure” after liver resection for colorectal metastases? Results after 10 years of follow-up. *HPB(Oxford).* 2010;12(4):244–9.
  299. Tomlinson JS, Jarnagin WR, DeMatteo RP, Fong Y, Kornprat P, Gonen M, et al. Actual 10-year survival after resection of colorectal liver metastases defines cure. *J Clin Oncol.* 2007;25(29):4575–80.
  300. Maeda Y, Shinohara T, Minagawa N, Koyama R, Nagatsu A, Shimada S, et al. Oncological outcomes of repeat metastasectomy for recurrence after hepatectomy for colorectal liver metastases. A case series. *Ann Med Surg (Lond).* 2020;52:24–30.
  301. Al Bandar MH, Kim NK. Current status and future perspectives on treatment of liver

- metastasis in colorectal cancer (Review). *Oncol Rep.* 2017;37(5):2553–64.
302. Kim WJ, Lim TW, Kang SH, Park PJ, Choi SB, Lee SI, et al. Development and validation of novel scoring system for the prediction of disease recurrence following resection of colorectal liver metastasis. *Asian J Surg.* 2020;43(2):438–46.
  303. Mao R, Zhao JJ, Bi XY, Zhang YF, Li ZY, Zhou JG, et al. Interaction of margin status and tumour burden determines survival after resection of colorectal liver metastases: A retrospective cohort study. *Int J Surg.* 2018;53:371–7.
  304. Laurent C, Adam JP, Denost Q, Smith D, Saric J, Chiche L. Significance of R1 Resection for Advanced Colorectal Liver Metastases in the Era of Modern Effective Chemotherapy. *World J Surg.* 2016;40(5):1191–9.
  305. Welsh FK, Tekkis PP, O'Rourke T, John TG, Rees M. Quantification of risk of a positive (R1) resection margin following hepatic resection for metastatic colorectal cancer : An aid to clinical decision-making. *Surg Oncol.* 2008;17(1):3–13.
  306. Muratore A, Ribero D, Zimmitti G, Mellano A, Langella S, Capussotti L. Resection margin and recurrence-free survival after liver resection of colorectal metastases. *Ann Surg Oncol.* 2010;17(5):1324–9.
  307. Wang Z, Wang X, Zhang Z, Wang X, Chen M, Lu L, et al. Association between primary tumor location and prognostic survival in synchronous colorectal liver metastases after surgical treatment: A retrospective analysis of SEER data. *J Cancer.* 2019;10(7):1593–600.
  308. Langella S, Ardito F, Russolillo N, Panettieri E, Perotti S, Mele C, et al. Intraoperative ultrasound staging for colorectal liver metastases in the era of liver-specific magnetic resonance imaging: Is it still worthwhile? *J Oncol.* 2019;2019:1369274.
  309. Okuno M, Goumard C, Mizuno T, Omichi K, Tzeng CD, Chun YS, et al. Operative and short-term oncologic outcomes of laparoscopic vs. open liver resection for colorectal liver metastases located in the posterosuperior liver: A propensity score matching analysis. *Surg Endosc.* 2018;32(4):1776–86.
  310. Tabath M, Lim C, Goumard C, Scatton O. Surgical Glove Technique for Laparoscopic Liver Resection. *J Gastrointest Surg.* 2020;24(8):1912–1919.
  311. Khoo E, O'Neill S, Brown E, Wigmore SJ, Harrison EM. Systematic review of systemic adjuvant, neoadjuvant and perioperative chemotherapy for resectable colorectal-liver metastases. *HPB(Oxford).* 2016;18(6):485–93.

312. Lintoiu-Ursut B, Tulin A, Constantinoiu S. Recurrence after hepatic resection in colorectal cancer liver metastasis -Review article-. J Med Life. 2015;8 Spec Issue:12–4.
313. Navarro-Freire F, Navarro-Sánchez P, Mirón-Pozo B, Delgado-Ureña MT, Jiménez-Ríos JA, García-López PA, et al. Recurrence of liver metastases from colorectal cancer and repeat liver resection. Rev Esp Enferm Dig. 2015;107(12):732–9.

## 7 LISTA SKRAĆENICA

AJCC (American Joint Committee on Cancer) – Američki zajednički odbor za karcinom

ALPPS – podela jetre i ligiranje vene porte pri stepenovanoj hepatektomiji

AWD – sa prisutnim znacima bolesti

bFGF – osnovni faktor rasta fibroblasta

BRAF – Raf kinaza tipa B

CEA – karcinom embrionalni antigen

CEA-R – receptor za karcinom embrionalni antigen

CERR – sveobuhvatna evaluacija rizika od relapsa

CEUS – kontrast-pojačani ultrazvučni pregled

CRC – kolorektalni karcinom

CRLM – jetrene metastaze kolorektalnog karcinoma

CSS – specifično preživljavanje od karcinoma

CT – kompjuterizovana tomografija

DFS – preživljavanje bez bolesti

DOD – umro zbog jetrenih metastaza kolorektalnog karcinoma

ECMTG (European Colorectal Metastases Treatment Group) – Evropska grupa za tretman jetrenih metastaza kolorektalnog karcinoma

EGF – faktor rasta epiderma

EGFR – receptor za epidermalni faktor rasta

EMT – faktor za prelaz epitela u mezenhim

eng. – engleski

EOB MNI – gadolinijum etoksibenzil dietilenetriamin pentsirćetnom kiselinom pojačana magnetna rezonanca

EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) – Evropska platforma za istraživanje kancera

FGF – osnovni faktor rasta fibroblasta

FLR – preostali deo jetre dovoljne veličine

GAME – genetska i morfološka evaluacija

GPT – gvanozin trifosfat

HGF – faktor rasta hepatocita

HT – hemioterapija

ICAM 1 – molekul međućelijske adhezije

ICG – indocijaninska zelena fluorescencija

ICV – donja šuplja vena

IDO – idoleamin

IL 10 – interleukin 10

IL 1 $\beta$  – interleukin 1 $\beta$

IL 6 – interleukin 6

IL 8 – interleukin 8

KRAS – virusni onkogen Kirsten pacova koji izaziva sarkom

lat. – latinski

LN – limfni čvor

LNR – limfonodalna stopa

MHV – srednja hepatična vena

MMP 2 – matrična metaloproteaza 2

MMP 9 – matrična metaloproteaza 9

MMPs – matrična metaloproteaza s

MRI – magnetna rezonanca

NED – bez znakova bolesti

OPN – osteopontin

OS – ukupno preživljavanje

PDGF – faktor rasta koji potiče iz trombocita

PDGF  $\beta$  – faktor rasta koji potiče iz trombocita  $\beta$   
PERICIST – pozitronska emisiona tomografija kriterijumi odgovora solidnih tumora  
PET – pozitronska emisiona tomografija  
PGE 2 – prostaglandin E2  
PIK3/AKT/mTOR – unutarćelijski signalni put  
PVE – embolizacija vene porte  
PVL – ligiranje vene porte  
RAS – geni sarkoma pacova  
RGF – brzi faktor rasta  
RM – resekciona margina  
RM– – negativna resekciona margina  
RM+ – pozitivna resekciona margina  
SAD – Sjedinjene Američke Države  
sar. – saradnici  
SDF 1 – stromalni izvedeni ćelijski faktor  
sLE – antigen Sijalil-Luis (Sialyl Lewis)  
TGF 1 – transformirajući faktor 1  
TGF 2 – transformirajući faktor 2  
TGF  $\beta$  – transformirajući faktor rasta  $\beta$   
TNF  $\alpha$  – faktor nekroze tumora  $\alpha$   
TNF  $\beta$  – faktor nekroze tumora  $\beta$   
US – ultrazvučni pregled  
VCAM 1 – molekul vaskularne adhezije  
VEGF – faktor rasta vaskularnog endotela

## План третмана података

<b>Назив пројекта/истраживања</b>
Анализа интраоперативне процене статуса ресекционе маргине јетрених метастаза колоректалног аденокарцинома у односу на патохистолошки налаз
<b>Назив институције/институција у оквиру којих се спроводи истраживање</b>
а) Институт за онкологију Војводине, Сремска Каменица б) Медицински факултат Нови Сад в)
<b>Назив програма у оквиру ког се реализује истраживање</b>
Истраживање је изведено за потребе израде докторске дисертације, није рађено у оквиру пројектних активности другог типа.
<b>1. Опис података</b>
<i>1.1 Врста студије</i>  <i>Укратко описати тип студије у оквиру које се подаци прикупљају</i> Докторска дисертација

## 1.2 Врсте података

а) **квантитативни**

б) **квалитативни**

## 1.3. Начин прикупљања података

а) анкете, упитници, тестови

б) **клиничке процене, медицински записи, електронски здравствени записи**

в) генотипови: навести врсту \_\_\_\_\_

г) административни подаци: навести врсту \_\_\_\_\_

д) узорци ткива: навести врсту – **ресециране јетрене метастазе колоректалног аденокарцинома**

ђ) снимци, фотографије: **МНИ абдомена**

е) текст, навести врсту - **литература**

ж) мапа, навести врсту \_\_\_\_\_

з) остало: описати: **експериментални подаци о интраоперативној процени ресекционе маргине**

## 1.3 Формат података, употребљене скале, количина података

### 1.3.1 Употребљени софтвер и формат датотеке:

а) Excel фајл, датотека. **xlsx**

б) SPSS фајл, датотека. **sav**

в) PDF фајл, датотека. **pdf**

г) Текст фајл, датотека. **docx**

д) JPG фајл, датотека. **jpg**

е) Остало, датотека \_\_\_\_\_

### 1.3.2. Број записа (код квантитативних података)

а) број варијабли – **велики број**

б) број мерења (испитаника, процена, снимака и сл.) – **69**

### 1.3.3. Поновљена мерења

- а) да
- б) не

Уколико је одговор да, одговорити на следећа питања:

- а) временски размак између поновљених мера је **3 месеца**
- б) варијабле које се више пута мере односе се на **релапс болести**
- в) нове верзије фајлова који садрже поновљена мерења су именоване као Excel fajl 2

Напомене: \_\_\_\_\_

*Да ли формати и софтвер омогућавају дељење и дугорочну валидност података?*

- а) **Да**
- б) **Не**

*Ако је одговор не, образложити* \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

## 2. Прикупљање података

### 2.1 Методологија за прикупљање/генерисање података

#### 2.1.1. У оквиру ког истраживачког нацрта су подаци прикупљени?

- а) експеримент, навести тип – процена ширине ресекционе маргине јетрене метастазе колоректалног аденокарцинома интраоперативно и на дефинитивном патохистолошком препарату ресецираних промена
- б) корелационо истраживање, навести тип – регресиона анализа прикупљених експерименталних података
- ц) анализа текста, навести тип – прикупљање података из литературе
- д) остало, навести шта: проспективно истраживање на популацији болесника оперисаних због јетрених метастаза колоректалног аденокарцинома



*2.1.2 Навести врсте мерних инструмената или стандарде података специфичних за одређену научну дисциплину (ако постоје).*

У току оперативног захвата хирург је инспекцијом и палпацијом процењивао ресекциону маргину јетрених метастаза колоректалног аденокарцинома. Након уклањања јетрених метастаза колоректалног аденокарцинома, исте су послате на патологију на детаљну анализу. Материјал пристигао на патологију је фиксиран у 10% неутралном пуферисаном формалину и укалупљен у парафин, а затим сечени на пресеке дебљине 4 микрона. Парафински пресеци су бојени стандардном хематоксилин-еозин методом. Патолози су претходно припремљене препарате прегледали под светлосним микроскопом, када су и процењивали ширину ресекционе маргине.

## 2.2 Квалитет података и стандарди

### 2.2.1. Третман недостајућих података

а) Да ли матрица садржи недостајуће податке? Да **Не**

Ако је одговор да, одговорити на следећа питања:

- а) Колики је број недостајућих података? \_\_\_\_\_
- б) Да ли се кориснику матрице препоручује замена недостајућих података? Да **Не**
- в) Ако је одговор да, навести сугестије за третман замене недостајућих података

---

### 2.2.2. На који начин је контролисан квалитет података? Описати

**Квалитет података је контролисан применом статистичких тестова, одбацивањем екстрема, као и валидацијом добијених података.**

### 2.2.3. На који начин је извршена контрола уноса података у матрицу?

**Контрола уноса података је изведена поређењем добијених резултата са подацима из литературе.**

### 3. Третман података и пратећа документација

#### 3.1. Третман и чување података

3.1.1. Подаци ће бити депоновани у *Репозиторијуму докторских дисертација на Универзитету у Новом Саду*.

3.1.2. URL адреса <https://cris.uns.ac.rs//searchDissertations.jsf>.

3.1.3.

DOI

---

3.1.4. Да ли ће подаци бити у отвореном приступу?

а) Да

б) Да, али после ембарга који ће трајати до \_\_\_\_\_

в) Не

Ако је одговор не, навести разлог \_\_\_\_\_

3.1.5. Подаци неће бити депоновани у репозиторијум, али ће бити чувани.

Образложење

---

---

#### 3.2 Метаподаци и документација података

3.2.1. Који стандард за метаподатке ће бити примењен?

---

3.2.1. Навести метаподатке на основу којих су подаци депоновани у репозиторијум.

---

---

*Ако је потребно, навести методе које се користе за преузимање података, аналитичке и процедуралне информације, њихово кодирање, детаљне описе варијабли, записа итд.*

---

---

---

---

---

### 3.3 Стратегија и стандарди за чување података

3.3.1. До ког периода ће подаци бити чувани у репозиторијуму? **трајно**

3.3.2. Да ли ће подаци бити депоновани под шифром? Да **Не**

3.3.3. Да ли ће шифра бити доступна одређеном кругу истраживача? Да **Не**

3.3.4. Да ли се подаци морају уклонити из отвореног приступа после извесног времена?

Да **Не**

Образложити

---

---

## 4. Безбедност података и заштита поверљивих информација

Овај одељак **МОРА** бити попуњен ако ваши подаци укључују личне податке који се односе на учеснике у истраживању. За друга истраживања треба такође размотрити заштиту и сигурност података.

### 4.1 Формални стандарди за сигурност информација/података

Истраживачи који спроводе испитивања с људима морају да се придржавају Закона о заштити података о личности

([https://www.paragraf.rs/propisi/zakon\\_o\\_zastiti\\_podataka\\_o\\_licnosti.html](https://www.paragraf.rs/propisi/zakon_o_zastiti_podataka_o_licnosti.html)) и одговарајућег институционалног кодекса о академском интегритету.

4.1.2. Да ли је истраживање одобрено од стране етичке комисије? **Да Не**

Ако је одговор Да, навести датум и назив етичке комисије која је одобрила истраживање  
Етичка комисија Института за онкологију Војводине у Сремској Каменици од 12.4.2018. године и Етичка комисија Медицинског факултета у Новом Саду од 19.4.2018. године.

4.1.2. Да ли подаци укључују личне податке учесника у истраживању? Да **Не**

Ако је одговор да, наведите на који начин сте осигурали поверљивост и сигурност информација везаних за испитанике:

- а) Подаци нису у отвореном приступу
- б) Подаци су анонимизирани
- ц) Остало, навести шта

## 5. Доступност података

*5.1. Подаци ће бити*

*а) јавно доступни*

*б) доступни само уском кругу истраживача у одређеној научној области*

*ц) затворени*

*Ако су подаци доступни само уском кругу истраживача, навести под којим условима могу да их користе:*

---

*Ако су подаци доступни само уском кругу истраживача, навести на који начин могу приступити подацима:*

---

*5.4. Навести лиценцу под којом ће прикупљени подаци бити архивирани.*

Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима

## **6. Улоге и одговорност**

*6.1. Навести име и презиме и мејл адресу власника (аутора) података*

Оливера Крсмановић мејл-olivera.krsmanovic67@gmail.com

*6.2. Навести име и презиме и мејл адресу особе која одржава матрицу с подацима*

Оливера Крсмановић мејл-olivera.krsmanovic67@gmail.com

*6.3. Навести име и презиме и мејл адресу особе која омогућује приступ подацима другим истраживачима*

Оливера Крсмановић мејл-olivera.krsmanovic67@gmail.com