

UNIVERZITET U BEOGRADU  
MEDICINSKI FAKULTET

Igor D. Krdžić

**PARAMETRI RADIKALNOSTI KOD  
LAPAROSKOPSKE I OTVORENE  
HIRURGIJE KARCINOMA KOLONA I  
REKTUMA**

doktorska disertacija

Beograd, 2018.

UNIVERSITY OF BELGRADE  
FACULTY OF MEDICINE

Igor D. Krdžić

**PARAMETERS OF RADICAL RESECTION  
IN LAPAROSCOPIC AND OPEN COLON  
AND RECTAL CANCER SURGERY**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2018.

## PODACI O MENTORU I ČLANOVIMA KOMISIJE

Mentor: Prof. dr Dragan Radovanović, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Kliničko bolnički centar “Dragiša Mišović”, Klinika za hirurgiju

Članovi komisije:

Prof. dr Dragutin Kecmanović, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Klinički centar Srbije, Klinika za digestivnu hirurgiju

Doc. dr Dejan Stevanović, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Kliničko bolnički centar Zemun, Klinika za hirurgiju

Prof. dr Vladimir Ćuk, Univerzitet u Beogradu, Stomatološki fakultet, Kliničko bolnički centar Zvezdara, Klinika za hirurgiju

Datum odbrane: \_\_\_\_\_

## PODACI O DOKTORSKOJ DISERTACIJI

Naslov: Parametri radikalnosti kod laparoskopske i otvorene hirurgije karcinoma kolona i rektuma

### Rezime

Uvod: Veliki broj epidemioloških ispitivanja na svetskom nivou pokazala su da kolorektalni karcinom predstavlja jedan od najčešćih oblika maligniteta ljudske populacije u svim razvijenim zemljama sa zabrinjavajućim trendom porasta učestalosti koji podjednako zahvata oba pola. Rezultati pokazuju da je kolorektalni karcinom u Srbiji drugi vodeći uzrok umiranja (iza raka pluća) u muškoj, a treći (iza raka dojke i raka grlića materice) u ženskoj populaciji. Hirurška resekcija i dalje predstavlja primarni vid lečenja obolelih od kolorektalnog karcinoma. Resekcija kod karcinoma kolona i rektuma se smatra radikalnom kada su proksimalna, distalna i radijalna linija resekcije bez prisustva tumorskih ćelija. Koncept totalne mezorektalne ekscizije podrazumeva kompletno uklanjanje tumora unutar fascijalnog omotača zajedno sa limfnim čvorovima, limfaticima i krvnim sudovima duž kojih tumor može da se širi. Nekoliko randomizovanih multicentričnih studija pokazalo je da nema značajne razlike između laparoskopske i otvorene hirurgije kolona kada se govori o parametrima radikalnosti.

Cilj: Utvrditi da li se laparoskopskim pristupom obezbeđuju svi parametri onkološke radikalnosti kao i u otvorenoj hirurgiji karcinoma kolona i rektuma.

Metod: U studiju su bila uključena 122 pacijenta sa karcinomom kolona i rektuma. Pacijenti su podeljeni u dve jednake grupe, operisane laparoskopskim i otvorenim pristupom. U hirurgiji kolona analizirali smo proksimalnu, distalnu resekcionu liniju i broj uklonjenih limfnih žlezda. U hirurgiji rektuma: proksimalnu, distalnu i cirkumferentnu resekcionu liniju, i broj uklonjenih limfnih žlezda. Takođe, u analizu su bili uključeni i sledeći parametri: procenat konverzije u otvorenu proceduru, trajanje hospitalizacije, postoperativni morbiditet i mortalitet.

Rezultati: Obe grupe su bile jednake u odnosu na uzrast, pol, ASA rezultat, lokalizaciju, veličinu tumora, i vrstu operativnog zahvata. Prema lokalizaciji tumora, najčešće izvedena operacija bila je prednja resekcija rektuma (60,7% u odnosu na 59%). Nije bilo slučajeva sa pozitivnom distalnom linijom resekcije. U hirurgiji kolona, prosečna vrednost proksimalne

resekcione linije statistički je bila značajno veća kod otvorene u odnosu na laparoskopsku hirurgiju (120 mm naprema 100 mm,  $p=0,047$ ), što je identičan slučaj i u hirurgiji rektuma (130 mm naprema 97,5 mm,  $p=0,004$ ). Kada posmatramo distalnu resekcionu liniju, kod pacijenata sa resekcijom kolona prosečna vrednost je bila takođe značajno veća kod otvorene hirurgije u odnosu na laparoskopsku (120 mm naprema 60 mm,  $p=0,003$ ), dok u grupi pacijenata sa resekcijom rektuma nije bilo statistički značajne razlike u dužini distalne resekcione linije (31 mm naprema 25 mm,  $p=0,110$ ). Imali smo u dva slučaja pozitivnu cirkumferentnu resekcionu liniju (CRM) u laparoskopskoj grupi (7,7%), a u tri slučaja u grupi operisanih otvorenim metodom (8,8%). Prosečan broj uklonjenih limfnih čvorova bio je 15 naspram 16. Dužina boravka u bolnici kod pacijenata operisanih laparoskopskim pristupom bila je kraća što je bilo veoma statistički značajno. U pogledu postoperativnih komplikacija, nije utvrđena značajna razlika. Ukupni postoperativni morbiditet je bio 18% naspram 21,3%.  
Zaključak: Laparoskopskim pristupom je moguće obezbediti sve parametre onkološke radikalnosti kao i u otvorenoj hirurgiji karcinoma kolona i rektuma.

Ključne reči: laparoskopija, karcinom kolona, resekciona linija, boravak u bolnici

Naučna oblast: Medicina

Uža naučna oblast: Opšta hirurgija

## REVIEW OF PHD THESIS

Title: Parameters of radical resection in laparoscopic and open colon and rectal cancer surgery

### Abstract

**Introduction:** A large number of epidemiological studies on the world have shown that colorectal cancer is one of the most common malignancies in the human population in all developed countries with a worrying trend of increasing frequency that equally affects both sexes. The results show that colorectal carcinoma in Serbia is the second leading cause of death (behind lung cancer) in males, and the third (behind breast cancer and cervical cancer) in the female population. Surgical resection is still primary treatment for patients with colorectal cancer. In colon and rectal cancer surgery, resection is considered radical when circumferential, proximal and distal resection margin is without the presence of tumor cells. Concept of total mesorectal excision in rectal surgery involves complete removal of tumor with mesorectal fascia which surrounds lymph nodes, lymphatics, and blood vessels. Several randomized multicenter studies have shown that there is no significant difference between laparoscopic and open colon surgery when discussing parameters of radicality.

**Objective:** To determine whether laparoscopic approach provides all parameters of oncological radicality as open surgery of colorectal cancer.

**Method:** The study included 122 patients with carcinoma of colon and rectum, divided into two equal groups, operated by laparoscopic and open approach. In colon surgery we analyzed proximal, distal resection margin, and the number of removed lymph nodes. In rectal surgery: proximal, distal and circumferential resection margins, and the number of removed lymph nodes. In the analysis we also included the following parameters: conversion rate, length of hospital stay, postoperative morbidity and mortality.

**Results:** Both groups were comparable in age, sex, ASA score, tumor localization, tumor size, and type of surgical operation performed. According to localization of the tumor, the most commonly performed operation was anterior resection of the rectum (60.7% versus 59%).

There was no case of tumor involvement of the distal margin. In colon surgery, the mean value of the proximal resection line was statistically significantly higher in open versus laparoscopic surgery (120 mm for 100 mm,  $p = 0.047$ ), which is identical in the case of rectum surgery (130 mm to 97.5 mm,  $p = 0.004$ ). In patients with colon resection, the mean value of distal resection line was also significantly higher in open surgery compared to laparoscopic (120 mm for 60 mm,  $p = 0.003$ ), while in the group of patients with rectal resection there was no statistically significant difference in length of distal resection line (31 mm to 25 mm,  $p = 0.110$ ). In two cases we had circumferential resection margin (CRM) of 1mm (7.7%) in laparoscopic group, and in three cases operated conventionally CRM was 1mm (8.8%). The average number of removed lymph nodes was 15 versus 16. Length of hospital stay for patients assigned to the laparoscopic surgery was shorter with high statistical significance. Concerning postoperative complications, no significant difference was found. The overall postoperative morbidity was 18% vs 21.3%.

Conclusion: With laparoscopic approach it is possible to provide all parameters of oncological radicality as well as in open surgery of colorectal cancer.

Keywords: laparoscopy, colon cancer, resection margin, hospital stay

Scientific field: Medicine

Specific scientific field: General surgery

# SADRŽAJ

<b>1. Uvod</b> .....	1
1.1. Epidemiologija kolorektalnog karcinoma.....	2
1.2. Etiologija kolorektalnog karcinoma.....	4
1.2.1. Nepromenjivi faktori rizika za nastanak kolorektalnog karcinoma.....	4
1.2.2. Promenjivi faktori rizika za nastanak kolorektalnog karcinoma.....	5
1.3. Patogeneza kolorektalnog karcinoma.....	6
1.4. Podela, morfološke i patohistološke karakteristike kolorektalnog karcinoma.....	8
1.5. Razvojni stadijumi i klasifikacioni sistemi (staging) kolorektalnog karcinoma.....	10
1.6. Dijagnostikovanje kolorektalnog karcinoma.....	13
1.7. Prevencija kolorektalnog karcinoma.....	15
1.8. Terapija kolorektalnog karcinoma.....	18
1.8.1. Uloga i značaj hemio i radio terapije u lečenju kolorektalnog karcinoma.....	20
1.8.2. Primena laparoskopije u savremenom hirurškom lečenju kolorektalnog karcinoma.....	23
<b>2. Ciljevi i hipoteze istraživanja</b> .....	27
<b>3. Materijal i metod</b> .....	29
3.1. Mesto i vreme istraživanja.....	30
3.2. Ispitanici – jedinice posmatranja.....	30
3.3. Dizajn istraživanja.....	30
3.4. Kriterijumi za uključenje u istraživanje.....	31
3.5. Kriterijumi za isključenje iz istraživanja.....	31
3.6. Preoperativna evaluacija i selekcija pacijenata.....	31
3.7. Preoperativna priprema pacijenata.....	31
3.8. Principi hirurške tehnike.....	32
3.9. Patohistološka analiza i parametri onkološke radikalnosti.....	36
3.10. Statistička obrada podataka.....	36
<b>4. Rezultati</b> .....	38
4.1. Preoperativne karakteristike pacijenata.....	39
4.1.1. Starost pacijenata.....	39
4.1.2. Pol pacijenata.....	40
4.1.3. ASA kategorija pacijenata.....	41
4.1.4. Lokalizacija tumora.....	42
4.1.5. Preoperativna radioterapija.....	43



4.1.6. Preoperativna hemioterapija.....	44
4.2. Operativne karakteristike pacijenata.....	45
4.2.1. Vrsta operativne procedure.....	45
4.2.2. Mesto incizije.....	46
4.2.3. Anastomoza.....	47
4.2.4. Dimenzije tumora.....	48
4.2.5. Proksimalna resekciona linija.....	49
4.2.6. Distalna resekciona linija.....	50
4.2.7. Cirkumferentna resekciona margina.....	51
4.2.8. Broj uklonjenih limfnih žlezda.....	52
4.2.9. Tip diferentovanost tumora.....	53
4.2.10. T stadijum bolesti.....	54
4.2.11. N stadijum bolesti.....	55
4.2.12. M stadijum bolesti.....	56
4.2.13. Stadijum bolesti.....	57
4.2.14. Učestalost operativne komplikacije.....	58
4.3. Postoperativne karakteristike tumora.....	59
4.3.1. Učestalost postoperativnih komplikacija.....	59
4.3.2. Vrsta postoperativnih komplikacija.....	60
4.3.3. Trajanje hospitalizacije.....	60
4.3.4. Smrtni ishod.....	61
4.3.5. Reintervencija.....	61
4.3.6. Rehospitalizacija.....	62
<b>5. Diskusija.....</b>	<b>63</b>
<b>6. Zaključci.....</b>	<b>75</b>
<b>7. Literatura.....</b>	<b>77</b>

# **1. UVOD**

Maligni tumori su posle kardiovaskularnih bolesti najčešći uzrok smrti u većini razvijenih zemalja sveta i kod nas. Bolesti srca i krvnih sudova i maligne bolesti su činile tri četvrtine svih uzroka smrti u Srbiji 2006. godine. Zato maligne bolesti predstavljaju kako zdravstveni, tako i sociološki i ekonomski problem u čitavom svetu što zahteva mnogo napora da se objasni njihova etiopatogeneza, sprovede prevencija i rana detekcija, kao i adekvatna terapija u cilju što veće stope preživljavanja i zadovoljavajućeg kvaliteta života obolelih pacijenata (Jemal *et al.*, 2008; Ilić, 2015).

Kolorektalni karcinom je jedan je od najčešćih oblika malignih lezija ljudske populacije u svim razvijenim zemljama sa zabrinjavajućim trendom porasta učestalosti koji podjednako zahvata oba pola. Procenjuje se da će 6% osoba tokom svog života oboleti od kolorektalnog karcinoma, a polovina njih će umreti od te bolesti (Ferlay *et al.*, 2010).

Relativno duga evolucija - od prekanceroznih lezija do ranih oblika karcinoma – čini kolorektalni karcinom pogodnim za ranu detekciju i prevenciju sprovođenjem skrininga (Levin *et al.*, 2011). Uklanjanjem prekanceroznih lezija očekuje se smanjenje incidencije, a otkrivanjem ranih stadijuma raka debelog creva, procenjena redukcija smrtnosti je 21-33% (Vernon *et al.*, 2004). Zbog preventabilnih mogućnosti kod karcinoma debelog creva, skrining premalignih ili ranih oblika bolesti postaje prioritet u zdravstvenom sistemu većine zemalja sveta.

Rastuće bazično znanje o karakteristikama ovog karcinoma, kao i intenzivan rad na unapređenju prevencije, dijagnostike i hirurške tehnike, doveli su do poboljšanja ukupnog preživljavanja, ali je ono i dalje nezadovoljavajuće, jer samo 50% pacijenata živi pet godina nakon potencijalno kurativne resekcije (Smith *et al.*, 2006; Binefa *et al.*, 2014).

### **1.1. Epidemiologija kolorektalnog karcinoma**

Rak debelog creva predstavlja 9,7% svih malignih bolesti u svetu. Treći je karcinom po učestalosti kod muškaraca (663 000 slučajeva, 10.0% od svih neoplazmi) i drugi kod žena (571 000 slučajeva, 9.4% od svih neoplazmi). Drugi je vodeći uzrok smrti od karcinoma u mnogim zemljama širom sveta. U 2008. godini u svetu je dijagnostikovano više od 1,2 miliona obolelih od karcinoma debelog creva i 608.700 smrtnih slučajeva od karcinoma ove lokalizacije (Ferlay *et al.*, 2010; Jemal *et al.*, 2011; Davis *et al.*, 2013; Klabunde *et al.*, 2009; Gimeno Garcia, 2012).

Oko 60% svih karcinoma debelog creva javlja se u razvijenim zemljama (Miladinov-Mikov, 2010). Najveća standardizovana stopa incidencija je u Australiji i na Novom Zelandu (muškarci - 45,7; žene - 33), u Evropi (muškarci – 41,3; žene – 26,3), i Severnoj Americi, dok je najniža u Africi (muškarci – 7,0; žene – 5,8) i južno-centralnoj Aziji (muškarci – 3,7; žene – 10,7) (GLOBCAN, 2012). Incidencija kolorektalnog karcinoma se povećava u nekim zemljama sa niskim rizikom, uključujući Španiju i brojne zemlje istočne Azije i istočne Evrope. Dodatno, tokom poslednje decenije zabeležen je rapidan porast incidencije kolorektalnog karcinoma u niskorazvijenim zemljama azijsko-pacifičkog regiona (GLOBCAN, 2012). Stopa incidencije je veća kod muškaraca u odnosu na žene (1,4:1). Rizik razvoja kolorektalnog karcinoma raste sa starenjem populacije u razvijenim zemljama, tako da se ređe dijagnostikuje pre 40. godine života, a više od 90% obolelih je starosti preko 50 godina kod oba pola. Verovatnoća razvoja kolorektalnog karcinoma kod osoba starosti 75 godina je jedan od 42 muškarca i jedna od 61 žene. Smatra se da je porast incidencije kolorektalnog karcinoma u nerazvijenim zemljama posledica promene načina života i ishrane koji su sve sličniji navikama u zapadnim zemljama (Watson, 2011; Benson, 2007).

Približno 609 000 smrtnih slučajeva je uzrokovano kolorektalnim karcinomom, što predstavlja 7,1% svih smrtnih slučajeva nastalih usled karcinoma (Benson, 2007). Posledično CRC se nalazi na četvrtom mestu, po smrtnosti na skali svih neoplastičnih bolesti. Najveći mortalitet kod oba pola beleži se u Centralnoj i Istočnoj Evropi gde standardizovana stopa mortaliteta iznosi 20,1 za muškarce i 12,2 za žene. Najniži mortalitet je u Srednjoj Africi i iznosi 3,5 i 2,7 za muški, odnosno ženski pol (Ferlay *et al.*, 2010).

U Evropi incidencija raste za 0,5% godišnje, posebno u severnom i istočnom delu kontinenta. U većini evropskih zemalja mortalitet opada od devedesetih godina prošlog veka. Petogodišnje preživljavanje se udvostručilo od sedamdesetih do 2000. godine: za karcinom kolona kod muškaraca sa 22% na 50% i kod žena sa 23% na 51%; za karcinom rektuma kod muškaraca sa 23% na 51% i kod žena sa 27% na 55%. Objašnjenje za ovaj trend je dijagnostikovanje ranijih stadijuma oboljenja i bolji terapijski pristup (Zavoral *et al.*, 2009).

U poređenju sa ostalim evropskim zemljama, prema podacima Globocan-a, Srbija se nalazi na 19. mestu po incidenciji kolorektalnog karcinoma kod muškaraca sa standardizovanim stopom incidencije od 33,5. U ženskoj populaciji Srbija se nalazi na 20. mestu po standardizovanoj stopi incidencije koja iznosi 21,6. Trend incidencije koji proizlazi iz navedenih podataka je u skladu sa trendovima incidencije u istočnoevropskim zemljama

gde je i dalje prisutan porast incidencije i mortaliteta od kolorektalnog karcinoma (GLOBCAN, 2012).

Prema podacima Registra za rak Centralne Srbije, procenjuje se da godišnje u Republici Srbiji od kolorektalnog karcinoma približno oboli 3800 ljudi, a umre 2300 ljudi. Muškarci oboljevaju za 1,45 puta češće u odnosu na žene. U posmatranom periodu između 1999. i 2009. godine u Centralnoj Srbiji značajno raste trend oboljevanja od karcinoma kolona kod oba pola i karcinoma rektuma kod muškaraca (Institut za javno zdravlje Srbije, 2011). Incidencija je porasla gotovo tri puta u muškoj populaciji, i nešto više od dva puta u ženskoj. Stopa incidencije u našoj zemlji raste sa godinama starosti, kod muškaraca 70-74 godine, kod žena posle 75. godine. Treba napomenuti da je kolorektalni karcinom u Srbiji drugi vodeći uzrok smrtnosti (posle karcinoma pluća) u muškoj, a treći (posle karcinoma dojke i grlića materice) u ženskoj populaciji (Institut za javno zdravlje Srbije, 2011, Krivokapic, 2012.).

## **1.2. Etiologija kolorektalnog karcinoma**

Etiologija kolorektalnog karcinoma, kao i najvećeg broja malignih oboljenja, još uvek nije dovoljno razjašnjena. Međutim, rezultati dosadašnjih epidemioloških istraživanja ukazuju na brojne faktore koji su povezani sa većim rizikom obolevanja, kao i potencijalne faktore koji mogu umanjiti rizik za oboljevanje. Svi faktori rizika koji mogu izazvati nastanak kolorektalnog karcinoma podeljeni su na nepromenljive ili nemodifikujuće i na one podložne prevenciji odnosno potencijalno promenjive ili modifikujuće faktore (Ministarstvo zdravlja Republike Srbije, 2011; American Cancer Society, 2011; Watson & Collins, 2011).

### **1.2.1. Nepromenljivi faktori rizika za nastanak kolorektalnog karcinoma**

Godine starosti nose nepromenljivi rizik jer se sa njihovim povećanjem povećava i rizik nastanka kolorektalnog karcinoma (Ferlay *et al.*, 2010). Oko 91% obolelih i 94% umrlih ima više od 50 godina. Rizik za nastanak kolorektalnog karcinoma je veći 15 puta kod starijih od 50 godina, u odnosu na starosnu grupu 20-49 godina (Benson, 2007). U odnosu na pol, incidencija i mortalitet su za 35-40% veći kod muškaraca nego kod žena (American Cancer Society, 2011; Dugandžija & Kukić, 2014). Prema rezultatima Američkog udruženja za rak incidencija (20%) i mortalitet (45%) kolorektalnog karcinoma su kod pripadnika crne rase veći u odnosu na pripadnike bele rase (American Cancer Society, 2011). Rizik od nastanka kolorektalnog karcinoma 2-3 puta je veći kod najbližih srodnika obolelih, a ako je dijagnostikovao u mlađim godinama, rizik se povećava na 3-6 puta. Smatra se da oko 20%

osoba sa kolorektalnim karcinomom ima bliske srodnike sa ovim oboljenjem (Winaver *et al.*, 1996; Dugandžija, 2010). Inflamatorne bolesti creva, ulcerozni kolitis i Kronova bolest kolona, su potencijalne prekancerozne bolesti, koje u zavisnosti od dužine trajanja bolesti, i stepena inflamacije mogu doprineti razvoju kolorektalnog karcinoma, naročito u slučaju dugog trajanja bolesti. Pacijentima sa ekstenzivnim ulceroznim kolitisom nakon 10 godina trajanja bolesti savetuju se skrining kolonoskopije sa multiplim biopsijama u cilju ranog otkrivanja kolorektalnog karcinoma, obzirom da ova bolest nosi 2,75 puta veći rizik za njegov nastanak u odnosu na opštu populaciju (Eaden *et al.*, 2001; Canavan *et al.*, 2006; Rizzo *et al.*, 2011). Treba napomenuti, da su hereditarni kolorektalni karcinomi odgovorni za 5-10% svih karcinoma debelog creva. Nasleđuju se autosomno dominantno i mogu se grupisati u tri glavne grupe sindroma: familijarna adenomatozna polipoza, hereditarni nepolipozni kolorektalni karcinom i hamartomatozni polipozni sindromi (Dugandžija & Kukić, 2014).

### **1.2.2. Promenljivi faktori rizika za nastanak kolorektalnog karcinoma**

U faktore rizika za nastanak kolorektalnog karcinoma koji su potencijalno promenljivi spadaju: ishrana, gojaznost, šećerna bolest, alkohol i pušenje. Epidemiološka istraživanja su pokazala da je način ishrane je u strogoj korelaciji sa nastankom kolorektalnog karcinoma (Popkin, 1994; Giovannucci & Willett, 1994; Key *et al.*, 2002)

Istraživanja su pokazala da je nastanak adenoma i kasnije karcinoma povezan sa uzimanjem životinjskih masti i crvenog mesa (Nimptsch *et al.*, 2014; Kotzev *et al.*, 2008). U zemljama gde je incidencija kolorektalnog karcinoma veća, masti u ishrani sačinjavaju 40-50% kalorijskog unosa dok je u nerazvijenim zemljama taj procenat između 10 i 15% (Chan *et al.*, 2011). Mehanizmi koji povećavaju rizik od nastanka kolorektalnog karcinoma povezani sa sastojcima crvenog mesa su visok sadržaj proteina i masti i obrada na visokim temperaturama (Cross & Sinha, 2004; Sugimura, 2000). Ishrana bogata crvenim mesom i životinjskim mastima povećava značaj crevne mikroflore koja u odnosu na sastav hrane menja svoje metaboličke osobine u odnosu na povećano lučenje žučnih kiselina, njihov prelaz u sekundarne i tercijarne i na kraju u litoholnu koja ima kancerogeno delovanje (Cross & Sinha, 2004; Sugimura, 2000). Rezultati prethodnih istraživanja pokazuju da je rizik za nastanak kolorektalnog karcinoma veći za oko 18% ako se smanji unos dijetetskih vlakana sa oko 10-15 na ispod 10 grama dnevno (Park *et al.*, 2005). Protektivna uloga dijetetskih vlakana povezana je sa vezivanjem vode, žučnih kiselina i drugih toksičnih materija, frekvencijom crevnih pražnjenja a time se smanjuje rizik od kancerogenog delovanja različitih produkata u

stolici (Lipkin *et al.*, 1999). Dijetetska vlakna vezuju kancerogene i time smanjuju njihov kontakt sa crevnim zidom, a utiču povoljno i na mikrofloru creva odgovornu za sintezu vitamina i enzima korisnih za neutralizaciju potencijalno kancerogenih materija (Bingham, 1990).

U mnogim studijama je uočeno da prekomerna telesna težina, gojaznost i šećerna bolest predstavljaju faktore rizika za nastanak kolorektalnog karcinoma kod oba pola (Larsson & Wolk, 2007). Mehanizmi koji povećavaju rizik od nastanka kolorektalnog karcinoma kod gojaznosti nisu do kraja poznati (Giovannucci, 1995; Giovannucci, 2002; Giovannucci, 2007). Takve osobe često imaju metabolički sindrom, insulinsku rezistenciju i proteine koje sekretuju adipociti: serumski adiponektin, leptin, rezistin, TNF, IL-6. Povećanje količine masti u organizmu dovodi do hronične inflamacije koja može da indukuje kancerogenezu i progresiju tumora. Dodatno, pored zapaljenske komponente, hiperinsulinemija i povećana aktivacija insulinskih grow factor-1 receptora vode ka povećanju ćelijske proliferacije i redukcije apoptoze što sledstveno vodi u kancerogenezu (Giovannucci, 2007). Važno je napomenuti da dijabetes i kolorektalni karcinom imaju slične faktore rizika, uključujući fizičku neaktivnost i gojaznost (Larsson *et al.*, 2005; Giovannucci, 2007).

Istraživanja su pokazala da hronična upotreba alkohola povećava rizik za nastanak kolorektalnog karcinoma. Naime, osobe koje konzumiraju alkohol (2-4 pića dnevno) imaju 23% veći rizik za nastanak maligniteta u odnosu na one koji piju manje od jednog pića dnevno (Ferrari *et al.*, 2007). Smatra se da je rizik od nastanka tumora na debelom crevu kod uzimanja alkohola povezan sa porastom acetaldehida, abnormalnom DNA metilacijom, imunosupresijom, indukcijom P-450 enzima i aktivacijom jetrinih prokancerogena ili promenama u sastavu žučnih kiselina (Ferrari *et al.*, 2007; Anderson *et al.*, 2005).

### **1.3. Patogeneza kolorektalnog karcinoma**

Značajnu ulogu u nastanku kolorektalnog karcinoma imaju njegove anatomske, histološke i fiziološke karakteristike. Naime, velika dužina debelog creva i njegova velika površina kontinuirano su u kontaktu sa svarenom hranom, razgradnim produktima, različitim hemijskim materijama i toksinima, te je na taj način debelo crevo izloženo njihovim nepovoljnim uticajima. Sledeći razlog štetnog delovanja svaene hrane je vreme tokom koga je crevni sadržaj u kontaktu sa sluznicom a ono iznosi oko 6 sati što pojačava štetne efekte. Ne sme se zanemariti ni značaj prisutne bakterijske flore u debelom crevu, njen uticaj na sadržaj u lumenu i hemijske promene koje se u njemu dešavaju i nepovoljno deluju na

sluznicu. Treba naglasiti da na oštećenje sluznice debelog creva deluju i različiti faktori, kako oni dospeli iz hrane tako i naše životne navike, biološko stanje organizma, starenje sa svojim karakteristikama i naravno ćelijski ciklus rasta, obnavljanja i smrti ćelije koji su pod direktnim uticajem imunološkog i hormonalnog statusa organizma. Svi navedeni faktori utiču na aktivaciju molekularnih puteva koji dovode do aktivacije genetičkih promena koje leže u osnovi nastanka kolorektalnog karcinoma (Mundade et al., 2014; Grady & Markowitz, 2015)

Većina kolorektalnih karcinoma nastaje sporadično (70-80%) kao rezultat akumulacije genetskih varijacija u sadejstvu sa različitim spoljašnjim uticajima, kao faktorima rizika. Smatra se da sporadični karcinom nastaje kao posledica niza genetskih promena koji delovanjem na sluznicu kolona od normalnog epitela dovode do nastanka karcinoma. Taj kontinuirani proces traje godinama i sporo napreduje od prve prekursorske lezije – adenomatoznog polipa (Vogelstein *et al.*, 1988). Polipi su posledica hiperproliferacije epitela mukoze kolona i smatraju se benignim tvorevinama. Dele se u dve grupe koje imaju različit tumorski potencijal. Naime, prva grupa su neneoplastični ili hiperplastični polipi koje predstavljaju blede sesilne čvoriće veličine do 5 mm koji retko imaju peteljku. To su benigne promene za koje nema dokaza da maligno alterišu i obično se smatraju tvorevinama koje nastaju pod uticajem mikrookoline, te im se broj povećava sa godinama starosti. Drugu grupu čine neoplastični polipi ili adenomi koji mogu da se transformišu u karcinom. Kada adenom dostigne veličinu od 1 cm invazivni karcinom se može razviti u narednih 1-14 godina. Nastali fokalni karcinom u adenomu je invazija karcinoma do lamine muscularis mucosae i ne zahvata limfne puteve, pa je takav polip moguće odstraniti endoskopskom ili hirurškom resekcijom (Vogelstein *et al.*, 1988). Dakle, početna promena je proliferacija kriptalnog epitela sa postepenim porastom adenomatoznog polipa, nastankom neravne površine i pojavom displazije epitela koji usled poremećaja mehanizama kontrole rasta progredira ka dubljim slojevima sluzokože debelog creva (Fearon & Vogelstein, 1990). Jako važnu ulogu u patogenezi kolorektalnog karcinoma imaju genetske nestabilnosti koje se manifestuju progresijom jednim od 3 molekularna puta u samom nastanku tumora: hromozomska nestabilnost (CIN, engl. Chromosomal INstability), mikrosatelitna nestabilnost (MSI, engl. MicroSatellite Instability) i kancerogeneza epigenetskim mehanizmima (Ahnen, 1990; Fearon & Vogelstein, 1990; Ilyas & Tomlinson, 1996).



#### **1.4. Podela, morfološke i patohistološke karakteristike kolorektalnog karcinoma**

U osnovi, kolorektalni karcinomi se dele na sporadičnu, familijarnu i hereditarnu formu. Oko 70% svi kolorektalnih karcinoma predstavljaju sporadični karcinomi. Oni nastaju kod pacijenta koji u porodici nemaju članove obolele od ovog maligniteta. Familijarne forme kolorektalnog karcinoma su zastupljene u 20-30% pacijenata i kod njih postoji pozitivna porodična anamneza za kolorektalni karcinom, ali bolest se ne može okarakterisati kao hereditarna, jer nema poznate genetske osnove. Hereditarne forme kolorektalnog su najređe po učestalosti (do 5%). Hereditarni sindromi u okviru kojih se javlja kolorektalni karcinom su hereditarni nepolipozni karcinom kolona (Lynch sindromi i familijarni sindrom X), familijarna adenomatozna polipoza i ostale retke forme kancerskih sindroma (Muir Torre sindrom, Gardnerov sindrom, MYH-udružena polipoza kolona, Peutz-Jeghersov sindrom) (Rustgi, 2007; Jass, 2007).

Najveći broj karcinoma lokalizovan je u rektumu i sigmoidnom kolonu (75%), zatim u cekumu i ascendentnom kolonu (16%). Kolorektalni karcinomi mogu biti različitog oblika i veličine u zavisnosti od lokalizacije. Pa tako, karcinomi proksimalnog kolona su najčešće polipoidnog ili fungoidnog izgleda sa tendencijom rasta ali najčešće bez okluzije lumena. Tumori distalnog kolona imaju karakteristike infiltrativno-ulceroznog rasta i u vidu prstena sužavaju lumen sa zahvatanjem čitave cirkumferencije zida sa slikom opstrukcije kolona. Oba tipa infiltrišu zid creva da bi se pojavili subserozno ili serozno kao čvrste mase. U predelu sigmoidnog kolona i rektuma javlja se difuzno infiltrativni oblik tumora sa intramuralnim rastom ili anularni sa cirkumferentnim zahvatanjem zida i konstrikcijom lumena. Uticaj makroskopskog izgleda na prognozu nije dokazan, izuzev za redak infiltrativni oblik koji ima lošu prognozu (Morson & Bussey, 1985; Hermanek, 1988; Jass, 2007).

Stepen diferentovanosti kolorektalnog karcinoma se procenjuje na osnovu stepena anaplazije, ćelijskog i jedarnog polimorfizma, pojave hiperhromatina i drugih parametara, te se shodno navedenim parametrima razlikujemo (Jass, 2007):

- dobro diferentovani kolorektalni karcinom čije su tumorske karakteristike slične normalnom epitelu kolona sa celularnim polaritetom koji je blago narušen,
- srednje ili umereno diferentovan gde je tumor sastavljen iz regularnih i lako iregularnih tubula dok je celularni polaritet narušen ili izgubljen,

- slabo diferentovan tumor ima sve karakteristike karcinoma kolona i jedva je sličan normalnom epitelu,
- nediferentovani kolorektalni karcinom gde nema glandularne diferencijacije (obuhvata sitnoćelijski i nediferentovani tip kolorektalnog karcinoma).

Dodatno, shodno stepenu diferentovanosti i odnosu maligniteta svi kolorektalni karcinomi se mogu podeliti na tumore niskog stepena maligniteta (low grade carcinomas) koji obuhvataju dobro i srednje diferentovane karcinome i tumore visokog stepena maligniteta (high grade carcinoma) koji obuhvataju slabo diferentovane i nediferentovane kolorektalne karcinome (Hermanek, 1988). Važno je napomenuti da se slabo diferentovani karcinomi se sreću u 20-25% reseciranih karcinoma (Fenoglio & Noffsinger, 1995).

Sa patohistološkog aspekta kolorektalni karcinomi mogu se javiti u vidu: adenokarcinoma, karcinoidnih tumora, planocelularnih karcinoma, sarkoma i limfoma. Važno je napomenuti da adenokarcinomi, koji vode poreklo iz žlezdanih epitelnih ćelija zida creva, čine više od 95% ukupnog broja kolorektalnih karcinoma. Dalje, adenokarcinomi se dele u dve vrste na osnovu morfologije ćelija raka: mucinozni (98-99%) i karcinomi ćelija "pečatnog prstena" tzv. prsten tumori (zbog nakupljanja intracelularnog mucina) (1-2%). Adenokarcinomi mogu biti dobro diferentovani, umereno ili slabo diferentovani. Mucinozni adenokarcinomi, kod kojih po definiciji preko 50% volumena sačinjava mucin, javljaju se u oko 10% bolesnika s adenokarcinomom debelog creva i najčešće su povezani s lošijom prognozom (Stanojević *et al.*, 2009; Langner *et al.*, 2012; Gopalan *et al.*, 2011).

Planocelularni karcinomi su tumori koji nastaju od ćelija sličnih ćelijama kože. Javlja se kod pacijenata starosti oko 60 god i češći je kod muškaraca. Karcinoid je neuobičajena vrsta sporo rastućeg tumora i nazvan je neuroendokrinim tumorom. Ova vrsta tumora raste u hormonski aktivnim tkivima, obično u digestivnom sistemu i vrlo je redak. Sarkomi su tumori kostiju, mišića, tkiva i većina kolorektalnih sarkoma su lejomiosarkomi (nastaju iz glatko-mišićnih ćelija debelog creva). Limfom je redak tumor koji čini 1,4% limfoma ljudskog organizma, 10-20% gastrointestinalnih limfoma, odnosno 0,2-0,6% svih malignih tumora debelog creva. (Stanojević *et al.*, 2009; Jass, 2007).

## 1.5. Razvojni stadijumi i klasifikacioni sistemi (staging) kolorektalnog karcinoma

Patološki stadijum bolesti se odnosi na stepen tumorskog rasta i njegovog širenja. Da bi se odredio stadijum bolesti potrebno je definisati sledeće parametre: dubinu invazije, zahvaćenost limfnih nodusa, vaskularnu invaziju i udaljene metastaze (Rosai, 2004). Za određivanje stadijuma tumorskog rasta primenjuju se različiti klasifikacioni sistemi, koji se baziraju na stepenu tumorskog rasta zavisnog od lokalnog širenja tumora i prisustva metastaza u regionalnim limfnim čvorovima (Horton & Tepper, 2005). Najpoznatiji klasifikacioni sistemi su (Slika 1, Tabela 1):

1) Dukes-ova klasifikacija (Dukes, 1932):

A - tumor koji infiltruje sluznicu i submukozu do mišićnog omotača, bez metastaza u regionalnim limfnim nodusima;

B - tumor u potpunosti infiltruje zid creva, a eventualno i parakolično masno tkivo, ali bez metastaza u regionalne limfne noduse;

C - tumor sa metastazama u regionalnim limfnim nodusima;

D - tumor sa udaljenim metastazama;

2) Astler-Coller-ova klasifikacija (Astler & Coller, 1954):

B stadijum podeljen na B1 ako infiltrira muscularis propriu i B2 ako probija muscularis propriu;

C stadijum je podeljen na C1 ako infiltrira muscularis propriu i ima metastaze u limfnim nodusima i C2 ako probija muscularis propriu i ima metastaze u limfnim nodusima.

3) TNM klasifikacioni sistem (AJCC, 2010):

Najčešće korišćeni staging sistem za kolorektalni karcinom je predložen od strane American Joint Committee on Cancer (AJCC), poznat je kao TNM klasifikacioni sistem.

Oznaka T opisuje stepen infiltracije zida creva od strane primarnog tumora

Tis: Karcinom u najranijem stadijumu (in situ), nalazi se u mukozi.

T1: Karcinom je infiltrisao unutrašnji mišićni omotač i proširio se do submukoznog sloja.

T2: Karcinom se proširio na spoljašnji mišićni omotač (muscularis propria).

T3: Karcinom je porastao do seroznog omotača, ali ga nije probio, nije u kontaktu sa susednim organima.

T4a: Tumor je probio serozni omotač tj. visceralni peritoneum.

T4b: Označava invaziju okolnih organa.

Oznaka N opisuje limfonodalni status, tj. da li se tumor proširio do regionalnih limfnih nodusa, i koji broj žlezda je zahvaćen. Preporuka od strane AJCC je da se najmanje 12 regionalnih limfnih nodusa analizira prilikom staging-a CRC.

N0: Nema širenja tumora u regionalne limfne noduse

N1: Kancerske ćelije su viđene u 1-3 regionalnih limfnih nodusa

N1a: Invazija jednog regionalnog limfnog nodusa

N1b: Invazija 2 ili 3 regionalna limfna nodusa

N1c: Mali depoziti kancerskih ćelija viđeni u masnom tkivu oko regionalna limfna nodusa, ali ne u njima.

N2: Invazija 4 ili više regionalnih limfnih nodusa

N2a: Zahvaćena 4-6 regionalna limfna nodusa

N2b: Zahvaćeno 7 i više regionalnih limfnih nodusa

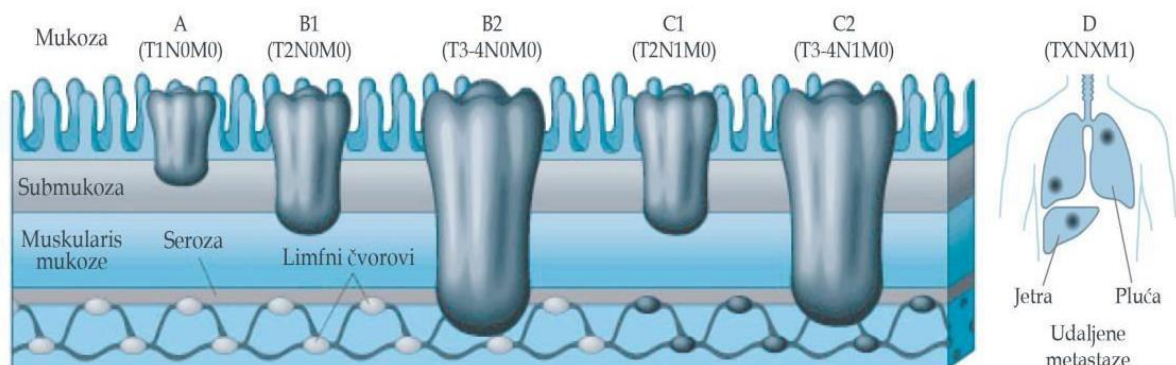
M se odnosi na udaljene metastaze (najčešća mesta sekundarnih depozita kod kolorektalnog karcinoma su jetra i pluća, ali i udaljene limfne žlezde, mada se može proširiti i na sve druge organe).

M0: Bez udaljenih metastaza

M1a: Postoji metastaza u jednom udaljenom organu ili udaljenim limfnim žlezdama.

M1b: Postoje metastaze u više od jednog udaljenog organa.

Stadijum tumora određuje se na osnovu T, N i M kategorije. Stadijumi se označavaju rimskim brojem od I (rani karcinom) do IV (uznapredovala bolest) sa slovnom oznakom substadijuma.



Slika 1. Stadijumi razvoja kolorektalnog karcinoma u odnosu na primenjene klasifikacione sisteme. Preuzeto i modifikovano iz AJCC, 2010.

Stage	T	N	M	Dukes	Astler-Coller
<b>0</b>	Tis	N0	M0	-	-
<b>I</b>	T1	N0	M0	A	A
	T2	N0	M0	A	B1
<b>IIA</b>	T3	N0	M0	B	B2
<b>IIB</b>	T4a	N0	M0	B	B2
<b>IIC</b>	T4b	N0	M0	B	B3
<b>IIIA</b>	T1-T2	N1/N1c	M0	C	C1
	T1	N2a	M0	C	C1
<b>IIIB</b>	T3-T4a	N1/N1c	M0	C	C2
	T2-T3	N2a	M0	C	C1/C2
<b>IIIC</b>	T1-T2	N2b	M0	C	C1
	T4a	N2a	M0	C	C2
	T3-T4a	N2b	M0	C	C2
	T4b	N1-N2	M0	C	C3
<b>IVA</b>	bilo koji T	bilo koji N	M1a	D	-
<b>IVB</b>	bilo koji T	bilo koji N	M1b	D	-

Tabela 1. Prikaz klasifikacionih sistema za kolorektalni karcinom

Sistem AJCC poznaje ukupno 4 opšta stadijuma, koji se dobijaju grupisanjem pojedinih TNM stadijuma. Stadijum 0 je zapravo tumor debelog creva „in situ“ – TisN0M0. Stadijum 1 obuhvata sve vidljive tumore koji prodiru kroz zid debelog creva od sluzokože do mišićnog sloja (T1-2, N0M0). Stadijum 2 ima 3 pod-stadijuma; A, B i C. U stadijumu 2A tumor je probio do subseroze, ali nema regionalnih ili udaljenih metastaza (T3N0M0). U stadijumu 2B tumor je probio serozu, ali nije srastao za okolne organe, nema regionalnih niti u daljenih metastaza (T4aN0M0). U stadijumu 2C tumor je probio serozu i srastao za okolne organe, ali nema regionalnih niti u daljenih metastaza (T4bN0M0). Stadijum 3 ima takođe tri pod-stadijuma: A, B i C. U stadijumu 3A se nalaze tumori koji se ubrajaju u kategorije T1-2N1M0 i T1N2M0. U stadijumu 3B se nalaze tumori kategorije T3-T4aN1M0, T1-T2N2aM0 i T2N2bM0. U stadijumu 3C se nalaze tumori kategorija T4aN2aM0, T3-4aN2bM0 ili T4bN1-2M0. Najzad, stadijum 4 ima dva pod-stadijuma: A i B. U stadijumu 4A se nalaze tumori bilo koje kategorija T, bilo koje kategorije N, ali i kategorije M1a. U stadijumu 4B se nalaze bilo koje kategorija T, bilo koje kategorije N, ali i kategorije M1b.

## 1.6. Dijagnostikovanje kolorektalnog karcinoma

Postavljanju definitivne dijagnoze kolorektalnog karcinoma prethodi niz dijagnostičkih procedura koje se u osnovi mogu podeliti na morfološka, laboratorijska i funkcionalna ispitivanja.

Najveću senzitivnost u otkrivanju tumora debelog creva imaju endoskopske metode, tako da se ona kreće i do 97 %. Izvođenje rigidne rektosigmoidoskopije se preporučuje nakon kliničkog pregleda, kojim se omogućava preciznije određivanje lokalizacije tumora, rastojanje od analnog otvora, fiksiranost za okolne strukture. Kolonoskopija omogućava direktnu vizualizaciju mukoze celog debelog creva od orificijuma apendiksa do dentalne linije i istovremeno uzimanje biopsija, kao i definitivnu terapiju u vidu polipektomije u slučaju prekanceroznih lezija (polipa) ili čak karcinoma debelog creva u najranijem stadijumu. Kolonoskopija je "zlatni standard" dijagnostike zato što sem otkrivanja i malih promena - tumora, i uzimanja biopsije postoji mogućnost i uklanjanja polipa i time sprečavanja njihovog razvoja u malignu bolest. Navedene mogućnosti prilikom izvođenja kolonoskopije predstavljaju njene glavne prednosti u odnosu na ostale dijagnostičke procedure.

Zbog svoje dostupnosti, jednostavnosti u izvođenju i mogućnosti pregleda celog debelog creva irigografija sa dvostrukim kontrastom je i dalje zastupljena u radiološkoj dijagnostici karcinoma kolona. Jedna od prednosti nad kolonoskopijom je preciznije određivanje lokalizacije karcinoma, što je od velikog značaja za hiruško planiranje terapije. Nedostatak irigografije je manja senzitivnost koja prelazi 67 %, kada su u pitanju tumori veći od 3 cm. Ako se radi o tumorima manjim od 0.5 cm u prečniku, senzitivnost irigografije sa dvostrukim kontrastom je svega 32%, a ako su tumori između 0.5 i 1 cm u prečniku, senzitivnost raste na 53% (Rockey *et al.*, 2005; Winawer *et al.*, 2000).

Kompjuterizovana kolonografija sa virtuelnom kolonoskopijom ima nekoliko prednosti u odnosu na druge metode koje se koriste u skriningu i dijagnostici karcinoma kolona – minimalno je invazivna, pregled traje oko deset minuta, nije potrebna sedacija, pacijent dobro podnosi pregled i nema potrebe za oporavkom. Posebno je snimanje samog tumora debelog creva pomoću kompjuterizovane tomografije korisno za procenu da li je, i koliko, tumor probio zid creva, što ima ogroman značaj za prognozu. Rizik od perforacije je veoma nizak, kod simptomatskih pacijenata od 0 do 6 na 10000 pregleda, dok je kod asimptomatskih pacijenata u slučaju skrininga još niži. Posebna prednost primene CT kolonografije u skriningu i dijagnostici karcinoma kolona predstavlja mogućnost otkrivanja

ekstrakoličnih poremećaja. Senzitivnost CT kolonografije sa virtuelnom kolonoskopijom u otkrivanju polipa većih od 10 mm iznosi oko 90%, što je čini komparabilnom sa optičkom kolonoskopijom u otkrivanju karcinoma kolona i većih polipa. Senzitivnost CT kolonografije za otkrivanje polipa manjih od 10 mm opada, dok je za polipe manje od 6 mm CT kolonografija nepouzdana metoda, pa se ne savetuje radiološka interpretacija ovih lezija. Osim za preoperativno određivanje stadijuma karcinoma, kompjuterizovana tomografija je veoma korisna i za otkrivanje recidiva karcinoma na mestu odakle je uklonjen, kao i za otkrivanje lokalnih metastaza u limfnim žlezdama. Veći broj kliničkih studija je pokazao da za ove svrhe senzitivnost kompjuterizovane tomografije iznosi 98%. Problem u tumačenju CT kolonografije predstavlja i određen broj lažno pozitivnih rezultata (Pickhardt *et al.*, 2003; Thoeni, 1991).

Primena MR kolonografije sa virtuelnom kolonoskopijom je relativno nova metoda u radiološkoj dijagnostici karcinoma kolona od koje se mnogo očekuje. Slično kao i CT kolonografija, metoda je neinvazivna, nema potrebe za sedacijom pacijenta, omogućava tačnu lokalizaciju procesa i prikaz celog kolona, čak i u slučaju postojanja stenotičnih tumorskih lezija, i nije ograničena samo na endoskopski prikaz, već omogućava istovremenu evaluaciju ostalih abdominalnih organa. MR kolonografija pokazuje neznatno veću senzitivnost i specifičnost u otkrivanju karcinoma kolona u odnosu na CT kolonografiju, ali je manje pouzdana za detekciju polipa manjih od 6 mm. Prednost ove metode je svakako i to što se pacijent ne izlaže jonizujućem zračenju (Low *et al.*, 2003; Peschoud *et al.*, 2005; Park *et al.*, 2014).

Pozitronska emisiona tomografija radi po principu detekcije radioaktivnih supstanci koje emituju pozitrone. Kao radio-obeleživač najviše se koristi fluoro-dezoksi-glukoza. U početku je pozitronska emisiona tomografija korišćena samostalno, ali je svoje pravo mesto našla u kombinovanim uređajima koji sadrže i pozitronsku emisionu tomografiju i kompjuterizovanu tomografiju. Sada kompjuterizovana tomografija veoma precizno prikazuje morfološke promene, a pozitronska emisiona tomografija na istoj slici ukazuje da li su promene metabolički aktivne ili ne, tj. da li se radi o tumoru ili ne. Ovakvi veoma skupi uređaji se danas ne koriste za skrining ili postavljanje dijagnoze tumora debelog creva, ali imaju veoma važnu ulogu u određivanju stadijuma tumora i otkrivanju recidiva. Pozitronsko-emisioni deo dijagnostike odlično diferencira metabolički hiperaktivne maligne ćelije od metabolički inferiornog granulacionog ili ožiljnog tkiva. Pri određivanju stadijuma tumora

najveći problem kod primene pozitronske emisije tomografije je utvrditi postojanje metastaza u limfnim čvorovima, pa se senzitivnost kreće najviše do 29 procenata. S druge strane, ova metoda je ekstremno precizna u otkrivanju recidiva tumora debelog creva: senzitivnost je 97 procenata, a specifičnost 76 procenata, pri čemu se na osnovu rezultata merenja tretman pacijenta menja čak u 29 procenata slučajeva (Kapse & Goh, 2009; Brush *et al.*, 2011).

Osim morfološke dijagnostike, u otkrivanju karcinoma kolona izvesnu ulogu imaju i laboratorijska, funkcionalna ispitivanja. U krvi bolesnika sa kolorektalnim karcinomom može se otkriti prisustvo tumor-markera koji obuhvataju veliku heterogenu grupu jedinjenja čije prisustvo, praćenje koncentracija ili aktivnosti sa velikom verovanoćom ukazuju na postojanje malignog procesa u organizmu. Mogu po strukturi biti antigeni, hormoni, enzimi i drugi proteini. Tumori mogu proizvoditi molekule zbog svoje razgradnje i najpoznatiji takvi antigeni su karcinoembrionalni antigen (CEA), CA 19-9 i alfa-fetoprotein (AFP). Tumorski markeri koji nam daju informaciju o aktivnosti bolesti povišeni su u tek oko 30% pacijenata, no dobar su pokazatelj recidiva bolesti kada njihov rast može prethoditi vidljivoj leziji na nekom od radioloških pregleda. Ovaj test nije strogo specifičan za kolorektalni karcinom, jer se povišene vrednosti mogu naći i kod drugih malignih bolesti kao što su karcinom dojke, pluća, želuca, kao i kod bolesnika sa čirom želuca i cirozom jetre. CEA je povišen samo u oko 40% pacijenata sa kolorektalnim karcinomom, te se ne savetuje upotreba u skirningu ove bolesti. Njihov značaj može biti veći u postoperativnom praćenju obolelih prilikom eventualnog ponovnog javljanja tumora nakon sprovedenog lečenja (Duffy *et al.*, 2014; Lech *et al.*, 2014).

### **1.7. Prevencija kolorektalnog karcinoma**

Prevencija je usmerena na redukciju broja obolelih od raka kolorektuma, na poboljšanje kvaliteta života obolelih i smanjivanje troškova lečenja. Razlikujemo primarnu i sekundarnu prevenciju kolorektalnog karcinoma (Roncucci & Mariani, 2015).

Primarna prevencija podrazumeva mere i postupke koji se sprovode pre pojave karcinoma sa ciljem da ne dođe do njegovog nastanka. U osnovi, ona podrazumeva prvenstveno promene u životnim navikama o kojima treba razgovarati sa stanovništvom kao i primenu hemopreventivnih lekova. Smatra se da eliminisanjem ili smanjivanjem stepena izloženosti individue faktorima rizika koji dovode do nastanka kolorektalnog karcinoma dolazi do smanjivanja incidencije ovog oboljenja (Binefa *et al.*, 2014).



Poseban značaj u primarnoj prevenciji kolorektalnog karcinoma imaju hemoprotektivni lekovi. Brojne studije su pokazale efikasnost primene NSAID u prevenciji adenoma i karcinoma kolona (Baron *et al.*, 2003; Hawk *et al.*, 2003; Marnet & Du Bois, 2002). Hemopreventivna aktivnost NSAID je povezana sa inhibicijom enzima ciklooksigenaze 1 i 2 (COX1 i COX2). Ovi lekovi, kao i acetil salicilna kiselina, redukuju ćelijsku proliferaciju, i angiogenezu, te dovode do ćelijske apoptoze. Više od 35 epidemioloških studija je pokazalo u poslednje dve decenije povezanost primene NSAID sa smanjenjem incidencije kolorektalnog karcinoma od 40-50% u različitim grupama ispitanika prema polu, starosti, etničkim grupama ili nacijama. Novija istraživanja su pokazala da genski polimorfizam može da modifikuje protektivnu ulogu NSAID u prevenciji kolorektalnih karcinoma (Baron *et al.*, 2003; Hawk *et al.*, 2003; Marnet & Du Bois, 2002). Kalcijum vezuje žučne kiseline u nerastvorene masti i time prevenira mutageni efekat u dodiru sa sluznicom kolona. Dodatno, on inhibira epitelnu proliferaciju menjajući aktivnost kinaze C, stabilizuje membrane i modifikovani K-ras gen (Giovannucci & Goldin, 1997). Dva randomizovana, placebo kontrolisana istraživanja su prikazala pozitivan efekat primene kalcijum karbonata u sprečavanju recidiva adenoma (19-49% jednu godinu posle inicijalnog tretmana kalcijum karbonatom) (Baron *et al.*, 1999; Baron *et al.*, 2002).

Sekundarnoj prevenciji se danas poklanja posebna pažnja jer se pokazalo da se veliki broj obolelih od malignih bolesti može smanjiti posebnim skrining programima u opštoj populaciji koji imaju za cilj da rizične grupe stanovnika ispitaju kako bi se rak otkrio u ranoj fazi ili identifikovale prekancerogene promene koje se mogu jednostavno ukloniti. Skrining podrazumeva primenu individualnog testa koji može da ukaže i identifikuje prethodno nepoznato oboljenje u presimptomatskoj fazi bolesti, što daje efikasnije rezultate terapije, odnosno može se uticati na tok bolesti. U celom svetu je objavljeno više vodiča dobre kliničke prakse koji se odnose na skrining programe sa preciznim uputstvima postupaka prema odgovarajućim rizičnim grupama (Lieberman, 2009; Elmunzer *et al.*, 2012). Rana detekcija i uklanjanje prekanceroznih polipa mogu doprineti smanjenju incidencije kolorektalnog karcinoma (Levin *et al.*, 2011; Vernon *et al.*, 2004; Smith *et al.*, 2006), a otkrivanjem ranih stadijuma redukuje se rizik od umiranja od ovog oboljenja za 21-33%, što je rezultat randomizovanih istraživanja (Tong *et al.*, 2004; Štabuc, 2010). Skrining metode se mogu klasifikovati u dve grupe testova:

I - testovi stolice na prisustvo krvi mogu detektovati karcinom: FOBT – *fecal occult blood test* (gFOBT - *gvaiaac fecal occult blood test*, iFOBT - *immunochemical fecal occult blood test*, FIT - *fecal immunochemical test*), fekalni DNA (sDNA-stool DNA), M2-PK (M2-pyruvatekinase);

II - strukturalni testovi koji mogu detektovati i polipe: kolonoskopija, sigmoidoskopija, CT kolonografija (CT-C), MR kolonografija, irigografija sa dvojn timerastrom i kolon-kapsula endoskopija.

Test stolice na prisustvo krvi - FOBT koristi se više decenija unazad i najčešće je korišćena metoda kolorektalnog skrininga u Evropi. Međutim, FOBT je male specifičnosti za kolorektalni karcinom pošto je nespecifičan za gastrointestinalna krvarenja, dajući veliki broj lažno pozitivnih rezultata (erozije, ulkusi, inflamatorna oboljenja creva, upotreba antikoagulantne terapije, itd). Test stolice na prisustvo krvi nije dizajniran da detektuje prekursore lezije raka debelog creva. Zbog toga se efekat na smanjenje incidencije ne može očekivati skriningom sa FOBT. Ipak, rezultati meta-analize o efektu ponavljanog FOBT pokazali su redukciju mortaliteta za 16% u odnosu na nepretraživane grupe. Smanjenje rizika umiranja od 25% je dobijeno kod osoba koje su uradile bar jedan FOBT (Bretthauer, 2011). Pokazano je da je senzitivnost FOBT-a do 5% za adenome manje od 5 mm, oko 26% za adenome do 10 mm, oko 49,5% za veće od 10 mm, 50-87% za kolorektalni karcinom. Specifičnost testa je 90-95% (Binefa *et al.*, 2014). Takođe, FOBT je pozitivan kod 0,8-15%, dok je pozitivna prediktivna vrednost je 0,9% i 19%, tako da je većina FOBT pozitivnih testova lažno pozitivna (Bretthauer, 2011).

Upoređivanjem skrining metoda kod osoba starosti 55-64 godine, kolonoskopijom je otkriveno 35% karcinoma debelog creva, fleksibilnom kolonoskopijom 25%, FOBT rađenim jednom godišnje 24% i 14% ukoliko se FOBT radi jednom u dve godine (Dugandžija & Kukić, 2014).

Američko društvo za borbu protiv raka je usvojilo preporuke za rano otkrivanje kolorektalnog karcinoma (American Cancer Society, 2011). Populacija se deli u tri grupe: sa niskim, umerenim i visokim rizikom, sa odgovarajućim preporukama za svaku od njih. Najveća je populacija stanovništva sa niskim, odnosno prosečim rizikom i ona iznosi oko 70% osoba koje nemaju nikakvih simptoma, niti podataka o postojanju polipa ili karcinoma kolona u porodici. Preporuka je da se procedura za rano otkrivanje raka ili prekancerskih lezija započinje u 50.godini života ispitivanjem stolice na okultno krvarenje (FOBT) sa

sigmoidoskopijom ili bez nje (preporuka Evropskih vodiča). U populaciji sa umereno povišenim rizikom (oko 20%) se nalaze osobe čiji su rođaci, jedan ili više iz prvog stepena srodstva bolovali od kolorektalnog karcinoma (American Cancer Society, 2011). Prva metoda je kolonoskopija, početak ispitivanja se preporučuje najmanje 10 godina ranije u odnosu na godine života u kojima je najmlađi član porodice oboleo. U ovoj grupi se nalaze i osobe kod kojih je rađena polipektomija (jedan veliki polip ili više njih) ili osobe koje su operisane od kolorektalnog karcinoma. Kod njih se preporučuje kolonoskopija godinu dana posle obe intervencije (American Cancer Society, 2011). U populaciji sa visokim rizikom (oko 5%) nalaze se osobe sa hereditarnim polipozama u porodici ili osobe sa zapaljenskim bolestima creva.

### **1.8. Terapija kolorektalnog karcinoma**

Hirurgija i dalje predstavlja primarni vid lečenja kolorektalnog karcinoma. Osnovni cilj hirurškog pristupa je kurativna operacija koja treba da poboljša ukupno preživljavanje sa minimalnom pojavom komplikacija, lokalnog i udaljenog recidiva, uz očuvanje funkcije gastrointestinalnog trakta. Svakako, najpre treba proceniti operabilnost tumora. Operabilnost se procenjuje na osnovu postojanja udaljenih metastaza i lokalne proširenosti tumora na okolne organe. Tokom hirurške intervencije treba obaviti pažljivu eksploraciju abdominalne šupljine. Hirurška eksploracija uključuje vizuelno ili palpatorno ispitivanje peritonealne šupljine i abdominalnih organa zbog identifikacije ili isključenja postojanja sinhronih lezija, uznapredovale bolesti, kao i pridruženih oboljenja (adhezije, hernije, holelitijaze, ciroze, itd) (Nacionalni vodič Ministarstva zdravlja Republike Srbije).

*En block* resekcija kolona ili rektuma sa pripadajućim limfnim žlezdama i okolnim zahvaćenim strukturama predstavlja radikalni način lečenja. Obim kurativne resekcije zavisi od mesta primarne lezije i limfovaskularne drenaže tumora. Shodno tome, kod resekcije kolona, potrebno je proksimalno ligirati krvni sud koji snabdeva tumor ili više krvnih sudova ukoliko je arterijska distribucija takva da se tumor nalazi na podjednako udaljenosti između dva krvna suda. Time se obezbeđuju odgovarajuće proksimalne i distalne resekzione linije (minimum 5-10cm), i adekvatna limfadenektomija (Schmoll *et al.*, 2012).

Ukoliko je tumor lokalizovan u cekumu ili ascedentom kolonu, potrebno je uraditi desnu hemikolektomiju sa ligiranjem ileokoličnih sudova uz gornju mezenteričnu venu i sa ligiranjem desne grane srednje količne arterije. Kod tumora hepatične fleksure i početnog dela transverzalnog kolona indikovana je proširena desna hemikolektomija sa ligiranjem srednjih

količnih sudova i formiranjem beztenzione anastomoze sa preostalim delom transverzalnog kolona. Leva hemikolektomija sa ligiranjem leve količne arterije na ishodištu, prve sigmoidne grane i leve grane srednje količne arterije je indicovana kod tumora lijenalne fleksure i descedentnog kolona. Ukoliko je donja mezenterična arterija ligirana, potrebno je resecirati i sigmoidni kolon. Resekcija sigmoidnog kolona uz ligiranje donje mezenterične arterije na 1cm od aorte (prevencija povrede hipogastričnog plexusa) je podrazumevana za sve tumore lokalizovane u ovom delu kolona.

Kod resekcije rektuma, tumor specifična ili parcijalna mezorektalna ekscizija (PME) je indicovana za tumore gornje trećine rektuma i rektosigmoidnog kolona (distalna linija resekcije treba da iznosi minimum 5cm), dok je za tumore srednje i donje trećine rektuma (distalna linija resekcije 1-2cm) potrebno uraditi totalnu mezorektalnu eksciziju (TME). Ligiranje donje mezenterične arterije se vrši na ishodištu (1cm od aorte) ili neposredno nakon odvajanje leve količne arterije (Monson *et al.*, 2013). Ukoliko je lokalizacija tumora takva da nije moguće obezbediti potrebnu distalnu liniju resekcije, indicovana je abdominoperinealna resekcija rektuma.

Pokazano je da prisutnost metastaza u jetri nije kontraindikacija za operaciju. One mogu biti resecirane u istom aktu s operacijom primarnog tumora (sinhrone resekcije) ili planski kao drugi akt nakon 3-4 meseca (Doko *et al.*, 2003). Danas se kontraindikacijama za resekciju jetre zbog metastaza kolorektalnog karcinoma smatra samo nemogućnost očuvanja dovoljnog obima funkcionalnog parenhima jetre nakon resekcije metastaza (potrebno je minimalno 25% zdravog parenhima za očuvanje funkcije jetre), te pojava ekstrahepatičnih metastaza. Potrebno je naglasiti da se stavovi o resekciji metastaza kolorektalnog karcinoma svakodnevno menjaju, te se danas već spominju i pojedinačni slučajevi dužih preživljavanja bolesnika nakon resekcije metastaza u jetri i plućima (Ciferri *et al.*, 2003, Gallagher & Kemeny, 2010).

Važno je napomenuti da ponekad nije moguće napraviti razliku između zapaljenskih i malignih adhezija, a pokazano je i da peritumorske adhezije sadrže maligne ćelije u više od 40% slučajeva. Prema tome, peritumorske adhezije ne treba odvajati, i adherentne strukture treba ekscidirati u bloku. Dodatno, odvajanje tumora od resektabilnog susednog organa ne treba izvoditi. Sinhrono karcinome kolona treba tretirati sa 2 odvojene resekcije ili treba uraditi subtotalnu kolektomiju. Kada je udružen sa drugim oboljenjem kolona (ulcerozni

kolitis ili hereditarni nepolipozni sindrom), opseg resekcije treba da se prilagodi tretmanu pridruženog oboljenja.

U okviru priprema debelog creva za hiruršku intervenciju neophodna je mehanička priprema creva, antibiotska profilaksa i profilaksa duboke venske tromboze. Postoji nekoliko potencijalnih prednosti mehaničke pripreme creva. Smanjene koncentracije bakterija u debelom crevu i shodno tome smanjenje mogućnosti infekcije. Manji intraluminalni pritisak prouzrokovan prisustvom fecesa i samim tim izbegavanje ishemije na novokreiranoj anastomozi. Kod laparoskopske hirurgije, prednost se ogleda u lakšoj manipulaciji praznim kolonom, kod otvorene u boljoj mogućnosti palpacije prilikom lokalizacije manje tumorske promene. Međutim, u poslednjih nekoliko godina, neophodnost i prednosti mehaničke pripreme creva su dovedeni u pitanje, a podaci koji podržavaju napuštanje ove prakse se povećavaju.

Za uspeh operacije važno je takođe korigovati anemiju kod bolesnika preoperativno, postići što bolji nutritivni status i izbegavati hipotenziju tokom operacije i u neposrednom postoperativnom toku. Hipotenzija dovodi do slabije perfuzije kolona, relativne ishemije i narušavanja epitelne barijere, što favorizuje translokaciju bakterija iz lumena kolona u krv, i nastanak postoperativnih komplikacija (Rintoul, 1986).

### **1.8.1. Uloga i značaj hemio i radio terapije u lečenju kolorektalnog karcinoma**

Mnogobrojna istraživanja i svetske preporuke usmerene su ka primeni hemioterapije u tretmanu kolorektalnog karcinoma isključivo kao adjuvantne metode u cilju postizanje lokalne i sistemske kontrole bolesti, odnosno redukcije rizika od relapsa bolesti i smrti (Labianca *et al.*, 2010; Maurel *et al.*, 2013; Kim *et al.*, 2015, Nacionalni vodič Ministarstva zdravlja Republike Srbije). Adjuvantna hemioterapija u karcinomu kolona treba da bude ponuđena svim pacijentima u III stadijumu bolesti (bilo koji T, N1, M0 ili bilo koji T, N2, M0; prema starom stejdžingu Dukes C ili Astler-Coller C1-3) podobnim za primenu hemioterapije (do 25% obolelih). S druge strane, adjuvantna hemioterapija ne preporučuje se rutinski u II stadijumu, za neselekcionisane pacijente u ovom stadijumu bolesti. Neophodna je, međutim, podela ovih pacijenata na nisko i visoko rizične pacijente, prema prisustvu bar jednog od faktora rizika vezanih za tumor (manje od 12 pregledanih limfnih nodusa, slabo diferentovan tumor, vaskularna, limfatična ili perineuralna invazija, pT4 status, klinička prezentacija sa intestinalnom okluzijom ili perforacijom) (Fang *et al.*, 2014). Osnova za ove preporuke leže, najpre, u numerički iskazanom riziku od relapsa posle samo hiruškog lečenja:

petogodišnje preživljavanje u I stadijumu je 85-95%, u II stadijumu 60-80%, u III stadijumu 30-60% (Labianca *et al.*, 2010; Maurel *et al.*, 2013; Kim *et al.*, 2015, Nacionalni vodič Ministarstva zdravlja Republike Srbije).

Klasičan hemioterapijski protokol kod ovih bolesnika je kombinacija 5-fluorouracila (400 mg/m<sup>2</sup>) i folinske kiseline (200 ili 100 mg/m<sup>2</sup>), primenjena tokom 6 meseci, tj. u 6 mesečnih ciklusa. Pet-fluorouracil se primeni u vidu intravenske bolus injekcije, a zatim sledi primena folinske kiseline intravenski tokom 15 minuta (tzv. FUFOL protokol). Dodavanje levamisola kombinaciji 5-fluorouracila i folinske kiseline ne poboljšava dalje preživljavanje, pa nije prihvaćeno kao rutinska terapija. Drugi način primene 5-fluorouracila i folinske kiseline je tzv. LV5FU2 protokol: folinska kiselina (leukovorin) se primeni tokom 2 sata (200 mg/m<sup>2</sup>), a onda se daje intravenska bolus injekcija 5-fluorouracila (400 mg/m<sup>2</sup>), koju sledi kontinuirana infuzija fluorouracila tokom 2 dana (600 mg/m<sup>2</sup>/dan). Treći protokol za primenu 5-fluorouracila i leukovorina je LV5RU2: folinska kiselina (leukovorin) se primenjuje tokom 2 sata (100 mg/m<sup>2</sup>), a onda se daje intravenska bolus injekcija 5-fluorouracila (400 mg/m<sup>2</sup>), koju sledi kontinuirana infuzija fluorouracila tokom 2 dana (600 mg/m<sup>2</sup>/dan)<sup>32</sup>. Ponekada se u adjuvantnoj hemioterapiji fluorouracilu i folinskoj kiselini dodaje oksaliplatin – to je FOLFOKS protokol: LV5FU2 plus oksaliplatin, 85 mg/m<sup>2</sup>/14 dana. FOLFOKS protokol je efikasniji od primene samo 5-fluorouracila i leukovorina; preživljavanje pacijenata bez recidiva posle 3 godine je veće za 5% sa FOLFOKS režimom nego sa kombinacijom samo leukovorina i 5-fluorouracila. Dodavanje irinotekana 5-fluorouracilu i leukovorinu ne povećava preživljavanje pacijenata sa stadijumom III karcinoma debelog creva. Kod pacijenata koji teško podnose terapiju 5-fluorouracilom zbog izraženih neželjenih dejstava, može se umesto njega primeniti kapecitabin: 2500 mg/m<sup>2</sup>/dan tokom 2 nedelje, a potom jedna nedelja pauze; ukupno se primenjuje 8 takvih ciklusa terapije kapecitabinom. Značajno manju toksičnost ima i drugi pro-lek, tegafur, koji se u organizmu pretvara u 5-fluorouracil. Tegafur-uracil omogućava da se 5-fluorouracil duže zadržava unutar malignih ćelija, čime pojačava njegov efekat. Drugi naziv za tegafur-fluorouracil je UFT: 300 mg/m<sup>2</sup> tegafur-uracila u tri doze plus 90 mg/m<sup>2</sup> leukovorina u tri doze, tokom 4 nedelje od pet. Za populaciju stariju od 70 godina, pogotovo za one starije od 75, preporučuje se primena jednog agensa, 5-fluorouracila ili kapecitabina, kako zbog bolje podnošljivosti, tako i zbog pokazanog malog ili nikakvog doprinosa oksaliplatina produženom preživljavanju. Zato se odluka da se stariji pacijenti u adjuvantnom pristupu leče i oksaliplatinom mora donositi veoma oprezno

(Labianca *et al.*, 2010; Maurel *et al.*, 2013; Kim *et al.*, 2015, Nacionalni vodič Ministarstva zdravlja Republike Srbije).

Kod karcinoma rektuma preoperativna hemio-radioterapija kojoj sledi adjuvantna hemioterapija u poredjenju sa postoperativnom, adjuvantnom hemio-radioterapijom značajno redukuje stopu lokalnih recidiva, ima manje ispoljenu akutnu i hroničnu toksičnost, i može da omogući veću stopu sfinkter-poštednih operacija, smanjivanjem tumora niske lokalizacije u rektumu (Nacionalni vodič Ministarstva zdravlja Republike Srbije; Bosset *et al.*, 2006; Poulsen *et al.*, 2015). Standardna, dugotrajna preoperativna radioterapija podrazumeva dozu od 45-50Gy, i uvek se kombinuje sa fluoropirimidinskom hemioterapijom. Kombinovano, hemio-radioterapijsko lečenje je obavezno kod lokalno odmaklih tumora (cT4 ili zahvatanje mezorektalne fascije), dok se kod manjih tumora, gde smanjivanje nije neophodno, i gde nema zahvatanja mezorektalne fascije, može sprovesti i kratkotrajna preoperativna radioterapija. Ukoliko pacijenti nisu primili preoperativni tretman, postoperativna radioterapija i hemioterapija su potrebne, i to u slučaju zahvaćenosti cirkumferentne margine, perforativnih tumora ili u svakom drugom slučaju visokog rizika za lokalni relaps bolesti (tumori veći ili jednaki pT3b i/ili nodus pozitivni). Ukupno trajanje postoperativnog lečenja treba da je šest meseci, i treba da sadrži 5-fluorouracil, bolusni ili infuzioni, ili kapecitabin, konkomitantno sa radioterapijom (50Gy, 1.8-2.0Gy/frakcija), na početku lečenja, ili tokom trećeg i četvrtog ciklusa hemioterapije. U slučaju da je prvo sprovedeno hiruško lečenje, sa ili bez postoperativne zračne terapije, adjuvantna hemioterapija sa 5-fluorouracilom smanjuje stopu udaljenih relapsa i popravljiva preživljavanje (Nacionalni vodič Ministarstva zdravlja Republike Srbije; Bosset *et al.*, 2006; Poulsen *et al.*, 2015).

Adjuvantno lečenje može se primeniti, u slučaju urednog postoperativnog toka, već posle četiri nedelje, maksimalno 8-12 nedelja posle hirurgije. Kod starijih pacijenata treba razmotriti inicijalnu redukciju doza hemioterapije. Ukupno trajanje perioperativnog lečenja treba da je šest meseci: u slučaju preoperativne hemio-radioterapije adjuvantna hemioterapija treba da traje oko 4 meseca, a ako nije bilo preoperativnog lečenja, adjuvantna hemioterapija sa ili bez radioterapije treba da traje do 6 meseci (Nacionalni vodič Ministarstva zdravlja Republike Srbije; Bosset *et al.*, 2006; Poulsen *et al.*, 2015).

### **1.8.2. Primena laparoskopije u savremenom hirurškom lečenju kolorektalnog karcinoma**

Laparoskopska ili minimalno invazivna hirurgija predstavlja vid moderne hirurgije kojom se operacije u trbušnoj duplji izvode kroz male ubodne rane na prednjem trbušnom zidu, suprotno klasičnoj hirurgiji trbuha, koja se izvodi kroz dugačke rezove prednjeg trbušnog zida. Važno je napomenuti da je razvoj laparoskopske hirurgije u medicini bio u uskoj vezi sa razvojem modernih tehnologija koje su omogućile primenu specifičnog i sofisticiranog instrumentarijuma u svakodnevnom kliničkom radu. Danas se laparoskopska hirurgija smatra pouzdanim i pristupačnim hirurškim metodom koja dovodi do minimalne traume tkiva, manjeg intenziteta bola, manjeg postoperativnog morbiditeta, kraće hospitalizacije, bržeg oporavka, te manjih troškova lečenja. Dodatno, istraživanja su pokazala da je u toku i nakon laparoskopske hirurške intervencije organizam manje izložen stresu, što se ogleda u nižim vrednostima serumskih nivoa interleukina-6 i drugih proinflamatornih citokina, koji su osetljivi markeri oštećenja tkiva, te je i prezervacija imunog odgovora bolja u odnosu na otvorenu hirurgiju (Buunen *et al.*, 2004; Pascual *et al.*, 2011; Leung *et al.*, 2004).

Primena laparoskopije u opštoj hirurgiji počinje sredinom osamdesetih godina prošlog veka. Poznato je da je holecistektomija postala prva procedura izvedena laparoskopskim putem, a ona i danas predstavlja zlatni standard u hirurškom lečenju širokog spektra oboljenja žučne kese. U protekle dve decenije laparoskopija menja pristup u hirurškom tretmanu kolorektalnog karcinoma. Zapravo, 1991. godine, samo 5 godina nakon prve holecistektomije, Jacobs i saradnici objavljuju prvo istraživanje u kome sprovode laparoskopsku resekciju kolorektalnog karcinoma na 12 pacijenata (Jacobs *et al.*, 1991). Kao najznačajniji rezultat istraživanja navodi se da je u 70% slučajeva u periodu od 96 sati uspostavljena normalna peristaltika creva, dok je samo u jednom slučaju izvršena reoperacija 7 dana nakon laparoskopske intervencije zbog mehaničke opstrukcije creva. Od tada je sproveden veliki broj istraživanja koja su imala za cilj da potvrde opravdanost laparoskopske metode u hirurškom tretmanu kolorektalnog karcinoma. Pored tehničkih razloga sporije implementacije laparoskopije u lečenju kolorektalnog karcinoma, poput upotrebe rigidnih instrumenata u različitim kvadrantima trbuha, u uskom i ograničenom prostoru male karlice prilikom resekcije tumora, preparisanja i ligiranja većih krvnih sudova, ekstrakcije intaktnog preparata, te rekonstrukcije digestivnog kontinuiteta, najznačajniji problem i dalje predstavlja onkološka validnost ovog hirurškog pristupa. Prve nedoumice oko sigurne upotrebe laparoskopije javljaju se već 1994. godine. Naime, Berends i saradnici (1994) navode da je



nakon operacije 14 pacijenata sa kolorektalnim karcinomom u periodu praćenja od 3 godine došlo do pojave takozvanih metastaza na mestu portova u 3 slučaja (21%). U poređenju sa učestalosti lokalnog recidiva duž abdominalnog zida kod otvorene hirurške tehnike od svega 1% (Reilly *et al.*, 1996) dobijeni rezultat navedenog istraživanja je predstavljao osnov za preispitivanje opravdanosti primene laparoskopije u hirurškom lečenju kolorektalnog karcinoma. Sa sve većom upotrebom laparoskopije i sticanjem iskustva hirurga primećeno je da je incidenca metastaza na mestu portova dramatično opala, sa inicijalnih 21% na svega 1%, što predstavlja procenat zabeležen i u otvorenoj hirurgiji, te je zaključeno da hirurško iskustvo predstavlja glavnu determinantu pojave metastaza na mestu portova.

Od sredine 90-tih godina prošlog veka objavljen je veliki broj istraživanja koja su poredila onkološku validnost između otvorene i laparoskopske hirurgije kolorektalnog karcinoma. Zapravo se smatra da je laparoskopska resekcija onkološki validna kao i otvorena, u slučajevima kada ne postoji razlika u obimu resekcije kolona i rektuma i broju prikupljenih limfnih žlezda između dve analizirane hirurške metode. Iako je veliki broj pojedinačnih istraživanja pokazalo da ne postoji statistički značajna razlika u posmatranim parametrima radikalnosti između laparoskopskog i otvorenog hirurškog metoda (Bokey *et al.*, 1996; Bouvet *et al.*, 1998; Hong *et al.*, 2001), najsveobuhvatnije rezultate prikazale su velike randomizovane multicentrične studije.

Prvo sveobuhvatno istraživanje publikovano je 2004. godine od strane istraživačke grupe pod nazivom: „*The Clinical Outcomes of Surgical Therapy Study Group*“ ili COST grupa (Nelson *et al.*, 2004). U istraživanje su uključeni rezultati iz 48 institucija u kojima je 428 pacijenata operisano otvorenom, a 435 laparaskopskom metodom. Najznačajniji rezultati ove istraživačke grupe je ne postojanje statistički značajne razlike u obimu resekcije i broju prikupljenih limfnih žlezda između ispitivanih hirurških metoda. Dodatno, autori su naveli da su pacijenti operisani laparoskopskom metodom imali brži oporavak i manju upotrebu analgetika u postoperativnom periodu u odnosu na pacijente operisane otvorenom metodom. U studiji nisu uočene statistički značajne razlike u pojavi intra – i postoperativnih komplikacija, dužini hospitalizacije, pojavi lokalnog ili udaljenog recidiva te ukupnom preživljavanju između posmatranih grupa istraživanja (Nelson *et al.*, 2004).

Naredno veliko istraživanje koje je poredilo dve hirurške metode publikovano je 2005. godine od strane „*UK Medical Research Council trial of conventional versus laparoscopic-assisted surgery in colorectal cancer*“ ili MRC CLASICC grupe (Guillou *et al.* 2005). Reč je

o multicentričnom randomizovanom istraživanju koje je obuhvatilo 27 istraživačkih centara u Velikoj Britaniji, sa 268 pacijenata operisanih otvorenim i 526 pacijenata operisanih laparoskopskim putem. U ovom istraživanju autori su po prvi put prikazali odvojene podatke za karcinom rektuma od karcinoma kolona. Rezultati su pokazali da ne postoji statistički značajna razlika u dobijenim vrednostima cirkumferentne resekcione margine, longitudinalnih resekcionijskih margina i prikupljenih limfnih žlezda između posmatranih grupa istraživanja. Takođe, nije bilo razlike niti u pojavi intra- i postoperativnih komplikacija, recidiva i mortaliteta. Posebnu pažnju su skrenuli da je kod pacijenta sa karcinomom rektuma u većem broju slučajeva izvršena konverzija laparoskopske u otvorenu hiruršku metodu, što je za posledicu imalo veći procenat postoperativnih komplikacija i smrtnih ishoda u ispitivanom uzorku. Bez obzira na taj rezultat, autori su zaključili da je laparoskopija kolorektalnog karcinoma onkološki sigurna, sa ne većom pojavom lokalnog recidiva i ne nižim stepenom preživljavanja u odnosu na otvorenu hiruršku metodu (Guillou et al. 2005).

2009. godine istraživačka grupa pod nazivom: „*The Colon Cancer Laparoscopic or Open Resection Study Group*“ ili COLOR studija, ispitivala je trogodišnje preživljavanje bez recidiva bolesti i sveukupno preživljavanje između 542 pacijenata operisanih otvorenom i 534 pacijenta operisanih laparoskopskom hirurškom metodom u 29 istraživačkih centara (Colon Cancer Laparoscopic or Open Resection Study Group, 2009). Prosečni period praćenja je iznosio 53 meseca, a najznačajniji rezultati istraživanja su ne postojanje statistički značajne razlike u celokupnom preživljavanju i preživljavanju bez recidiva između posmatranih grupa istraživanja u svim ispitivanim stadijumima bolesti. Dodatno, nije uočena razlika u resekcionijskim marginama, broju prikupljenih limfnih žlezda, smrtnim ishodima, pojavi komplikacija, metastaza i recidiva između posmatranih grupa (Colon Cancer Laparoscopic or Open Resection Study Group, 2009).

Poslednjih godina posebnu pažnju privlači istraživanje opravdanosti laparoskopske operacije karcinoma rektuma, pri čemu se među sprovedenim istraživanjima javljaju oprečni rezultati. Najpre su 2014. godine u istraživanju pod nazivom: „*The comparison of open versus laparoscopic surgery for mid or low rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy trial*“ (COREAN) u 3 koreanske bolnice ispitivani ishodi preživljavanja između 170 pacijenata operisanih laparoskopskom i 170 pacijenata operisanih otvorenom hirurškom metodom (Jeong et al., 2014). Rezultati navedenog istraživanja nisu pokazali postojanje statistički značajne razlike u stopi preživljavanja između ispitivanih grupa. Navedeni rezultati

su potvrđeni u istraživanju koje je usledilo. Naime, istraživanje pod nazivom: „*A Randomized Trial of Laparoscopic versus Open Surgery for Rectal Cancer*“ ili (COLOR II) pokazalo je procentualno veću stopu trogodišnjeg preživljavanja bez oboljenja u grupi pacijenata sa rektalnim karcinomom u trećem stadijumu koji su operisani laparoskopskim putem u odnosu na otvorenu hiruršku metodu (64.9 naprema 52%) (Bonjer *et al.*, 2015). U istraživanju je uključeno ukupno 1044 pacijenta (699 operisanih laparoskopskom, a 345 otvorenom hirurškom metodom) kod kojih je dijagnostikovao solitarni adenokarcinom rektuma sa minimalnim periodom praćenja od 5 godina. Pored ovog rezultata, autori su zabeležili ne postojanje značajnih razlika u broju prikupljenih limfnih žlezda, kao i u vrednostima cirkumferentne resekcione margine i distalne resekcione linije između ispitivanih grupa potvrđujući da je laparoskopska metoda sigurna i efikasna. S druge strane, dva velika randomizovana istraživanja publikovana 2015. godine nisu zagovornici rutinske primene laparoskopije u hirurškoj terapiji karcinoma rektuma (Stevenson *et al.*, 2015; Fleshman *et al.*, 2015). Naime, ACOSOG kliničko istraživanje sprovedeno u 35 institucija koje je obuhvatilo 462 pacijenta sa II i III stadijumom karcinoma rektuma kod kojih je sprovedena neoadjuvantna terapija nije pokazalo superiornost laparoskopske u odnosu na otvorenu hiruršku metodu (Fleshman *et al.*, 2015). Kao i u prethodno navedenoj studiji, AlaCaRT kliničko istraživanje sprovedeno u 24 institucije sa 457 pacijenata dobilo je slične rezultate (Stevenson *et al.*, 2015).

Iako je laparoskopska metoda uveliko prisutna u hirurškom tretmanu kolorektalnog karcinoma, nedoumice u vezi onkološke validnosti ovog pristupa i dalje svakako postoje. Smatra se da je stepen uspešnosti laparoskopske hirurgije kolorektalnog karcinoma u značajnoj korelaciji i sa nivoom stečenih znanja i veština hirurga (Miskovic *et al.*, 2012), što svakako ostavlja osnov za dalja istraživanja i usavršavanja na polju laparoskopske hirurgije.

## **2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA**

1. utvrditi postojanje razlika u analiziranim parametrima onkološke radikalnosti (proksimalna, distalna i radijalna linija resekcije, te broj uklonjenih limfnih žlezda) između laparoskopske i otvorene hirurgije kolona i rektuma.

2. utvrditi postojanje razlika u dužini hospitalizacije i pojavi postoperativnih komplikacija između laparoskopske i otvorene hirurgije kolona i rektuma.

### **3. MATERIЈAL I METODE**

### **3.1. Mesto i vreme istraživanja:**

Istraživanje koje je predmet ove doktorske disertacije je sprovedeno na Kliničkom odeljenju za hirurgiju, Kliničko bolničkog centra Zvezdara u Beogradu. Istraživanje je sprovedeno u periodu od 2015. do 2018. godine.

### **3.2. Ispitanici – jedinice posmatranja**

Ispitanici su pacijenti koji su zbog dijagnostikovanog kolorektalnog karcinoma bili podvrgnuti hirurškoj intervenciji na Kliničkom odeljenju za hirurgiju, Kliničko bolničkog centra Zvezdara u Beogradu. Istraživanje je obuhvatilo 122 pacijenta, koji su u zavisnosti od vrste hirurške terapije bili podeljeni u dve grupe istraživanja. Kod 61 pacijenta kolorektalni karcinom je operisan laparoskopskim putem, dok je preostalih 61 pacijenata izvedena otvorena hirurška metoda.

### **3.3. Dizajn istraživanja**

Istraživanje je sprovedeno u vidu retrospektivne studije, pri čemu su se od svih operisanih pacijenata iz medicinske dokumentacije i istorije bolesti prikupljali podaci o preoperativnim, operativnim i postoperativnim karakteristikama. U okviru preoperativnih karakteristika pacijenata prikupljani su podaci o: starosti i polu pacijenata, vrsti planirane operacije, ASA skor, broju prethodnih operacija, lokalizaciji tumora, predloženom tipu resekcije, neoadjuvantnoj terapiji ukoliko je primenjena. Dalje, u okviru operativnih karakteristika pacijenata prikupljani su podaci o: tipu i nivou resekcije, eventualnom postojanju intraabdominalne diseminacije bolesti (karcinoza peritoneuma, metastaze u jetri), tipu i metodi anastomoze, intraoperativnim komplikacijama, razlozima za konverziju, mestu i dužini incizije. Na kraju, u okviru operativnih karakteristika pacijenata prikupljani su podaci o potencijalnim komplikacijama, uključujući eventualni letalni ishod, kao i podaci o rehospitalizaciji i eventualnoj reintervenciji. Sve procedure sprovedene u okviru ovog istraživanja odobrene su od strane Etičkog komiteta Kliničko bolničkog centra Zvezdara u Beogradu, i Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu.

### **3.4. Kriterijumi za uključenje u istraživanje:**

- solitarni karcinomi cekuma, ascendentnog, descendentnog i sigmoidnog kolona
- solitarni karcinomi rektuma sa donjom ivicom tumora udaljenom do 15 cm od anokutane linije
- bez udaljenih metastaza

### **3.5. Kriterijumi za isključenje iz istraživanja:**

- tumori koji nisu adenokarcinomi
- pacijenti ispod 18 godina starosti
- pacijenti sa kliničkom prezentacijom akutne crevne opstrukcije
- preoperativno ustanovljene metastaze (RTG pluća, UZ, CT ili MR abdomena)
- apsolutna kontraindikacija za opštu anesteziju ili prolongirani pneumoperitoneum
- trudnoća

### **3.6. Preoperativna evaluacija i selekcija pacijenata**

Svi pacijenti su preoperativno kompletno ispitani u cilju postavljanja dijagnoze i utvrđivanja proširenosti bolesti. Kolonoskopijom su verifikovani tumori kolona i rektuma uz biopsijom patohistološku potvrdu maligniteta promene. Radiografija (RTG) pluća, ultrazvuk (UZ) i kompjuterizovana tomografija (MSCT) abdomena i male karlice su bile standardne dijagnostičke metode u preoperativnoj evaluaciji veličine i lokalizacije tumora, i eventualnog postojanja metastatskog širenja. Kod pacijenata sa tumorom srednje i donje trećine rektuma je urađena magnetna rezonanca (MR) male karlice.

### **3.7. Preoperativna priprema pacijenata**

Preoperativna priprema pacijena je uključivala mehaničku pripremu creva, antibiotsku profilaksu i profilaksu duboke venske tromboze koja se obavljala po standardnom postupku bez obzira na primenjenu metodu operativnog lečenja (laparoscopska ili otvorena hirurgija). Ukoliko preoperativnom dijagnostikom nismo mogli tačno da lokalizujemo manje tumore kolona, i ako na inicijalnoj kolonoskopiji nisu već bili obeleženi india ink-om, na sam dan operacije smo vršili obeležavanje metilenskim plavim.



### 3.8. Principi hirurške tehnike

#### *Hirurška tehnika – kolon*

Proksimalno ligiranje krvnog suda koji snabdeva tumor ili više krvnih sudova ukoliko je arterijska distribucija takva da se tumor nalazi na podjednako udaljenosti između dva krvna suda. Odgovarajuće proksimalne i distalne resekcione linije (minimum 5-10cm), i adekvatna limfadenektomija (Schmoll *et al.*, 2012).

#### *Hirurška tehnika - rektum*

Parcijalna mezorektalna ekscizija za tumore gornje trećine rektuma (distalna linija resekcije treba da iznosi minimum 5cm). Totalna mezorektalna ekscizija za tumore srednje i donje trećine rektuma (distalna linija resekcije 1-2cm). Ligiranje donje mezenterične arterije na ishodištu (1cm od aorte ili neposredno nakon odvajanje leve količne arterije (Monson *et al.*, 2013).

#### *Laparoskopska hirurgija karcinoma kolona i rektuma*

Operativni koraci svake od laparoskopskih procedura su bili definisani po važećim vodičima Američkog udruženja za gastrointestinalnu i endoskopsku hirurgiju (Zerey *et al.*, 2013) i Evropskog udruženja za endoskopsku hirurgiju (Neugebauer *et al.*, 2004; Siegel *et al.*, 2011)

#### *Pozicija pacijenta:*

Kod resekcije sigmoidnog, levog kolona i resekcije rektuma, standardna pozicija pacijenta je bila u modifikovanom Loyd – Davis položaju (noge u abdukciji do 20 stepeni da ne bi svojim položajem ometale rad hirurga prilikom oslobađanja lijenalne fleksure). Takođe, prednost ovakvog položaja pacijenta je i lak pristup anorektalnoj regiji prilikom kreiranja kolo-rektalne staplerske anastomoze. Kod resekcije desnog kolona standardna pozicija pacijenta je bila u ležećem položaju sa nogama u addukciji.

#### *Pneumoperitoneum*

Pneumoperitoneum smo u zavisnosti od operativne procedure kreirali na dva načina, u skladu sa preporukama EAES (European Association of Endoscopic Surgery) (Neudecker *et*

al., 2001). Kod resekcije desnog kolona pneumoperitoneum smo kreirali zatvorenom tehnikom, pomoću Veress igle i sledstvenim uvođenjem prvog porta slepom metodom. Kod resekcije sigmoidnog kolona, levog kolona i rektuma, pneumoperitoneum smo kreirali otvorenom tehnikom po Hasson-u koja je podrazumevala mini inciziju svih slojeva trbušnog zida u predelu umbilikusa.

#### *Pozicioniranje portova (troakara)*

Kod resekcije sigmoidnog kolona, leve hemikolektomije i resekcije rektuma koristili smo tehniku sa pet portova. Pozicija portova je bila sledeća: optički 10 mm port smo plasirali neposredno uz donju ivicu umbilikusa, 12 mm radni port desno ilijačno (kod resekcija rektuma na mestu protektivne ileostome), 5 mm port desno subkostalno u medioklavikularnoj liniji, 5mm port levo ilijačno i još jedan 5 mm port ispod levog rebarnog luka. Kod resekcije desnog kolona smo koristili tehniku sa četiri porta. 10 mm optički port smo plasirali neposredno iznad umbilikusa, 12 mm port levo paraumbilikalno u medioklavikularnoj liniji, 5 mm port suprapubično i 5 mm port levo subkostalno bliže srednjoj liniji.

#### *Laparoskopska resekcija sigmoidnog, levog kolona i rektuma*

##### *Mobilizacija sigmoidnog kolona*

U svim operacijama smo standardno koristili medijalno letaralni pristup. Nakon inicijalne eksploracije trbušne duplje (prisustvo adhezija, metastatskih promena u jetri i peritoneumu i vizualizacije tumorske promene) tanka creva smo pozicionirali u gornji desni kvadrant trbuha. Po retrakciji sigmoidnog kolona od strane asistenta, a nakon vizualizacije desne ilijačne arterije i desnog uretera, pristupali smo otvaranju peritoneuma medijalno od navedenih struktura a iznad sakralnog promontorijuma. Po kreiranju prozora ispod gornje mezenterične arterije i iznad Toldt – ove fascije, daljom disekcijom put medijalno smo identifikovali levi ureter i leve gonadalne sudove. Uz vizualizaciju nerava hipogastričnog plexusa, disekciju smo nastavljali put proksimalno do ishodišta donje mezenterične arterije koju smo po preparisanju presecali na 1cm od aorte (prevencija povrede nerava) nakon aplikacije klipseva ili hemolock-a.

##### *Mobilizacija descedentnog kolona*

Daljom disekcijom medijalnim pristupom ka duodeno jejunalnoj fleksuri i put lateralno iznad Gerot-ove fascije, preparisanjem i ligiranjem donje mezenterične vene smo

završavali medijalni deo disekcije kod resekcije tumora sigmoidnog kolona i proksimalnog rektuma. Lateralnim pristupom smo kompletirali oslobađanje sigmoidnog kolona i descedensa.

#### *Mobilizacija lijenalne fleksure*

U našoj seriji kod resekcija tumora sigmoidnog kolona i proksimalnog rektuma nismo rutinski oslobađali lijenalnu fleksuru. Potpuno oslobađanje lijenalne fleksure do srednjih količnih sudova je bilo podrazumevano za resekcije tumora srednje i donje trećine rektuma da bi se obezbedila anastomoza bez tenzije. Medijalnim pristupom kao početni korak operacije smo kreirali avaskularni prozor incizijom peritoneuma ispod donje mezenterične vene i nastavljali disekciju iznad Gerot-ove fascije. Nakon ligiranja donje mezenterične vene na donjoj ivici pankreasa, lateralno od srednjih količnih sudova smo iznad tela pankreasa pristupali u omentalnu burzu i nastavljali disekciju ka repu pankreasa čime se završavao medijalno lateralni deo disekcije. Nakon oslobađanja descedentnog kolona lateralnim pristupom do lijenalne fleksure i pozicioniranja pacijenta u anti Trendeleburg položaj i desni dekubitus, odvajanjem gastrokoličnog ligamenta od transverzalnog kolona smo pristupali u omentalnu burzu, da bi presecanjem splenokoličnog ligamenta kompletirali oslobađanje lijenalne fleksure.

Nakon završene disekcije i adekvatne mobilizacije kolona, kod leve hemikolektomije smo kroz mini medijalnu laparotomiju u predelu umbilikusa radili ekstrakorporalnu resekciju kolona sa ručnom anastomozom. Kod tumora sigmoidnog kolona smo nakon adekvatne resekcije kroz mini suprapubičnu inciziju radili intrakorporalnu anastomozu duplom staplerskom tehnikom.

#### *Laparoskopska TME*

Nakon ligiranja donje mezenterične vene na donjoj ivici pankreasa i donje mezenterične arterije na ishodištu, potpunog oslobađanja lijenalne fleksure, descedentnog i sigmoidnog kolona, pristupali smo pelvičnoj disekciji. Identifikovali smo avaskularni plan iznad sakralnog promontorijuma, parijetalne (presakralne) fascije i ispod visceralnog sloja mezorektuma. Prezervacijom parijetalnog sloja uz vizuelnu identifikaciju se izbegava povreda gornjeg hipogastričnog plexusa i levog i desnog hipogastričnog nerva. U zadnjem planu smo disekciju nastavljali do Waldeyer-ove fascije, potom smo lateralnu disekciju nastavljali incizijom peritoneuma prvo sa desne strane do prednje fleksije. Lateralnu inciziju smo

kompletirali sa leve strane uz identifikaciju levog uretera i levog hipogastričnog nerva. U prednjem planu, disekciju smo nastavljali nakon incizije peritoneuma neposredno iznad refleksije, između rektuma i Denonvillier-ove fascije kod muškaraca, i vagine kod žena. Kod tumora lokalizovanih na prednjem zidu rektuma, zbog onkološkog radikaliteta smo uklanjali i Denonvillier-ovu fasciju. Presecanjem Waldeyer-ove fascije i napredovanjem ka karličnom podu uz dalju bočnu i prednju disekciju smo kompletirali oslobađanje rektuma celom cirkumferencom. Digitorektalnim pregledom smo tačno utvrđivali lokalizaciju tumora i određivali distancu između donje ivice tumora i linije resekcije. Presecanje rektuma smo vršili endoskopskim linearnim staplerom koji smo uveli kroz 12mm port koji je bio plasiran ilijačno desno. Ekstrakciju preparata smo vršili kroz mini suprapubičnu laparotomiju uz rutinsko korišćenje zaštite operativne rane (wound protector). Proksimalni kolon i vaskularne elemente mezenterijuma smo presecali ekstrakorporalno. Nakon uvođenja anvila cirkularnog staplera u proksimalni kolon zatvarali smo operativnu inciziju. Nakon ponovnog kreiranja pneumoperitoneuma, uvođenjem cirkularnog staplera transanalno, kompletirali smo kolo-rekto anastomozu po Knight-Griffen-u (Griffen *et al.*, 1990). Protektivnu ileostomu smo izvodili za sve resekcije tumora donje trećine rektuma.

#### *Laparoskopska resekcija desnog kolona*

Trakcijom cekuma i transversalnog kolona smo identifikovali ileokolične sudove i mezenteričnu osu. Disekciju smo mediolateralnim pristupom počinjali otvaranjem avaskularnog prozora incizijom peritoneuma ispod ileokoličnih sudova. Nakon identifikacije duodenuma, tupu disekciju smo nastavljali što više lateralno iznad Gerot-ove fascije kako bi olakšali oslobađanje ascendentnog kolona lateralnim pristupom. Put kranijalno smo disekciju vršili sve do donje površine jetre uz oslobađanje duodenuma i dela glave pankreasa od mezenterijuma kolona put medijalno. Nakon ligiranja ileokoličnih sudova hemolock-om ili presecanjem vaskularnim linearnim endoskopskim staplerom, incizijom peritoneuma iznad desnih ilijačnih sudova disekciju smo nastavljali oslobađanjem mezenterijuma terminalnog ileuma i potom cekuma i ascendentnog kolona kranijalno sve do hepatične fleksure. Postavljanjem pacijenta u Trendeleburgov položaj, odvajanjem gastrokoličnog ligamenta smo pristupali u omentalnu burzu. Po oslobađanju hepatične fleksure smo kompletirali mobilizaciju desnog kolona. Po preparisanju i ligiranju desnih količnih sudova i desne grane srednje količne arterije i vene, dodatno smo vršili izdašnu mobilizaciju terminalnog ileuma sve do duodenuma radi kreiranja beztenzione anastomoze. Desni kolon sa terminalnim

ileumom smo eksteriorizirali kroz mini periumbilikalnu inciziju u slučajevima kreiranja ekstrakorporalne resekcije i kreiranja ileo-transverzo ručne ili staplerske anastomoze. U slučajevima intrakorporalne anastomoze, linearnim endoskopskim staplerima smo nakon presecanja transverzalnog kolona i ileuma, kreirali latero lateralnu ileo-transverzo anastomozu. Ekstrakciju preparata smo vršili kroz mini suprapubičnu inciziju.

### *Konverzija*

Konverzija je definisana kao promena u standardnoj operativnom pristupu da bi se planirana operacija kompletirala. Razlozi za konverziju su smatrani: tumorska infiltracija drugih organa, postojanje metastaza koje nisu utvrđene preoperativnim ispitivanjem, tehničke poteškoće u toku samog operativnog rada i dužina operativnog reza od preko 10cm da bi se kompletirao bilo koji deo operacije osim ekstrakcije preparata.

### **3.9. Patohistološka analiza i parametri onkološke radikalnosti**

Svi preparati su bili pregledani od strane patologa u Kliničko bolničkom centru Zvezdara, pri čemu su beleženi podaci o veličini tumora, statusu resekcionih margina (udaljenost tumora od proksimalne, distalne i cirkumferentne resekcionne linije), broju uklonjenih limfnih žlezda, i broju pozitivnih limfnih žlezda. Određivana je TNM klasifikacija tumora, diferentovanost tumora i stadijum bolesti u skladu sa standardizovanim tehnikama (Compton, C.C.,2000.). Analizirani parametri onkološke radikalnosti u hirurgiji kolona bili su: proksimalna, distalna resekciona linija i broj uklonjenih limfnih žlezda. S druge strane, u hirurgiji rektuma analizirani su sledeći parametri: proksimalna, distalna i cirkumferentna resekciona linija, i broj uklonjenih limfnih žlezda. Resekcione linije čija je vrednost iznosila 1mm i manje su smatrane pozitivnim.

### **3.10. Statistička obrada podataka**

Statistička analiza prikupljenih podataka izvršena je u statističkom softverskom paketu IBM SPSS Statistics for Windows Software (Version 20.0; IBM Corp, Armonk, NY, SAD).

Kao metode deskriptivne statistike korišćene su mere centralne tendencije i mere disperzije, za numerička obeležja posmatranja, a apsolutni i relativni brojevi za atributivna obeležja posmatranja. Hi-kvadrat ( $\chi^2$ , *Chi-square Test*) i Fišerov test egzaktne verovatnoće

(*Fisher's exact Test*) korišćeni su za poređenje učestalosti pojavljivanja analiziranih atributivnih obeležja posmatranja između analiziranih grupa. Izbor testa za analizu numeričkih obeležja posmatranja zavisio je od prirode raspodele podataka. U cilju određivanja normalnosti raspodele korišćen je Kolmogorov-Smirnov test (*Kolmogorov-Smirnov Test*). U slučaju normalne raspodele korišćen je Studentov T test (*Student's t-Test*). Kod raspodele različite od normalne korišćen je Kraskal-Wallisov test (*Kruskal-Wallis Test*), a za međugrupnu analizu Man Vitnijev U test (*Mann Whitney U Test*). Statistička značajnost definisana je za  $p < 0.05$ .

## **4. REZULTATI**

#### 4.1. PREOPERATIVNE KARAKTERISTIKE PACIJENATA

Istraživanje je obuhvatilo ukupno 122 pacijenta, po 61 u svakoj ispitivanoj grupi. Od ukupnog broja pacijenata, 77 (63,1%) su bili muškog pola, a 45 (36,9%) ženskog. Prosečna starost pacijenata iznosi  $67,3 \pm 10,3$  godine. Najmlađi pacijent u studiji ima 27 godina, a najstariji 87.

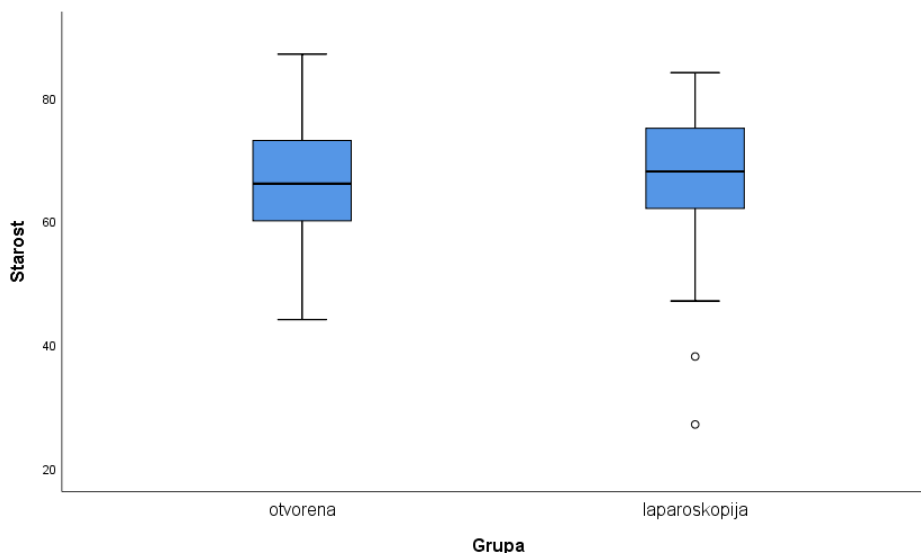
##### 4.1.1. Starost pacijenata

Deskriptivna statistika starosti po ispitivanim grupama je prikazana u tabeli 1.

Tabela 1. Starost pacijenata

Grupa	A.S.	SD	Median	Minimum	Maksimum
Otvorena	66,61	9,980	66,00	44	87
laparoskopija	68,03	10,705	68,00	27	84
Ukupno	67,32	10,331	67,00	27	87

Iz tabele se vidi da su prosečne vrednosti starosti vrlo slične u obe ispitivane grupe i da je razlika u prosečnoj starosti malo više od jedne godine. Statističkom analizom je utvrđeno da nema značajne razlike između grupa ( $t=0,761$ ;  $p=0,448$ ). Rezultati su prikazani i grafički (Grafikon 1).



Grafikon 1. Starost pacijenata



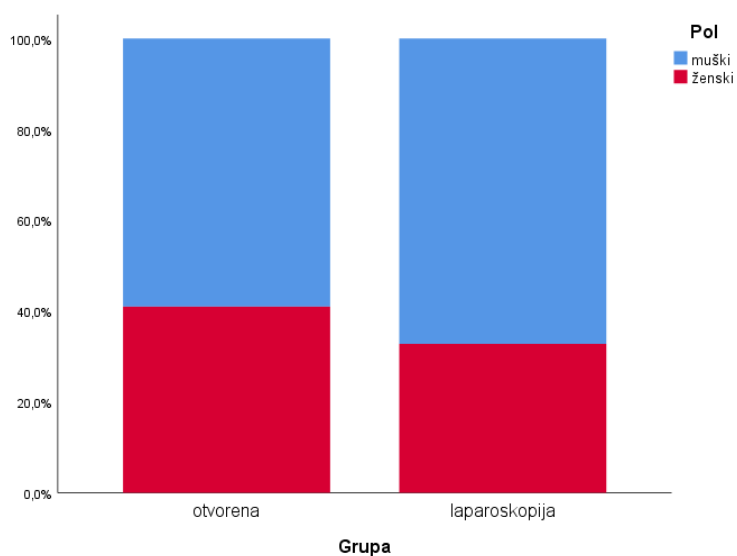
#### 4.1.2. Pol pacijenata

Distribucija pacijenata po ispitivanim grupama u odnosu na pol je prikazana u tabeli 2.

Tabela 2. Pol pacijenata

Grupa			Pol		Ukupno
			muški	ženski	
otvorena	N		36	25	61
	%		59,0%	41,0%	100,0%
laparoskopija	N		41	20	61
	%		67,2%	32,8%	100,0%
Ukupno	N		77	45	122
	%		63,1%	36,9%	100,0%

Na osnovu distribucije pacijenata utvrđeno je da je procenat muškaraca nešto veći u grupi laparaskopske hirurgije. Ipak, statističkom analizom je utvrđeno da nema statistički značajne razlike između grupa ( $X^2=0,880$ ;  $p=0,348$ ). Rezultati su i grafički prikazani (Grafikon 2).



Grafikon 2. Pol pacijenata

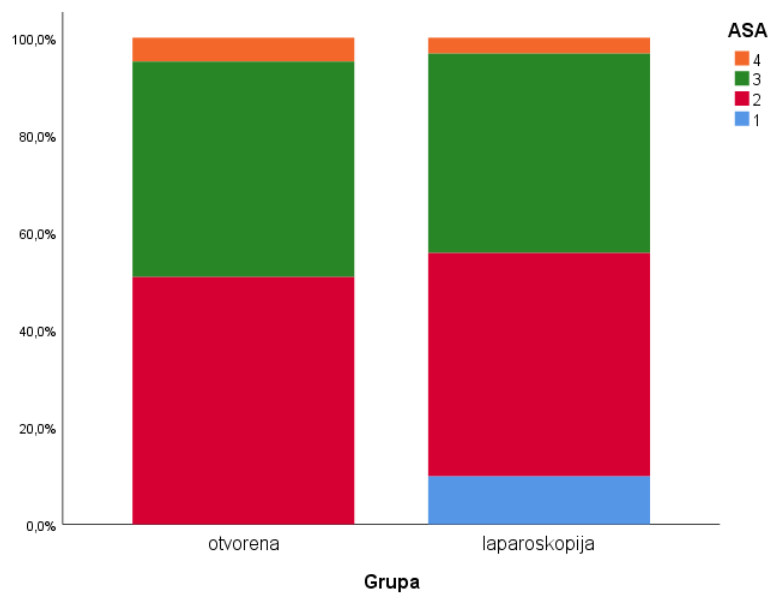
### 4.1.3. ASA kategorija pacijenata

Distribucija pacijenata po ispitivanim grupama u odnosu na ASA kategoriju je prikazana u tabeli 3.

Tabela 3. ASA kategorija

		ASA				Ukupno	
		1	2	3	4		
Grupa	otvorena	N	0	31	27	3	61
		%	0,0%	50,8%	44,3%	4,9%	100,0%
	laparoskopija	N	6	28	25	2	61
		%	9,8%	45,9%	41,0%	3,3%	100,0%
Ukupno		N	6	59	52	5	122
		%	4,9%	48,4%	42,6%	4,1%	100,0%

Razlika u procentima je mala i očigledna samo u ASA 1 kategoriji, dok je u ostalim kategorijama mala (manja od pet %). Statističkom analizom je utvrđeno da nema značajne razlike između grupa po ASA kategorijama ( $Z=-1.110$ ;  $p=0,267$ ). Rezultati su i grafički prikazani (Grafikon 3).



Grafikon 3. ASA kategorije pacijenata

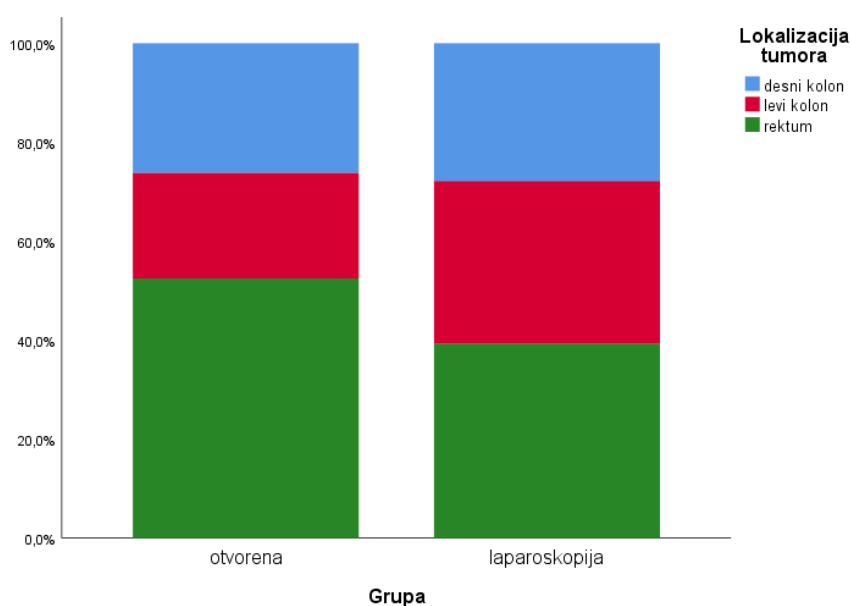
#### 4.1.4. Lokalizacija tumora

Distribucija pacijenata po ispitivanim grupama u odnosu na lokalizaciju tumora je prikazana u tabeli 4.

Tabela 4. Lokalizacija tumora

Grupa	Otvorena	N	Lokalizacija tumora			Ukupno
			desni kolon	levi kolon	rektum	
		N	16	13	32	61
		%	26,2%	21,3%	52,5%	100,0%
	Laparoskopija	N	17	20	24	61
		%	27,9%	32,8%	39,3%	100,0%
Ukupno		N	33	33	56	122
		%	27,0%	27,0%	45,9%	100,0%

Razlike u procentima evidentne su samo kada je u pitanju rektum i levi kolon, ali hi kvadrat testom je utvrđeno da nema statistički značajne razlike između grupa ( $X^2=2,658$ ;  $p=0,265$ ). Rezultati su i grafički prikazani (Grafikon 4).



Grafikon 4. Lokalizacija tumora

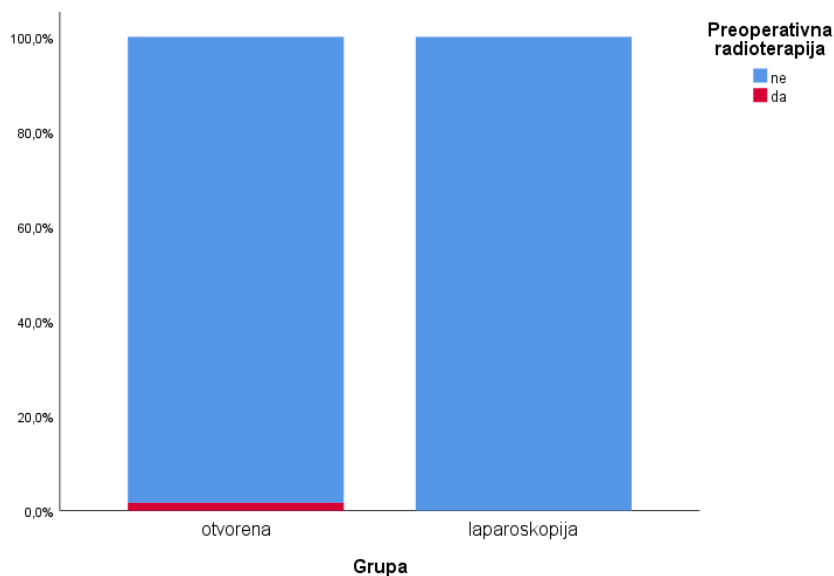
#### 4.1.5. Preoperativna radioterapija

Distribucija pacijenata po ispitivanim grupama u odnosu na preoperativnu radioterapiju je prikazana u tabeli 5.

Tabela 5. Preoperativna radioterapija

		Preoperativna radioterapija			
			ne	da	Ukupno
Grupa	Otvorena	N	60	1	61
		%	98,4%	1,6%	100,0%
	Laparoskopija	N	61	0	61
		%	100,0%	0,0%	100,0%
Ukupno		N	121	1	122
		%	99,2%	0,8%	100,0%

Na osnovu distribucije pacijenata očigledno je da se radi o samo jednom pacijentu pa je i očekivano da nema statistički značajne razlike između grupa ( $p=1,000$ , Fišerov test tačne verovatnoće). Rezultati su i grafički prikazani (Grafikon 5).



Grafikon 5. Preoperativna radioterapija

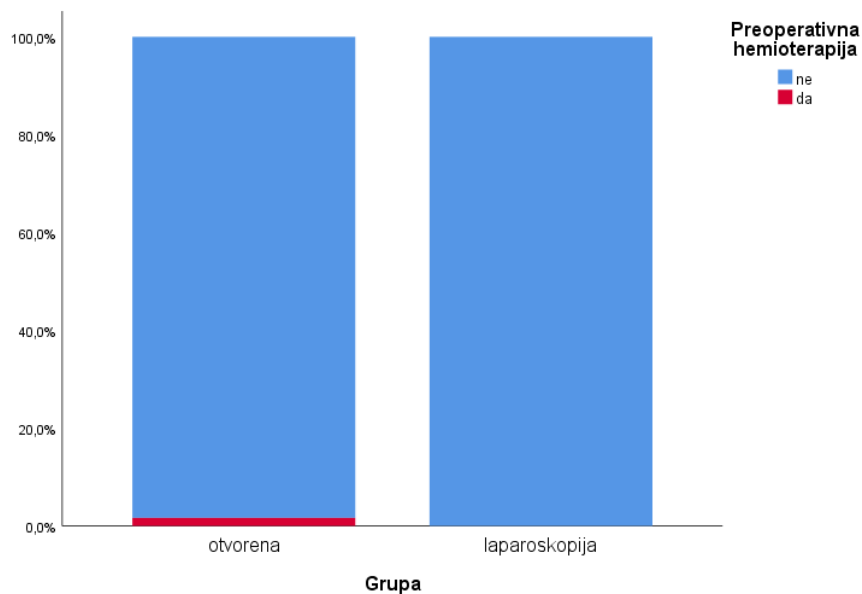
#### 4.1.6. Preoperativna hemioterapija

Distribucija pacijenata po ispitivanim grupama u odnosu na preoperativnu hemioterapiju je prikazana u tabeli 6.

Tabela 6. Preoperativna hemioterapija

		Preoperativna hemioterapija		Ukupno	
		ne	da		
Grupa	Otvorena	N	60	1	61
		%	98,4%	1,6%	100,0%
	Laparoskopija	N	61	0	61
		%	100,0%	0,0%	100,0%
Ukupno		N	121	1	122
		%	99,2%	0,8%	100,0%

Na osnovu distribucije pacijenata očigledno je da se radi o samo jednom pacijentu pa je i očekivano da nema statistički značajne razlike između grupa ( $p=1,000$ , Fišerov test tačne verovatnoće). Rezultati su i grafički prikazani (Grafikon 6).



Grafikon 6. Preoperativna hemioterapija

## 4.2. OPERATIVNE KARAKTERISTIKE PACIJENATA

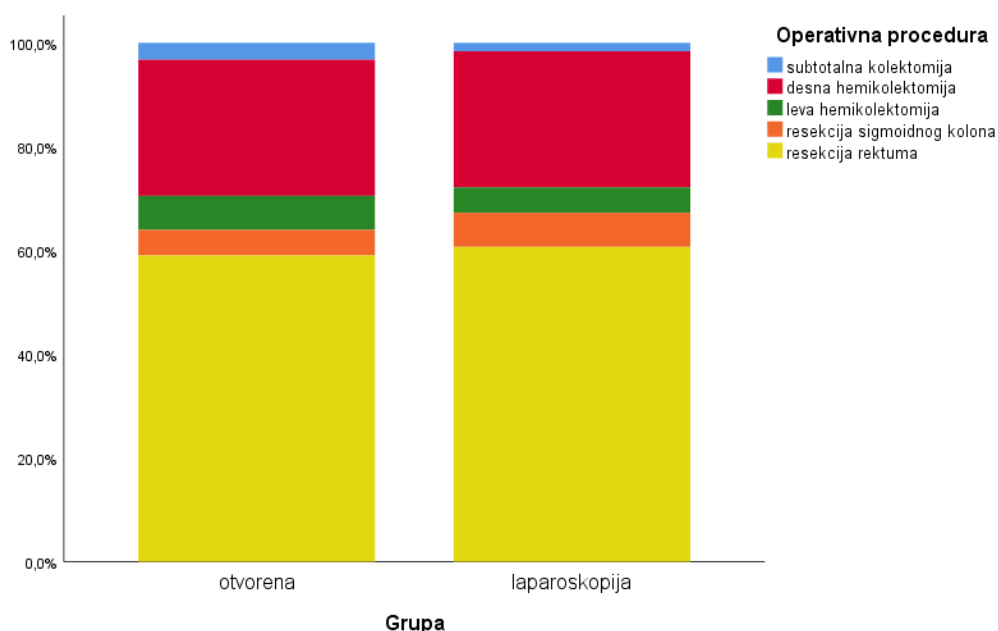
### 4.2.1. Vrsta operativne procedure

Distribucija pacijenata po ispitivanim grupama u odnosu na vrstu operativne procedure je prikazana u tabeli 7.

Tabela 7. Vrsta operativne procedure

		Vrsta operativne procedure					Ukupno
		subtotalna kolektomija	desna hemikolektomija	leva hemikolektomija	res. sigm. kolona	resekcija rektuma	
Grupa otvorena	N	2	16	4	3	36	61
	%	3,3%	26,2%	6,6%	4,9%	59,0%	100,0%
laparoskopija	N	1	16	3	4	37	61
	%	1,6%	26,2%	4,9%	6,6%	60,7%	100,0%
Ukupno	N	3	32	7	7	73	122
	%	2,5%	26,2%	5,7%	5,7%	59,8%	100,0%

Distribucija pacijenata je vrlo slična u ispitivanim grupama sa minimalnim razlikama u procentima. Statističkom analizom je utvrđeno da nema značajne razlike između grupa ( $X^2=0,633$ ;  $p=1,000$ ). Rezultati su i grafički prikazani (Grafikon 7).



Grafikon 7. Vrsta operativne procedure

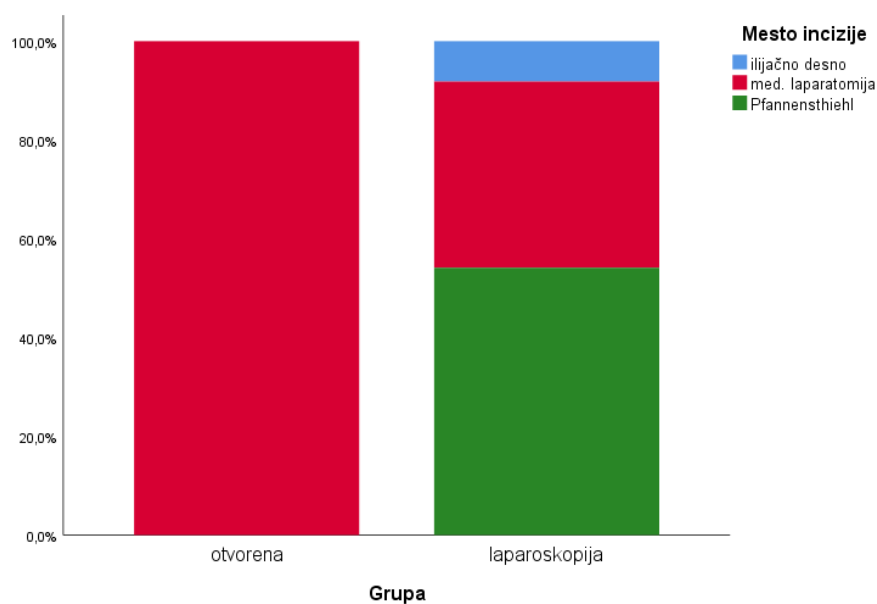
#### 4.2.2. Mesto incizije

Distribucija pacijenata po ispitivanim grupama u odnosu na mesto incizije je prikazana u tabeli 8.

Tabela 8. Mesto incizije

		Mesto incizije				Ukupno
		ilijačno desno	med. laparatomija	Pfannenstiehl		
Grupa	Otvorena	N	0	61	0	61
		%	0,0%	100,0%	0,0%	100,0%
	Laparoskopija	N	5	23	33	61
		%	8,2%	37,8%	54,0%	100,0%
Ukupno		N	5	84	33	122
		%	4,1%	68,9%	27,0%	100,0%

Evidentna je razlika između grupa, a statističkom analizom je utvrđeno da postoji statistički značajna razlika između grupa ( $p < 0,001$ , Fišerov test tačne verovatnoće). Rezultati su i grafički prikazani (Grafikon 7).



Grafikon 8. Mesto incizije

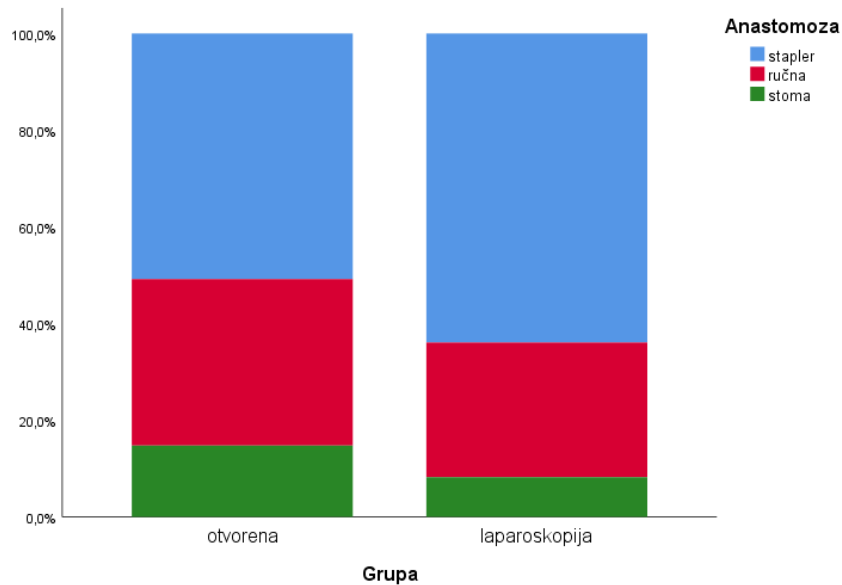
### 4.2.3. Anastomoza

Distribucija pacijenata po ispitivanim grupama u odnosu na anastomozu je prikazana u tabeli 9.

Tabela 9. Anastomoza

Grupa	Otvorena	N	Anastomoza			Ukupno
			stapler	ručna	stoma	
			31	21	9	61
		%	50,8%	34,4%	14,8%	100,0%
	Laparoskopija	N	39	17	5	61
		%	63,9%	27,9%	8,2%	100,0%
Ukupno		N	70	38	14	122
		%	57,4%	31,1%	11,5%	100,0%

Distribucija pacijenata je vrlo slična, sa varijacijama u određenim grupama, ali nema statistički značajne razlike ( $X^2=2,478$ ;  $p=0,290$ ) kada se ovi podaci testiraju hi kvadrat testom. Rezultati su i grafički prikazani (Grafikon 9).



Grafikon 9. Anastomoza



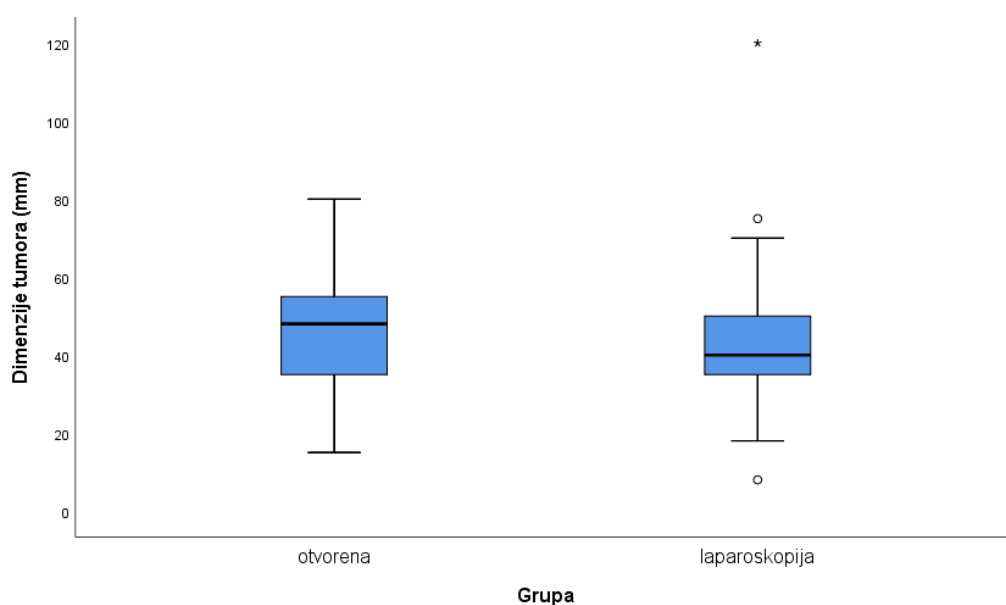
#### 4.2.4. Dimenzije tumora

Deskriptivna statistika dimenzija tumora u odnosu na ispitivane grupe je prikazana u tabeli 10.

Tabela 10. Dimenzije tumora (mm)

Grupa	A.S.	SD	Median	Minimum	Maksimum
Otvorena	45,66	15,05	48,00	15	80
Laparoskopija	42,97	16,58	40,00	8	120
Ukupno	44,31	15,83	43,00	8	120

Prosečne vrednosti dimenzija tumora su vrlo slične u ispitivanim grupama, a statističkom analizom je utvrđeno da nema statistički značajne razlike ( $t=-0,938$ ;  $p=0,350$ ). Rezultati su i grafički prikazani (Grafikon 10).



Grafikon 10. Dimenzije tumora

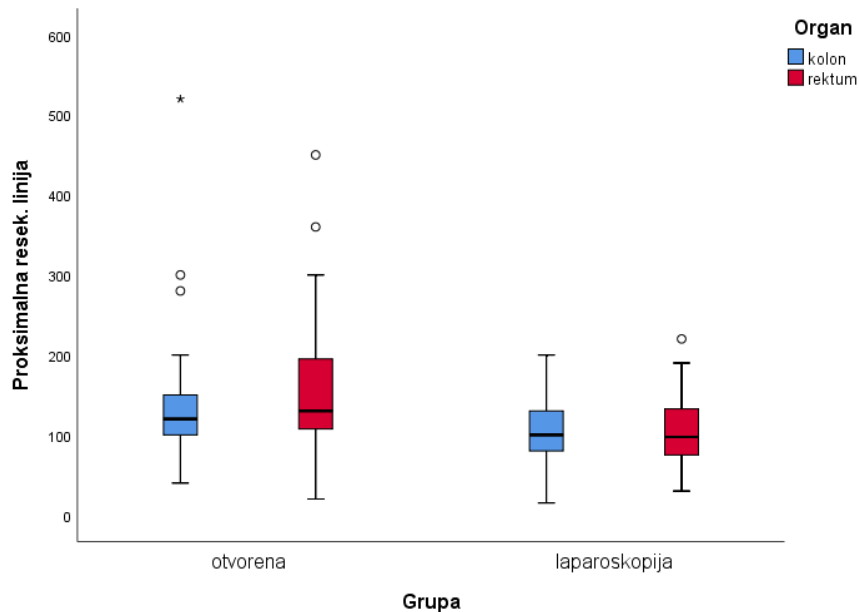
#### 4.2.5. Proksimalna resekciona linija

Deskriptivna statistika proksimalne resekcione linije po ispitivanim grupama, posebno za kolon, a posebno za rectum je prikazana u tabeli 11.

Tabela 11. Proksimalna resekciona linija (mm)

Organ	Grupa	N	A.S.	SD	Median	Minimum	Maksimum
kolon	otvorena	29	143.97	93.411	120.00	40	520
	laparoskopija	37	104.73	46.052	100.00	15	200
	Ukupno	66	121.97	72.927	105.00	15	520
rektum	otvorena	32	157.97	87.987	130.00	20	450
	laparoskopija	24	107.08	45.990	97.50	30	220
	Ukupno	56	136.16	76.770	117.50	20	450

Iz tabele se vidi da je prosečna vrednost proksimalne resekcione linije statistički značajno veća kod otvorene hirurgije u odnosu na laparoskopiju i kada je u pitanju kolon ( $Z=-1,988$ ;  $p=0,047$ ) i kada je u pitanju rektum ( $Z=-2,887$ ;  $p=0,004$ ). Rezultati su i grafički prikazani (Grafikon 11).



Grafikon 11. Proksimalna resekciona linija

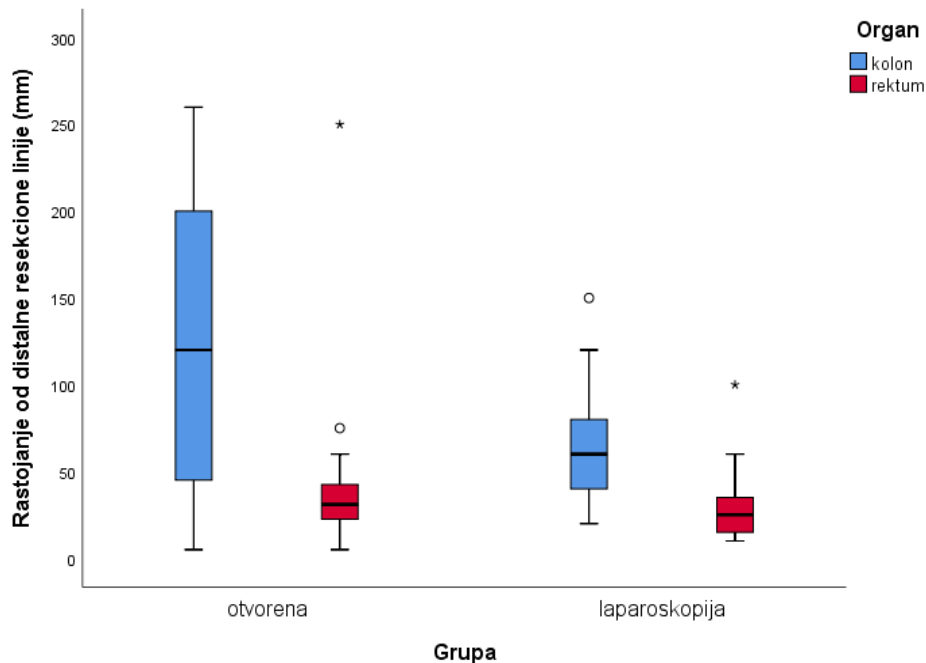
#### 4.2.6. Distalna resekciona linija

Deskriptivna statistika distalne resekcione linije po ispitivanim grupama, posebno za kolon, a posebno za rektum je prikazana u tabeli 12.

Tabela 12. Distalna resekciona linija (mm)

Organ	Grupa	N	A.S.	SD	Median	Minimum	Maksimum
kolon	otvorena	29	120.69	76.47	120.00	5	260
	laparoskopija	37	62.38	30.99	60.00	20	150
	Ukupno	66	88.00	62.46	67.50	5	260
rektum	otvorena	32	39.91	41.54	31.00	5	250
	laparoskopija	24	29.25	20.43	25.00	10	100
	Ukupno	56	35.34	34.28	30.00	5	250

Iz tabele se vidi da je prosečna vrednost distalne resekcione linije značajno veća kod otvorene hirurgije u odnosu na laparoskopiju kada je u pitanju kolon ( $Z=-3,018$ ;  $p=0,003$ ), ali je razlika kod rektuma mala i nije statistički značajna ( $Z=-1,539$ ;  $p=0,124$ ). Rezultati su i grafički prikazani (Grafikon 12).



Grafikon 12. Distalna resekciona linija

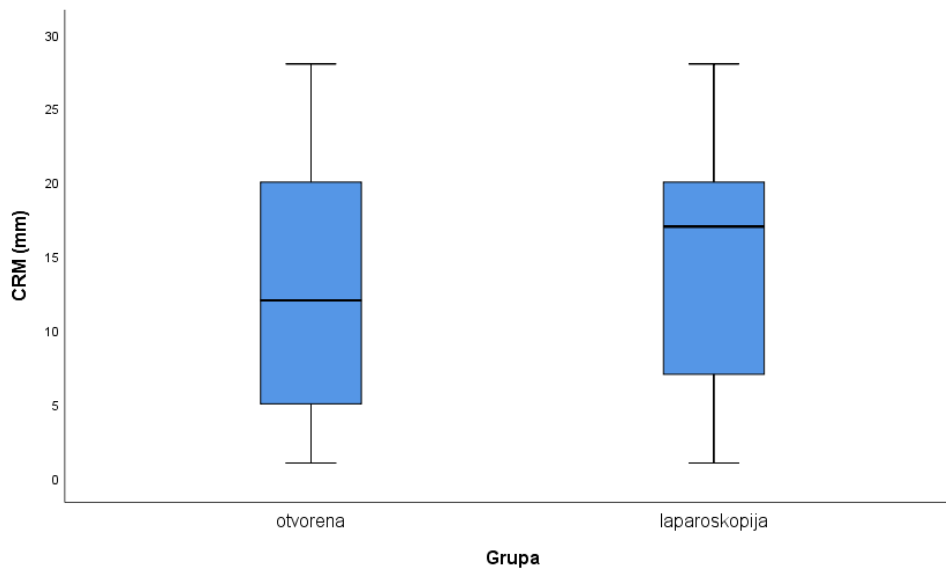
#### 4.2.7. Cirkumferentna resekciona margina

Deskriptivna statistika za cirkumferentnu resekcionu marginu u odnosu na ispitivane grupe je prikazana u tabeli 13.

Tabela 13. Cirkumferentna resekciona margina (mm)

Grupa	N	A.S.	SD	Median	Minimum	Maksimum
otvorena	33	12.76	8.485	12.00	1	28
laparoskopija	24	14.21	8.038	17.00	1	28
Total	57	13.37	8.258	15.00	1	28

Kao što se vidi iz tabele, prosečne vrednosti i medijane nešto su veće u grupi pacijenata operisanih laparaskopskom metodom, ali je Mann-Whitney  $U$  testom utvrđeno da nema statistički značajne razlike između grupa ( $Z=-0,690$ ;  $p=0,490$ ). Rezultati su i grafički prikazani (Grafikon 13).



Grafikon 13. Cirkumferentna resekciona margina

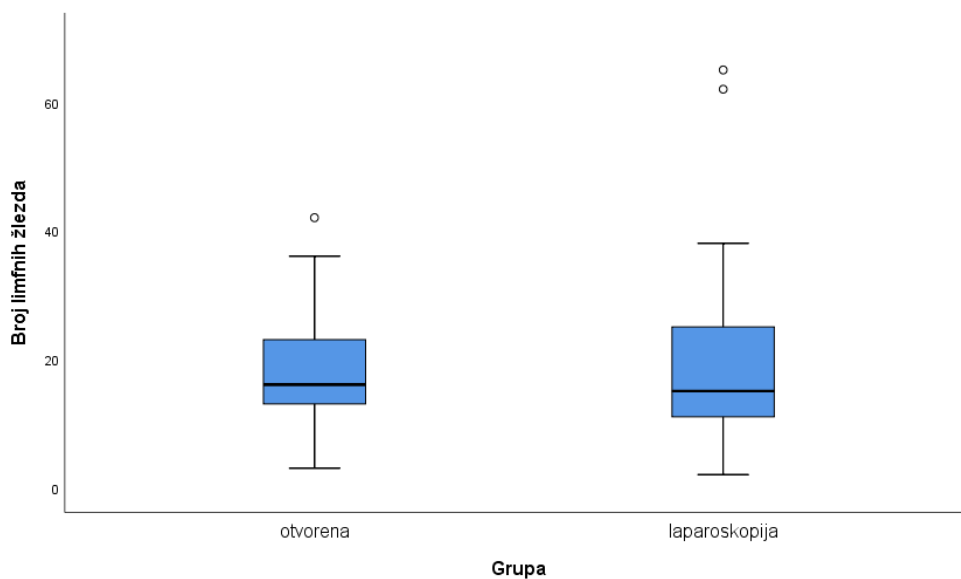
#### 4.2.8. Broj uklonjenih limfnih žlezda

Deskriptivna statistika za broj uklonjenih limfnih žlezda u odnosu na ispitivane grupe je prikazana u tabeli 14.

Tabela 14. Broj uklonjenih limfnih žlezda

Grupa	A.S.	SD	Median	Minimum	Maksimum
otvorena	17,46	7,869	16,00	3	42
laparoskopija	18,44	12,406	15,00	2	65
Ukupno	17,95	10,357	16,00	2	65

Broj uklonjenih limfnih žlezda je sličan u obe ispitivane grupe, pa je očekivano da nema statistički značajne razlike između grupa ( $Z=-0,310$ ;  $p=0,756$ ). Rezultati su i grafički prikazani (Grafikon 14).



Grafikon 13. Broj uklonjenih limfnih žlezda

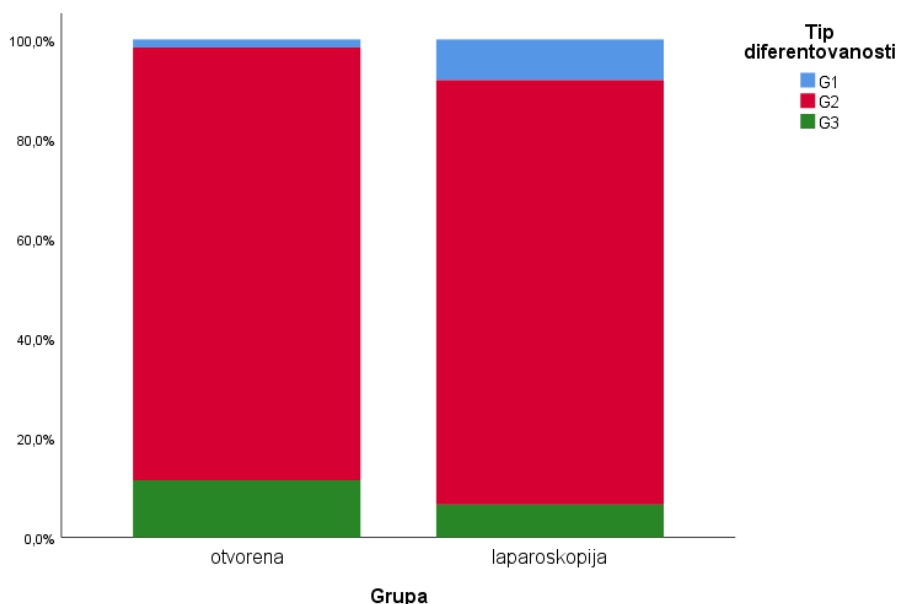
#### 4.2.9. Tip diferentovanost tumora

Distribucija pacijenata po ispitivanim grupama u odnosu na tip diferentovanosti tumora je prikazana u tabeli 15.

Tabela 15. Tip diferentovanosti tumora

			Tip diferentovanosti tumora			
			G1	G2	G3	Ukupno
Grupa	Otvorena	N	1	53	7	61
		%	1,6%	86,9%	11,5%	100,0%
	laparoskopija	N	5	52	4	61
		%	8,2%	85,2%	6,6%	100,0%
Ukupno	N		6	105	11	122
	%		4,9%	86,1%	9,0%	100,0%

Analizirajući učestalosti i procenete po ispitivanim grupama, evidentno je da se radi o vrlo sličnim grupama po pitanju diferentovanosti. Statističkom analizom je utvrđeno da nema značajne razlike između grupa po tipu diferentovanosti ( $Z=-1,686$ ;  $p=0,092$ ). Rezultati su i grafički prikazani (Grafikon 15).



Grafikon 15. Tip diferentovanosti tumora

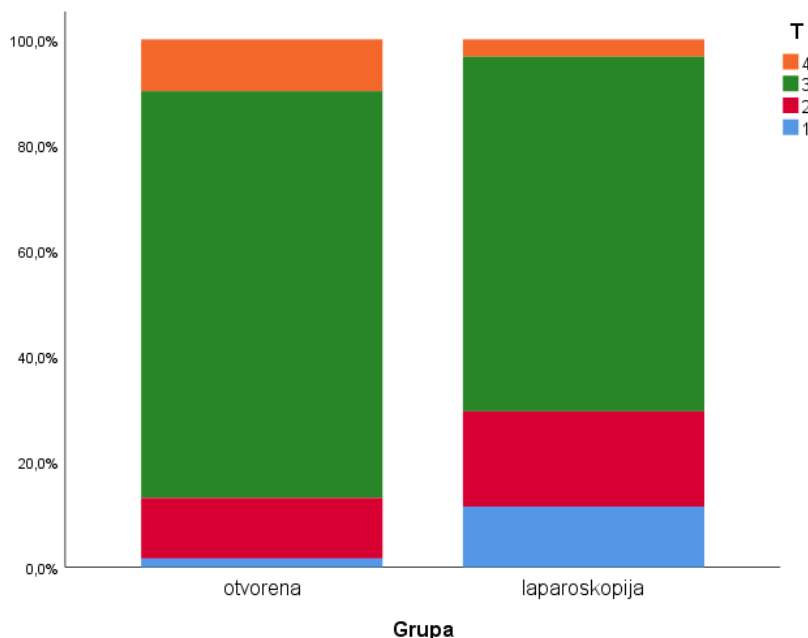
#### 4.2.10. T stadijum bolesti

Distribucija pacijenata po ispitivanim grupama u odnosu na T stadijum je prikazana u tabeli 16.

Tabela 16. T stadijum

Grupa	Otvorena	N	T				Ukupno
			1	2	3	4	
			1	7	47	6	61
		%	1,6%	11,5%	77,0%	9,8%	100,0%
	laparoskopija	N	7	11	41	2	61
		%	11,5%	18,0%	67,2%	3,3%	100,0%
Ukupno		N	8	18	88	8	122
		%	6,6%	14,8%	72,1%	6,6%	100,0%

Grupa pacijenata koja je podvrgnuta laparoskopskom tretmanu ima u većem procentu niže T stadijume, dok pacijenti sa otvorenom hirurgijom imaju nešto veći procenat viših T stadijuma. Statističkom analizom je utvrđeno da postoji statistički značajna razlika između grupa po T stadijumu bolesti ( $Z=-2,599$ ;  $p=0,009$ ). Rezultati su i grafički prikazani (Grafikon 16).



Grafikon 16. T stadijum bolesti

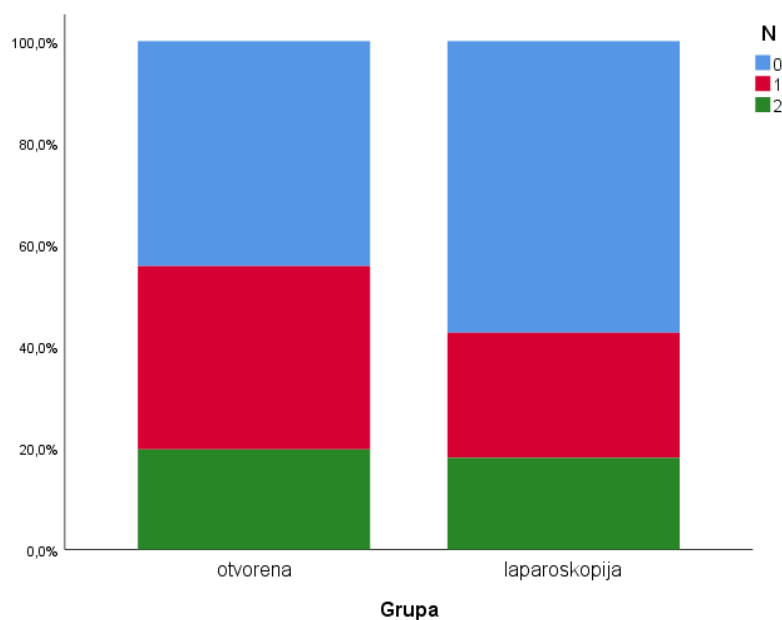
#### 4.2.11. N stadijum bolesti

Distribucija pacijenata po ispitivanim grupama u odnosu na N stadijum je prikazana u tabeli 17.

Tabela 17. N stadijum bolesti

Grupa			N			Ukupno
			0	1	2	
Otvorena	N		27	22	12	61
	%		44,3%	36,1%	19,7%	100,0%
Laparoskopija	N		35	15	11	61
	%		57,4%	24,6%	18,0%	100,0%
Ukupno	N		62	37	23	122
	%		50,8%	30,3%	18,9%	100,0%

Razlika u procentima između ispitivanih grupa je vrlo slična u ispitivanim grupama, pa je i očekivano da nema statistički značajne razlike između grupa po N stadijumu ( $Z=-1,194$ ;  $p=0,232$ ). Rezultati su i grafički prikazani (Grafikon 17).



Grafikon 17. N stadijum bolesti



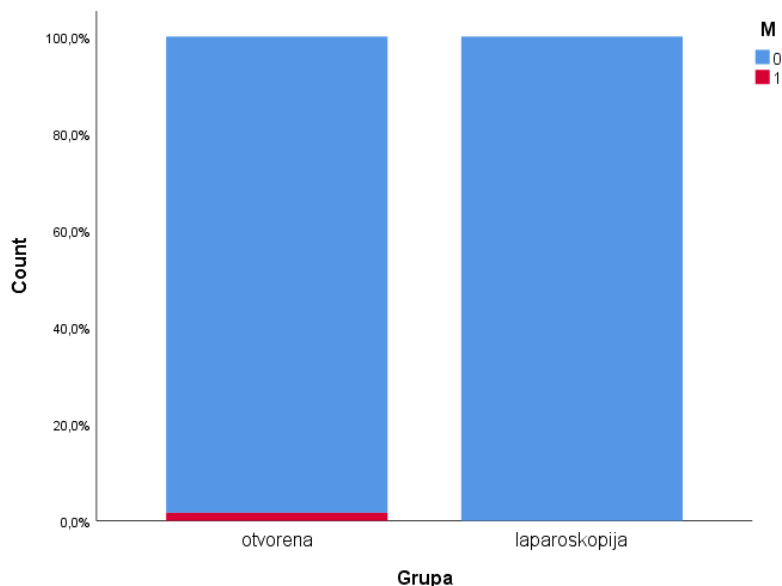
#### 4.2.12. M stadijum bolesti

Distribucija pacijenata po ispitivanim grupama u odnosu na M stadijum je prikazana u tabeli 18.

Tabela 18. M stadijum bolesti

Grupa			M		Ukupno
			0	1	
otvorena	N		60	1	61
	%		98,4%	1,6%	100,0%
laparoskopija	N		61	0	61
	%		100,0%	0,0%	100,0%
Ukupno	N		121	1	122
	%		99,2%	0,8%	100,0%

Obzirom da se radi o samo jednom pacijentu, očekivano je da nema statistički značajne razlike između grupa ( $p=1,000$ , Fišerov test tačne verovanoće). Rezultati su i grafički prikazani (Grafikon 18).



Grafikon 18. M stadijum bolesti

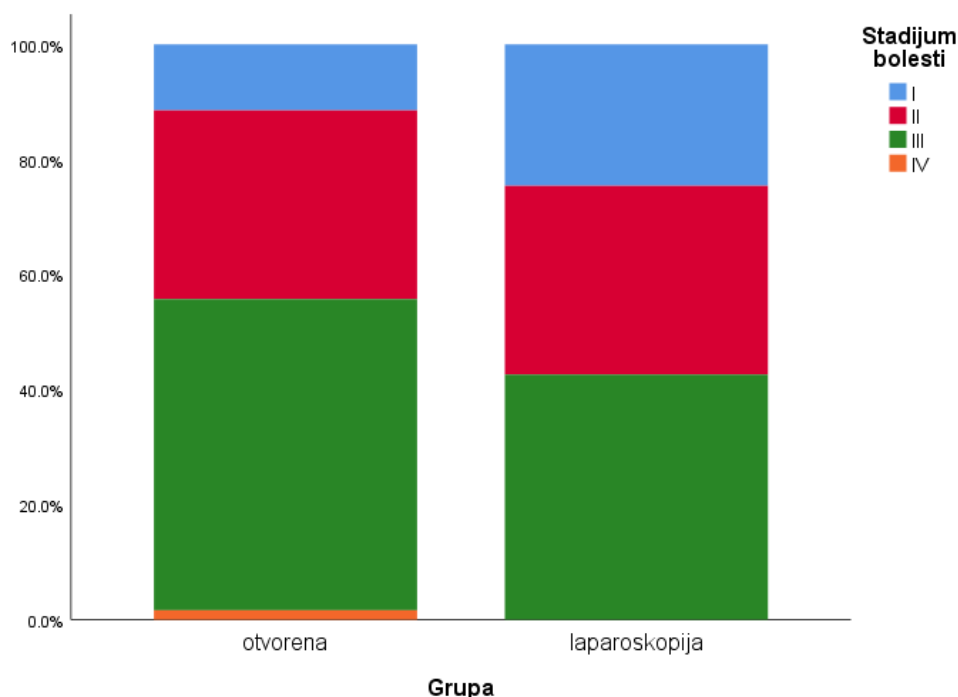
### 4.2.13. Stadijum bolesti

Distribucija pacijenata po ispitivanim grupama u odnosu na stadijum bolesti je prikazana u tabeli 19.

Tabela 19. Stadijum bolesti

Grupa		N	Stadijum bolesti				Ukupno
			I	II	III	IV	
otvorena	N		7	20	33	1	61
	%		11.5%	32.8%	54.1%	1.6%	100.0%
laparoskopija	N		15	20	26	0	61
	%		24.6%	32.8%	42.6%	0.0%	100.0%
Ukupno	N		22	40	59	1	122
	%		18.0%	32.8%	48.4%	0.8%	100.0%

Razlika između ispitivanih grupa evidentna je u I i III stadijumu, pri čemu nešto veći procenat pacijenata sa otvorenom hirurgijom ima III stadijum, a veći procenat stadijuma I je u grupi pacijenata operisanih laparaskopski. Statističkom analizom je utvrđeno da nema statistički značajne razlike između grupa po stadijumu ( $Z=-1,876$ ;  $p=0,061$ ). Rezultati su i grafički prikazani (Grafikon 19).



Grafikon 19. Stadijum bolesti

#### 4.2.14. Učestalost operativne komplikacije

Distribucija pacijenata po ispitivanim grupama u odnosu na učestalost komplikacija u toku operacije je prikazana u tabeli 20.

Tabela 20. Učestalost komplikacija u toku operacije

Grupa		Komplikacije u toku operacije		Ukupno
		ne	da	
Otvorena	N	60	1	61
	%	98,4%	1,6%	100,0%
Laparoskopija	N	61	0	61
	%	100,0%	0,0%	100,0%
Ukupno	N	121	1	122
	%	99,2%	0,8%	100,0%

Na osnovu distribucije pacijenata očigledno je da se radi o samo jednom pacijentu pa je i očekivano da nema statistički značajne razlike između grupa ( $p=1,000$ , Fišerov test tačne verovatnoće).

### 4.3. POSTOPERATIVNE KARAKTERISTIKE PACIJENATA

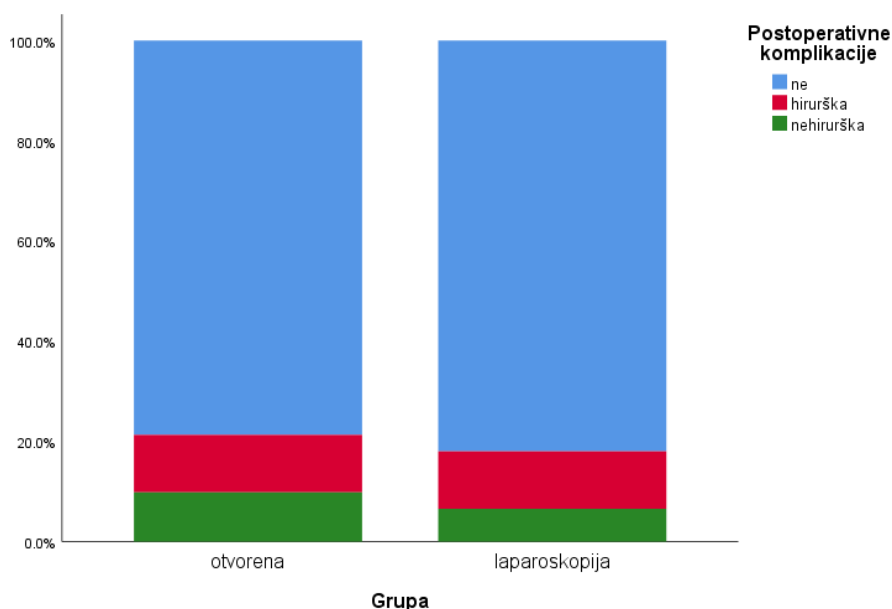
#### 4.3.1. Učestalost postoperativnih komplikacija

Distribucija pacijenata po ispitivanim grupama u odnosu na postoperativne komplikacije je prikazana u tabeli 21.

Tabela 21. Postoperativne komplikacije

		Postoperativne komplikacije			Ukupno	
		ne	hirurška	nehirurška		
Grupa	otvorena	N	48	7	6	61
		%	78.7%	11.5%	9.8%	100.0%
	laparoskopija	N	50	7	4	61
		%	82.0%	11.5%	6.6%	100.0%
Ukupno		N	98	14	10	122
		%	80.3%	11.5%	8.2%	100.0%

Razlika u procentima između ispitivanih grupa je minimalna a hi kvadrat testom je utvrđeno da nema statistički značajne razlike između grupa ( $X^2=0,441$ ;  $p=0,802$ ). Rezultati su i grafički prikazani (Grafikon 20).



Grafikon 20. Postoperativne komplikacije

### 4.3.2. Vrsta postoperativnih komplikacija

Distribucija pacijenata u odnosu na vrste postoperativnih komplikacija koje su se dogodile je prikazana u tabeli 22.

Tabela 22. Postoperativne komplikacije

	Grupa		Total
	otvorena	laparoskopija	
Postoperativna komplikacija			
duboka venska tromboza	1	0	1
high stomal output sy.,nefrološke	0	1	1
Ileus	1	1	2
infekcija rane	3	2	5
Kardiološke	1	1	2
Klostridija	2	1	3
Krvarenje	0	3	3
Nefrološke	0	1	1
popuštanje anastomoze	3	1	4
respiratorne komplikacije	2	0	2

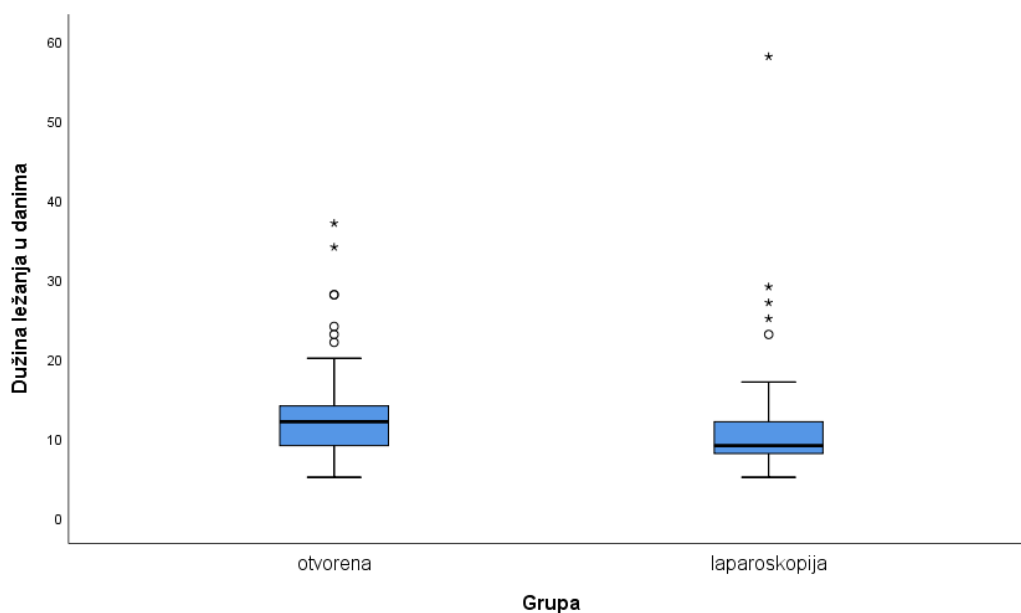
### 4.3.3. Trajanje hospitalizacije

Deskriptivna statistika trajanja hospitalizacije pacijenta u odnosu na ispitivane grupe je prikazana u tabeli 23.

Tabela 23. Dužina ležanja u danima

Grupa	A.S.	SD	Median	Minimum	Maksimum
otvorena	13,31	6,41	12,00	5	37
laparoskopija	11,49	7,84	9,00	5	58
Ukupno	12,40	7,18	11,00	5	58

Iz tabele se vidi da je prosečno trajanje hospitalizacije u otvorenoj hirurgiji u odnosu na laparoskopiju. Statističkom analizom je utvrđeno da postoji statistički značajna razlika između grupa ( $Z=-3,116$ ;  $p=0,002$ ). Rezultati su i grafički prikazani (Grafikon 21).



Grafikon 21. Trajanje hospitalizacije

#### 4.3.4. Smrtni ishod

Dva pacijenta imala su smrtni ishod (1,6%) i to u svakoj ispitivanoj grupi po jedan pacijent.

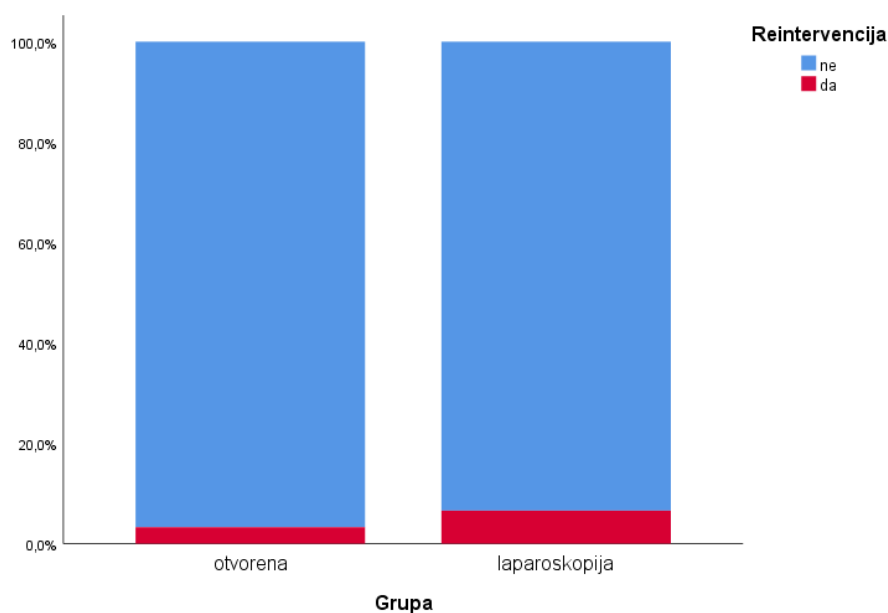
#### 4.3.5. Reintervencija

Distribucija pacijenata po ispitivanim grupama u odnosu na reintervenciju je prikazana u tabeli 24.

Tabela 24. Reintervencija

Grupa		N	Reintervencija		Ukupno
			ne	da	
otvorena	N	59	2	61	
	%	96,7%	3,3%	100,0%	
laparoskopija	N	57	4	61	
	%	93,4%	6,6%	100,0%	
Ukupno	N	116	6	122	
	%	95,1%	4,9%	100,0%	

Razlika između ispitivanih grupa je mala, pa je i očekivano da nema statistički značajne razlike između grupa ( $X^2=0,701$ ;  $p=0,680$ ). Rezultati su i grafički prikazani (Grafikon 22).



Grafikon 22. Reintervencija

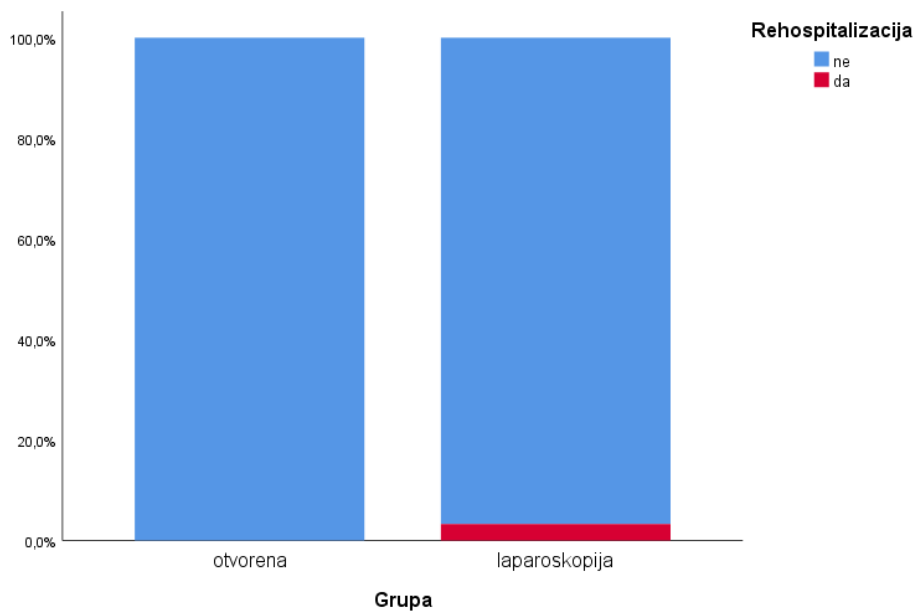
#### 4.3.6. Rehospitalizacija

Distribucija pacijenata po ispitivanim grupama u odnosu na rehospitalizaciju je prikazana u tabeli 25.

Tabela 25. Rehospitalizacija

Grupa		Rehospitalizacija		Ukupno
		ne	da	
otvorena	N	61	0	61
	%	100,0%	0,0%	100,0%
laparoskopija	N	59	2	61
	%	96,7%	3,3%	100,0%
Ukupno	N	120	2	122
	%	98,4%	1,6%	100,0%

Na osnovu distribucije pacijenata očigledno je da se radi o dva pacijenta pa je i očekivano da nema statistički značajne razlike između grupa ( $p=0,496$ , Fišerov test tačne verovatnoće). Rezultati su i grafički prikazani (Grafikon 23).



Grafikon 23. Rehospitalizacija



## **5. DISKUSIJA**

Veliki broj epidemioloških ispitivanja na svetskom nivou pokazala su da kolorektalni karcinom predstavlja najčešćih oblika malignih lezija ljudske populacije u svim razvijenim zemljama sa zabrinjavajućim trendom porasta učestalosti koji podjednako zahvata oba pola (Ferlay *et al.*, 2010). Prema podacima GLOBOCAN-a iz 2012, broj novoobolelih u svetu na godišnjem nivou iznosi 1.360.000. Poražavajući su podaci i za našu zemlju, jer je procenjeno da standardizovana stopa incidencije kolorektalnog karcinoma iznosi 27 za celokupnu populaciju (33,5 za muškarce i 21,6 za žene), te raste sa godinama starosti. Dodatno, rezultati pokazuju da je kolorektalni karcinom u Srbiji drugi vodeći uzrok umiranja (iza raka pluća) u muškoj, a treći (iza raka dojke i raka grlića materice) u ženskoj populaciji. Pri čemu standardizovana stopa mortaliteta iznosi 16,6 za celokupnu populaciju (21,1 za muškarce i 12,9 za žene), što nas ubraja u grupu zemalja sa visokim mortalitetom (GLOBOCAN, 2012).

Istraživanja su pokazala da je primarni tretman operabilnog kolorektalnog karcinoma hirurški zahvat koji dodatno podrazumeva resekciju svih pripadajućih limfnih žlezda i okolnih zahvaćenih struktura. Generalno govoreći, pored radikalnog odstranjenja tumora sa pripadajućim limfnim čvorovima i okolnih zahvaćenih struktura, dodatni ciljevi hirurgije kolorektalnog karcinoma su zadovoljavajući funkcionalni rezultat, te prihvatljiv morbiditet i mortalitet (Nacionalni vodič Ministarstva zdravlja Republike Srbije) Kada govorimo o hirurškim modalitetima, otvorena kolektomija je predstavljala standard u lečenju karcinoma kolona u proteklih sto godina. Tradicionalno, hirurško lečenje je podrazumevalo uklanjanje tumora zajedno sa potencijalno metastatski izmenjenim žlezdama koje dreniraju tumorom zahvaćeni segment creva. Dodatno, standardni onkološki princip je podrazumevao uklanjanje centralnih limfnih žlezda uz negativnu liniju resekcije (Titu *et al.*, 2008)

Poslednjih godina se usvaja koncept kompletne mezokolične ekscizije (CME) (Hohenberger *et al.*, 2009) kao radikalniji pristup lečenju karcinoma kolona. Disekcijom duž embriološkog sloja koji obavija mezenterijum kolona (mezokolična fascija), osigurava se kompletno uklanjanje limfovaskularnog i nervnog tkiva koje se nalazi u drenažnom području tumora, i time izbegava nekompletna ekscizija tj. oštećen mezenterijum. Pokazano je da se primenom CME sa ligiranjem i presecanjem vaskularne peteljke pri ishodištu, uklanjanjem preparata sa intaktnom fascijom i peritoneumom, adekvatnih distalnih i proksimalnih linija resekcije i sa maksimalnim brojem limfnih žlezda, postižu bolji rezultati u smislu lokalnog recidiva i preživljavanja u poređenju sa standardnim kolektomijama (West *et al.*, 2010, Bertelsen *et al.*, 2011). Naime, iako je primenom CME metode uklonjena dužinski veća

količina creva (medijana, 314 naprema 206 mm), veća površina mezenterijuma (19,657 naprema 11,829 mm<sup>2</sup>), prikupljen veći broj limfnih žlezda (30 naprema 18) u odnosu na standardnu kolektomiju, pokazana je statistički značajno veće petogodišnje preživljavanje pacijenata primenom navedene metode (West *et al.*, 2010). Dodatno, Bertelsen i saradnici (2015) su pokazali da je CME, nakon primene multivarijantne regresione analize, potvrđena kao nezavisni prediktor veće stope četvorogodišnjeg preživljavanja kod pacijenata sa kolorektalnim karcinom u stadijumu II (*hazard ratio* 0.44, 0.23-0.86) i III (0.64, 0.42-1.00) u odnosu na primenu standardnih hirurških metoda. Storli i saradnici pokazali su da pacijenti u II stadijumu bolesti, takođe mogu imati bolju prognozu kod šire ekscizije mezenterijuma sa što je moguće većim brojem negativnih limfnih nodusa (Storli *et al.*, 2014). Objašnjenje za ovakav rezultat je najverovatnije prisustvo okultnih metastaza u limfnim žlezdama koje nisu mogle biti detektovane standardnim patohistološkim pregledom (Faerden *et al.*, 2011). Primenom ove tehnike, resektat sa intaktnim mezokolonom je udružen sa 15% boljim petogodišnjim preživljavanjem u poređenju sa slučajevima gde su prisutni defekti u mezokolonu. Procenat preživljavanja je još izraženiji u III stadijumu bolesti i penje se do 27% (West *et al.*, 2008).

Od prvog radikalnog hirurškog zahvata u lečenju pacijenata obolelih od karcinoma rektuma, objavljenog od strane Miles-a 1908.god. (Miles, 1971), svedoci smo velikog napretka hirurgije tokom prošlog veka. Do sedamdesetih godina prošlog veka u hirurgiji karcinoma rektuma se primenjivala slepa disekcija duž presakralne fascije sa čestim povredama presakralnog venskog plexusa i koničnim sužavanjem resektata. Lateralna ekscizija je uglavnom bila nedovoljna uz visok procenat lokalnog recidiva. Od strane Bill Heald-a 1979. godine je prvi put opisan koncept totalne mezorektalne ekscizije (TME), a 1988.godine "holly plane" (Heald, 1979; 1988). Pedantna hirurška tehnika, prepoznavanje važnosti cirkumferentne resekcione margine i njene povezanosti sa lokalnim recidivom (Quirke *et al.*, 1986), uvođenje preoperativne radio i hemo terapije, i magnetne rezonance, uz poboljšanje patohistološke dijagnostike, dovelo je do značajno boljeg preživljavanja obolelih od karcinoma rektuma.

U protekle dve decenije laparoskopija menja pristup u hirurškom tretmanu kolorektalnog karcinoma. Primena laparoskopije u opštoj hirurgiji počinje sredinom osamdesetih godina prošlog veka. Holecistektomija je postala prva procedura izvedena laparoskopiskim putem i danas predstavlja zlatni standard. Sve do ranih devedesetih otvorena

hirurgija je bila jedina metoda u lečenju obolelih od karcinoma kolona. Samo 5 godina nakon prve holecistektomije, 1991.godine Jacobs i Verdeja objavljuju prvu laparoskopsku resekciju kolona kod karcinoma (Jacobs *et al.*, 1991).

Postoji nekoliko značajnih razloga sporije implementacije laparoskopske metode u lečenju kolorektalnog karcinoma. Izvođenje operacije rigidnim instrumentima u različitim kvadrantima trbuha i uskom i ograničenom prostoru male karlice, resekcija tumora, preparisanje i ligiranje većih krvnih sudova uz ekstrakciju intaktnog preparata i rekonstrukcija digestivnog kontinuiteta čine svu kompleksnost procedure. U samom početku je bilo dosta kontroverzi vezano za onkološku validnost laparoskopske hirurgije kolorektalnog karcinoma nakon nekoliko objavljenih slučajeva ranog recidiva u predelu operativne rane (Berends *et al.*, 1994). Međutim, istraživanja koja su usledila prikazala su incidenciju metastaza u operativnoj rani od svega 1%, slično kao i u otvorenoj hirurgiji, što pokazuje da su ovi rezultati pre posledica loše operativne tehnike nego nedostataka vezanih za samu laparoskopsku metodu (Silecchia *et al.*, 2002). Nesumnjivo, manji intenzitet bola, kraći oporavak, brži povratak svakodnevnim aktivnostima su dobro poznate prednosti laparoskopskog pristupa, ali sumnja u onkološku validnost ovog pristupa je i dalje prisutna.

Analizirajući demografske i preoperativne karakteristike pacijenata u našem istraživanju pokazano je da nije postojalo statistički značajne razlike između posmatranih grupa pacijenata u odnosu na uzrast, pol, ASA rezultat, i vrstu operativnog zahvata. Takođe, treba napomenuti da između laparoskopskog i otvorenog hirurškog pristupa nije bilo statistički značajnih razlika u odnosu na lokalizaciju i veličinu tumora, broj pozitivnih resekcionih linija i broj limfnih žlezda.

Iako smanjena funkcionalna rezerva i prisutan komorbiditet abdominalnu hirurgiju u starijih pacijenata čini izuzetno rizičnom, kada govorimo o operacijama laparoskopskim putem godine starosti ne predstavljaju kontraindikaciju. Ovaj stav je potkrepljen studijama koje su prijavile znatno nižu stopu morbiditeta kod pacijenata iznad 70 godina starosti operisanih laparoskopskim putem (Delgado *et al.*, 2000). Schwandner i saradnici zaključuju da nije bilo razlike u stopi konverzije, morbiditeta i mortaliteta između pacijenata mlađe, srednje i starije životne dobi koji su operisani minimalno invazivnom metodom (Schwandner *et al.*, 1999). Prikazani podaci su u skladu sa našim rezultatima. Naime, u našem istraživanju, prosečna starost pacijenata u grupi laparoskopski operisanih je iznosila 68 godina, kod operisanih otvorenom metodom 66 godina. U laparoskopskoj grupi je bilo 44%

pacijenata iznad 70 godina, od kojih je najstariji pacijent imao 84 godine. U selekciji pacijenata godine starosti nisu bile limitirajući faktor. Od ukupnog broja, sa ASA II i ASA III je bilo 87% pacijenata u laparoskopskoj, i 95% u otvorenoj grupi. S druge strane, veliki tumori i očekivana kompleksnost procedure su smatrane kontraindikacijama za laparoskopsku hirurgiju u našem istraživanju.

Tačna preoperativna lokalizacija tumora je od velike važnosti, s obzirom da u laparoskopskoj hirurgiji nije moguće palpacijom locirati manji tumor koji se ne može vizuelno identifikovati. Gubitak povratnog taktilnog osećaja korišćenjem laparoskopskih instrumenata predstavlja jedan od nedostataka ove metode. Pogrešna lokalizacija tumora sa sobom nosi rizik od neadekvatne onkološke resekcije, ugrožene proksimalne ili distalne resekcione linije. U literaturi su zabeleženi slučajevi gde u reseciranom segmentu creva nije bilo tumora, kao i slučajevi neuklanjanja sinhrono lezije (McDermott *et al.*, 1994; Larach *et al.*, 1997).

Naši rezultati su pokazali da nije bilo statistički značajne razlike u lokalizaciji tumora između posmatranih grupa istraživanja. Kolonoskopski i CT-om verifikovane manje tumore smo preoperativno markirali, jer sama kolonoskopija ne može uvek tačno lokalizovati promenu, osim kada je u blizini ileocekalne valvule koja predstavlja dobar orijentir (Hilliard *et al.*, 1990). Treba napomenuti da se procenat detekcije tumora nakon obeležavanja kreće između 78,6% i 98% (Botoman *et al.*, 1994; Fu *et al.*, 2001). Veće tumore čiju smo lokalizaciju mogli preoperativno pouzdano odrediti nismo obeležavali. Na sam dan operacije smo obeležavali tumore metilenskim plavim ukoliko na inicijalnoj kolonoskopiji nisu već bili obeleženi india ink-om, čija je karakteristika da se zadržava u zidu creva i do nekoliko nedelja. Distalnu liniju resekcije kod manjih tumora rektuma smo određivali intraoperativno digitorektalnom proverom u toku same operacije. U okviru našeg istraživanja nismo imali slučajeve nemogućnosti intraoperativne identifikacije tumora.

Veličina tumora je jedan od bitnih faktora u preoperativnoj evaluaciji laparoskopske resektabilnosti tumora. Ukoliko je procena hirurga takva da je za ekstrakciju reseciranog tumora potrebna abdominalna incizija koja je jednaka inciziji u otvorenoj hirurgiji, laparoskopski pristup nije indikovano. Upravo adekvatna procena veličine tumora poboljšava selekciju pacijenata i smanjuje potrebu za konverzijom.

Jedan od osnovnih ciljeva ove doktorske disertacije bio je da se ispita opravdanost upotrebe laparoskopskog hiruškog metoda u odnosu na otvorenu hirurgiju kolorektalnog

karcinoma u pogledu parametara onkološke radikalnosti. Odnosno, da li postoji značajna razlika u dobijenim vrednostima proksimalne i distalne resekcione linije, cirkumferentne resekcione margine i broja uklonjenih limfnih žlezda upotrebom dve različite metode? Suštinski, da bi laparoscopska resekcija bila onkološki validna kao i otvorena, obim resekcije kolona i rektuma sa pripadajućim limfnim žlezdama ne bi trebao da se razlikuje od onog u otvorenoj hirurgiji.

Rezultati velikog broja prethodnih randomizovanih multicentričnih istraživanja ukazuju na ne postojanje značajne razlike između laparoscopske i otvorene hirurgije kolona kada govorimo o parametrima radikalnosti: proksimalnim, distalnim i radijalnim linijama resekcije, i broju uklonjenih limfnih žlezda (Hewett *et al.*, 2008; Guillou *et al.*, 2005). Tako su, Hewett i saradnici (2008) pokazali da su vrednosti histopatoloških parametara između ispitivanih grupa bili podjednaki. Pacijenti sa kolorektalnim karcinomom koji su operisani laparoscopskom metodom imali su značajno brži povraćaj funkcije gastrointestinalnog trakta i kraći period hospitalizacije u odnosu na pacijente operisane otvorenom hirurškom metodom. Takođe, istraživanja su pokazala da nema značajne razlike u dužini reseciranog segmenta creva, negativnim linijama resekcije i broju prikupljenih limfnih čvorova između dve ispitivane tehnike (Milsom *et al.*, 1998; Curet *et al.*, 2000).

Važno je napomenuti da u našem istraživanju nije bilo slučajeva sa prisustvom tumora na proksimalnoj ili distalnoj liniji resekcije. Korolija i saradnici (2003), u meta analizi 16 komparativnih studija objavljuju statistički značajnu razliku između prosečne vrednosti distalne resekcione margine, 46 mm u grupi operisanih laparoscopskim pristupom i 53 mm kod pacijenata operisanih otvorenim pristupom. I pored manje distance, laparoscopskom hirurgijom se obezbeđuje suficijentna distalna resekciona margina koja ne ugrožava adekvatnu onkološku resekciju. U COST studiji, prosečna vrednost proksimalne resekcione linije je iznosila 130 mm u laparoscopskoj grupi, dok je u otvorenoj bila 120 mm (Nelson *et al.*, 2004). Distalne resekcione linije su iznosile 100 mm naspram 110 mm (Nelson *et al.*, 2004). U našoj studiji, kada posmatramo hirurgiju kolona prosečna vrednost proksimalne resekcione linije statistički je bila značajno veća kod otvorene u odnosu na laparoscopsku hirurgiju (120 mm naprema 100 mm,  $p=0,047$ ), što je identičan slučaj i u hirurgiji rektuma (130 mm naprema 97,5 mm,  $p=0,004$ ). Kada posmatramo distalnu resekcionu liniju, kod pacijenata sa resekcijom kolona prosečna vrednost je bila takođe značajno veća kod otvorene hirurgije u odnosu na laparoscopsku (120 mm naprema 60 mm,  $p=0,003$ ), dok u grupi

pacijenata sa resekcijom rektuma nije bilo statistički značajne razlike u dužini distalne resekcionne linije (31 mm naprema 25 mm,  $p=0,124$ ). Takođe, u hirurgiji kolona, u dve manje studije je zabeležen rezultat da je distalna resekciona margina bila manja u laparoskopskoj grupi (Bouvet *et al.*, 1998; Bokey *et al.*, 1996), dok, s druge strane, Schwenk i saradnici (2005) nisu našli razliku u vrednostima proksimalnih i distalnih resekcionih margina između grupa.

Broj pacijenata sa pozitivnim cirkumferentnim resekcionim marginama zavisi od selekcije pacijenata, preoperativne dijagnostike, neoadjuvantne radioterapije, hirurške tehnike i veštine patologa. Upravo je ovo razlog što u do sada objavljenim studijama postoje velike razlike između centara u odnosu na procenat pacijenata sa pozitivnim cirkumferentnim resekcionim marginama, koji se kreće od 1% do 28%. Jedan od mogućih razloga visokog procenta pozitivnih CRM-a nakon laparoskopске resekcije rektuma, objavljenih u ranim studijama je nedovoljno iskustvo participirajućih hirurga. U situaciji otežanog rukovanja i disekcije rigidnim instrumentima u ograničenom prostoru male karlice, veština hirurga dolazi do izražaja. Narušavanje integriteta mezorektalne fascije pri disekciji dovodi do nekompletne resekcije, te je prisustvo tumora na cirkumferentnoj resekcionoj liniji u direktnoj korelaciji sa većom stopom lokalnog recidiva (Quirke *et al.*, 2009). U UK CLASICC studiji, u grupi pacijenata sa karcinomom rektuma, procenat pozitivne cirkumferentne resekcionne margine je iznosio 12% naspram 6% u grupi operisanih otvorenom metodom (Guillou *et al.*, 2005). Dalje, u COLOR II studiji, uporedo sa većim iskustvom hirurga i tehničkim poboljšanjima, koje se opet ogleda u manjem procentu konverzije (17% naspram 34% u UK CLASICC studiji), pozitivna cirkumferentna resekciona margina u laparoskopskoj grupi je zabeležena u 10% (Bonjer *et al.*, 2015). Kada posmatramo rektum u celini, nije bilo razlika između grupa. Međutim, ukoliko se fokusiramo na distalnu trećinu rektuma, procenat pozitivne cirkumferentne resekcionne margine u laparoskopskoj grupi je iznosio 9% a otvorenoj čak 22%. Jedan od razloga ovakvog rezultata bi mogao biti bolja vidljivost struktura laparoskopskim putem duboko u karlici korišćenjem optike sa uveličanjem. Dodatno, COREAN studija (Jeong *et al.*, 2014) beleži pozitivnu cirkumferentnu resekcionu marginu u svega 3% pacijenata nakon laparoskopске resekcije rektuma, a u 4% pacijenata nakon otvorene hirurgije.

U našem istraživanju, kod pacijenata kod kojih je urađena laparoskopска resekcija rektuma, procenat pozitivne cirkumferentne resekcionne margine je sličan kao u grupi

operisanih otvorenom metodom (7.7% naspram 8.8%), bez prisustva statistički značajne razlike u dobijenim vrednostima. Rezultati meta-analize Arezzo-a i saradnika (2015) pokazali su da je prisustvo pozitivne cirkumferentne margine u randomizovanim istraživanjima prisutna u procentu od 7,9% kod pacijenata operisanih laparoskopskim putem, i 6,9% operisanih otvorenom metodom. S druge strane, podaci nerandomizovanih studija za pozitivnu cirkumferentnu resekcionu marginu su 8% naspram 12.7 %. Koristeći vrednost za pozitivnu CRM od 1mm, naši rezultati su u skladu sa do sada objavljenim rezultatima u svetskoj literaturi. Treba napomenuti da je u pojedinim studijama pozitivna cirkumferentna resekciona margina smatrana ukoliko je tumor ili metastatski limfni čvor udaljen 2 mm od resekcionne linije, što svakako može biti uzrok postojanja razlika u prikazanim rezultatima među publikovanim istraživanjima (Bonjer *et al.*, 2015).

Prisustvo tumorskih ćelija u limfnim čvorovima predstavlja ključni prognostički faktor za preživljavanje pacijenata koji su dobili radikalnu hiruršku intervenciju. Zahvaćenost žlezda metastatskim procesom determiniše i primenu adjuvantne hemoterapije, koja obezbeđuje bolje preživljavanje bez recidiva bolesti, kao i bolje ukupno preživljavanje (Wolmark *et al.*, 1993). Preporučan broj limfnih žlezda koje treba ukloniti sa preparatom radi adekvatnog stejdžinga nije u potpunosti određen (opseg se kreće između 6 i 17 limfnih žlezda), te tako i dalje predstavlja temu za debatu. Prema svetskim preporukama za hirurški tretman kolorektalnog karcinoma iz 2000. godine preporučuje se uklanjanje najmanje 12 limfnih žlezda (Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery). Sa napretkom hirurške tehnike, broj limfnih žlezda u objavljenim studijama se progresivno uvećava (Hohenberger *et al.*, 2009). Tako je u istraživanju Hohenberger-a i saradnika sprovedenom na 1438 pacijenata u periodu od 1978 do 2002. godine pokazano da je u proseku po pacijentu prikupljeno 32 limfne žlezde (Hohenberger *et al.*, 2009). Statističkom obradom podataka pokazali su da je broj od 28 limfnih žlezda prikupljenih po pacijentu tokom hirurškog zahtava granična vrednost koja je prognostički relevantna. Naime, ukoliko je broj prikupljenih žlezda bio ispod 28, petogodišnje preživljavanje ispitivano na 314 pacijenata je iznosilo 90.7%. S druge strane u slučaju prikupljanja 28 ili više limfnih žlezda, ta vrednost se značajno povećala na 96.3% pacijenata (Hohenberger *et al.*, 2009). Treba napomenuti istraživanje Scott-a i Grace (1994) u kome se navodi da se više od 90% metastatskih žlezda može identifikovati histopatološkim pregledom ukoliko je uklonjeno minimum 13 limfnih čvorova. U našem istraživanju je prosečno po pacijentu uklonjeno 15 limfnih žlezda, bez značajne razlike između ispitivanih grupa, što je svakako više od preporučenog broja (12 limfnih žlezda) da bi se osigurala



radikalna resekcija i adekvatan stejdžing (Compton, 2000). Naši rezultati su u skladu sa rezultatima prospektivnih randomizovanih studija kod kojih je takođe prikazan podjednak broj uklonjenih limfnih žlezda i nepostojanje statistički značajne razlike između ispitivanih grupa (Lacy *et al.*, 2002; Colon Cancer Laparoscopic or Open Resection Study Group, 2009).

Procenat konverzije u laparoskopskoj hirurgiji zavisi od toga kako definišemo konverziju, od selekcije pacijenata i od iskustva hirurga. Trenutno ne postoji standardizovana definicija konverzije. Međutim, smatra se da je operacija konvertovana kada se laparoskopskim pristupom ona ne može završiti, ili u nekim studijama, kada je potrebno napraviti veću abdominalnu inciziju od one koja je dovoljna za ekstrakciju reseciranog preparata. Rane randomizovane studije su objavile visok procenat konverzije, do 29%, sa participirajućim hirurzima koji su već uradili do 20 laparoskopskih procedura. Najveći procenat konverzije u randomizovanim studijama je objavljen od strane Kaiser-a i saradnika (2004). Ovakav rezultat je objašnjen neočekivano velikim procentom pacijenata sa T4 tumorima i udaljenim metastazama. Procenat konverzije u COLOR studiji (Colon Cancer Laparoscopic or Open Resection Study Group, 2009) je iznosio 17%, 25,4% u COST studiji (The Clinical Outcomes of Surgical Therapy Study Group, 2004), i u MRC-CLASICC studiji (Guillou *et al.*, 2005) 29%. Rezultati meta-analize Noel-a i saradnika (2007), koja je obuhvatila sve kliničke studije sprovedene između 1994. i 2005. godine, pokazala je procenat konverzije do 14,8%. S druge strane, Jeong SY i saradnici (COREAN studija) (2014), objavljuju izuzetno nisku stopu konverzije od svega 1,5%, što je posledica visoko postavljenih kriterijuma i stroge selekcije hirurga koji su učestvovali u studiji (najmanji broj izvedenih laparoskopskih procedura od strane participirajućih hirurga je bio 91). U našem istraživanju, kod svega dva pacijenta laparoskopaska procedura je morala da se konvertuje u otvorenu, što čini procenat konverzije od 3,27%. Razlog ovako niske stope konverzije mogao bi biti da su sve laparoskopске operacije urađene od strane hirurga sa iskustvom iz oblasti kolorektalne i laparoskopске hirurgije. Svakako, sa sticanjem iskustva tokom vremena i stabilizovanjem krivulje učenja, i procenat konverzije se značajno snižava. Tako su i u našem istraživanju konverzije zabeležene na samom početku sprovođenja studije.

Pokazano je da trajanje hospitalizacije nakon hirurške intervencije kolorektalnog karcinoma zavisi od više faktora. Pored kliničke slike pacijenta, socioekonomski status, sam doživljaj oporavka od strane pacijenta, a i hirurga, pored svih objektivnih parametara, bitno utiču na broj dana provedenih u bolnici. U istraživanju Stevenson-a i saradnika (2015) nije

pokazana razlika u dužini trajanja hospitalizacije, te je zabeležena prosečna osmodnevna hospitalizacija u obe ispitivane grupe istraživanja. S druge strane, naši rezultati su pokazali da je statistički značajno kraći boravak u bolnici zabeležen kod pacijenata operisanih laparoskopskom metodom u odnosu na otvorenu hiruršku metodu (9 naprema 12,  $p=0.002$ ). Dobijeni rezultati su u skladu sa prethodno publikovanim istraživanjima koji su takođe pokazali kraće trajanje hospitalizacije kod pacijenata operisanih laparoskopskom metodom u odnosu na otvorenu hiruršku metodu (Braga *et al.*, 2005; Kang *et al.*, 2010; Arteaga-González *et al.*, 2006; Gavriilidis *et al.*, 2018).

U prospektivnim randomizovanim studijama ukupan morbiditet varira, i kreće se između 4% i 33% (Tjandra *et al.*, 2006). Različito primenjene definicije komplikacija su verovatno razlog prisutne razlike u rezultatima. U istraživanju Tjandra i saradnika (2006), koje je obuhvatilo 17 prospektivnih studija, prikazano je da da laparoskopski pristup u lečenju kolorektalnog karcinoma sa sobom nosi značajno manji rizik od postoperativnih komplikacija u poređenju sa otvorenom hirurgijom (20.7% vs. 22.6%,  $p=0.05$ ). Dodatno, slične rezultate prikazuju Steele i saradnici (2008), koji takođe potvrđuju manji broj postoperativnih komplikacija u laparoskopskoj grupi pacijenata (18% naspram 22%), bez značajne razlike u odnosu na samu vrstu komplikacija između grupa. I u ovom slučaju rezultati našeg istraživanja su u skladu sa rezultatima publikovanim na svetskom nivou. Naime, pokazano je da je ukupni postoperativni morbiditet iznosio 18% u grupi pacijenata operisanih laparoskopskim putem naspram 21,3% koji su operisani otvorenim pristupom. Dodatno treba napomenuti da je zabeležen rezultat manji u odnosu na procenat komplikacija od onog prikazanog u COST studiji (Clinical Outcomes of Surgical Therapy Study Group, 2004) (21% naprema 20%), a značajno manji od procenta morbiditeta u MRC CLASICC studiji (29% naprema 31%) (Guillou *et al.*, 2005).

Pored manjeg ukupnog morbiditeta u laparoskopskoj grupi (14.6% naspram 21.7%,  $P<0.0001$ ), posmatrajući incidenciju postoperativne infekcije na mestu hirurškog rada, Bilmoria i saradnici (2008) primećuju da je ona značajno veća kod pacijenata operisanih otvorenom metodom (11.8% vs. 9.1%,  $P=0.03$ ). Jedno od objašnjenja za ovakav rezultat bi mogao biti uticaj laparoskopije na imuni sistem pacijenta, gde je na osnovu pojedinih istraživanja zaključeno da je bolja prezervacija imunog odgovora, kao i umanjena mogućnost nastanka jatrogenih infekcija u operisanih minimalno invazivnom hirurgijom u odnosu na otvorenu hiruršku metodu (Vittimberga *et al.*, 1998; Targarona *et al.*, 2000). Treba

napomenuti, da je u našem istraživanju kod svih pacijenata operisanih laparoskopskim putem rutinski korišćena zaštita operativne rane, tj. mesta ekstrakcije preparata što je sigurno u značajnoj meri uticalo na smanjenje infekcije operativne rane.

Iako je procenat popuštanja anastomoze bio nizak u obe grupe, kod operisanih otvorenim putem je bio veći, 4,91%, u poređenju sa laparoskopski operisanima koji je iznosio 1,64%. Pored svih onkoloških prednosti, totalna mezorektalna ekscizija ima nedostatak koji se ogleda u većem procentu popuštanja anastomoze, koji je veći što je anastomoza bliža analnom kanalu (Vignali *et al.*, 1997). Kod pacijenata sa resekcijom rektuma, popuštanje anastomoze je zabeleženo u 2,7% u obe grupe, što je niži procenat od objavljenog od strane Guillou-a i saradnika (2005). Kod resekcija kolona, u laparoskopskoj grupi pacijenata nismo imali kliničkih manifestacija dehiscencije anastomoze.

Na kraju, analizirajući parametar stope mortaliteta u našem istraživanju pokazali smo da nije bilo statistički značajne razlike u intrahospitalnom mortalitetu između ispitivanih grupa istraživanja (1.63%). Dodatno, treba napomenuti da se stopa mortaliteta u prospektivnim randomizovanim studijama kreće od 0 do 1,1% (Tjandra *et al.*, 2006), pri čemu Steele i saradnici (2008) navode još nižu stopu stopu perioperativnog mortaliteta, svega 0,6%. Međutim u ovu analizu nije bio uključen mortalitet po završetku bolničkog lečenja ili nakon ponovnog prijema. Ukoliko se po ovim parametrima analizira, tj. do 30 dana od operacije, stopa mortaliteta raste do 1,4% (Bilimoria *et al.*, 2008). Takođe, u našem istraživanju nismo našli značajnu razliku u broju reoperisanih pacijenata između grupa istraživanja, što je takođe u skladu sa rezultatima objavljenim na svetkom nivou (Leung *et al.*, 2004).

## **6. ZAKLJUČCI**

Na osnovu rezultata sprovedenog istraživanja mogu se doneti sledeći zaključci:

1. U obe grupe pacijenata, operisanih laparoskopskim i otvorenim putem, proksimalne i distalne linije resekcije su bile negativne.
2. Otvorenim pristupom u hirurgiji karcinoma kolona i rektuma su dobijene značajno veće vrednosti proksimalne resekcione linije u odnosu na laparoskopsku metodu.
3. U hirurgiji karcinoma kolona otvorenom metodom dobijene su značajno veće vrednosti distalne resekcione linije u odnosu na laparoskopsku metodu.
4. Ne postoji značajna razlika u vrednostima distalne resekcione linije između laparoskopskog i otvorenog pristupa u hirurgiji karcinoma rektuma
5. Ne postoji značajna razlika u procentu pozitivnih cirkumferentnih resekcionih margina primenom laparoskopске metode u odnosu na otvorenu hirurgiju karcinoma rektuma.
6. Ne postoji značajna razlika u broju uklonjenih limfnih žlezda između laparoskopске i otvorene hirurgije karcinoma kolona i rektuma.
7. Primenom laparoskopskog pristupa u hirurškom lečenju karcinoma kolona i rektuma postiže se značajno kraća dužina hospitalizacije pacijenata u odnosu na primenu otvorene hirurške metode.
8. Ne postoji značajna razlika u učestalosti pojave postoperativnih komplikacija između laparoskopске i otvorene hirurgije karcinoma kolona i rektuma.

## **7. LITERATURA**

1. Ahnen D. Lessons from the genetics of colon cancer. *Scand J Gastroenterol* 1990; 25: 166-76.
2. AJCC (American Joint Committee on Cancer) Cancer Staging Manual, 7th ed, Edge, SB, Byrd, DR, Compton, CC, et al (Eds), Springer, New York 2010. p 143.
3. American Cancer Society. Colorectal cancer facts & figures 2011-2013. Atlanta (Ga): American Cancer Society 2011.
4. Anderson JC, Alpern Z, Sethi G, et al. Prevalence and risk of colorectal neoplasia in consumers of alcohol in a screening population. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2049-55.
5. Arezzo A, Passera R, Salvai A, Arolfo S, Allaix ME, Schwarzer G, et al. Laparoscopy for rectal cancer is oncologically adequate: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Surg Endosc* 2015; 29(2): 334-48.
6. Arteaga-González I, López-Tomassetti E, Martín-Malagón A, Díaz-Luis H, Carrillo-Pallares A. Implementation of laparoscopic rectal cancer surgery. *Cir Esp*. 2006; 79(3): 154-9.
7. Astler VB, Collier FA: The prognostic significance of direct extension of carcinoma of the colon and rectum. *Ann Surg* 1954; 139:846.
8. Baron JA, Beach M, Mandel JS, van Stolk RU, Naile RW, Sandler RS, et al. Calcium supplements for the prevention of colorectal adenomas. Calcium Polyp prevention Study Group. *N Engl J Med* 1999; 340: 101-7.
9. Baron JA, Cole BF, Mott LA. Group FtPPS: aspirin chemoprevention of colorectal adenomas. *Proc AACR* 2002; 43: 669.
10. Baron JA, Cole BF, Sandler RS, et al. A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas, *N Engl J Med* 2003;348: 891-9.
11. Benson AB 3rd. Epidemiology, disease progression, and economic burden of colorectal cancer. *J Manag Care Pharm* 2007; 13(6 Suppl C):S5-18.
12. Berends FJ, Kazemier G, Bonjer HJ, Lange JF. Subcutaneous metastases after laparoscopic colectomy. *Lancet*. 1994;344(8914):58.

13. Bertelsen CA, Bols B, Ingeholm P, Jansen JE, Neuenschwander AU, Vilandt J. Can the quality of colonic surgery be improved by standardization of surgical technique with complete mesocolic excision? *Colorectal Dis* 2011; 13(10):1123–9.
14. Bertelsen CA, Neuenschwander AU, Jansen JE, Wilhelmsen M, Kirkegaard-Klitbo A, Tenma JR, et al.; Danish Colorectal Cancer Group. Disease-free survival after complete mesocolic excision compared with conventional colon cancer surgery: a retrospective, population-based study. *Lancet Oncol* 2015;16(2):161-8.
15. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Nelson H, et al. Use and outcomes of laparoscopic-assisted colectomy for cancer in the United States. *Arch Surg* 2008;143(9):832-9.
16. Binefa G, Rodriguez-Moranta F, Teule A, Medina-Hayas M. Colorectal cancer: from prevention to personalized medicine. *World J Gastroenterol* 2014;20(22):6786-808.
17. Bingham SA. Mechanisms and experimental and epidemiological evidence relating dietary fibre (non-starch polysaccharides) and starch to protection against large bowel cancer. *Proc Nutr Soc.* 1990;49:153-71.
18. Bokey EL, Moore JW, Chapuis PH, Newland RC. Morbidity and mortality following laparoscopic-assisted right hemicolectomy for cancer. *Dis Colon Rectum.* 1996 Oct;39(10 Suppl):S24-8.
19. Bonjer HJ, Deijen CL, Haglind E; COLOR II Study Group. A Randomized Trial of Laparoscopic versus Open Surgery for Rectal Cancer. *N Engl J Med.* 2015;373(2):194.
20. Bosset JF, Collette L, Calais G, et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med.* 2006; 355:1114-1123.
21. Botoman VA, Pietro M, Thirlby RC. Localization of colonic lesions with endoscopic tattoo. *Dis Colon Rectum* 1994;37(8):775-6.
22. Bouvet M, Mansfield PF, Skibber JM, et al., Clinical, pathologic, and economic parameters of laparoscopic colon resection for cancer. *Am J Surg.* 1998;176(6):554-8.
23. Braga M, Vignali A, Zuliani W, Frasson M, Di Serio C, Di Carlo V. Laparoscopic versus open colorectal surgery: cost-benefit analysis in a single-center randomized trial. *Ann Surg* 2005; 242(6): 890 –6.



24. Bretthauer M. Colorectal cancer screening. *J Intern Med.* 2011;270(2):87-98.
25. Brush J, Boyd K, Chappell F, Crawford F, et al. The value of FDG positron emission tomography/computerised tomography (PET/CT) in pre-operative staging of colorectal cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2011;15(35):1-192.
26. Buunen M, Gholghesaei M, Veldkamp R, Meijer DW, Bonjer HJ, Bouvy ND. Stress response to laparoscopic surgery: a review. *Surg Endosc.* 2004;18(7):1022-8.
27. Canavan C, Abrams KR, Mayberry J. Meta-analysis: colorectal and small bowel cancer risk in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006; 23(8):1097-104.
28. Chan D, Lau R, Aune D, Vieira R, Greenwood DC, Kampman E and Norat T. Red processed meat and colorectal cancer incidence: meta-analysis of prospective studies. 2011;6(6):e20456.
29. Ciferri E, Bondanza GS, Municino O, Castagnola M, Gazzaniga GM. Colorectal cancer metastases: surgical indications and multimodal approach. *Hepatogastroenterology.* 2003;50(54):1836-46.
30. Colon Cancer Laparoscopic or Open Resection Study Group, Buunen M, Veldkamp R, Hop WC, Kuhry E, Jeekel J, Haglind E, Pahlman L, Cuesta MA, Msika S, Morino M, Lacy A, Bonjer HJ. Survival after laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: long-term outcome of a randomised clinical trial. *Lancet Oncol.* 2009;10(1):44-52.
31. Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ, et al. Prognostic factors in colorectal cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med.* 2000;124:979–94.
32. Compton CC. Updated protocol for the examination of specimens from patients with carcinomas of the colon and rectum, excluding carcinoid tumors, lymphomas, sarcomas, and tumors of the vermiform appendix: a basis for checklists. Cancer Committee. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124(7):1016–25.
33. Corman M. Colon and rectal surgery. J. B. Lippincott company, Philadelphia, 1993.

34. Cross AJ, Sinha R. Meat-related mutagens/carcinogens in the ethiology of colorectal cancer. *Environ Mol Mutagen* 2004; 44: 44-55.
35. Curet MJ, Putrakul K, Pitcher DE, Josloff RK, Zucker KA. Laparoscopically assisted colon resection for colon carcinoma: perioperative results and long-term outcome. *Surg Endosc* 2000;14(11):1062-6.
36. Davis T, Arnold C, Rademaker A, et al. Improving colon cancer screening in community clinics. *Cancer* 2013;119:3879-86.
37. Delgado S, Lacy AM, García Valdecasas JC, Balagué C, Pera M, Salvador L, et al. Could age be an indication for laparoscopic colectomy in colorectal cancer? *Surg Endosc* 2000;14(1):22-6.
38. Doko M, Zovak M, Glavan E, Kopljar M, Tomas D. Synchronous primary carcinomas of the ampulla of Vater and ascending colon in a patient with multiple flat adenomas. *Int J Gastrointest Cancer* 2003;33(2-3):117-21.
39. Duffy MJ, Lamerz R, Haglund C, et al. Tumor markers in colorectal cancer, gastric cancer and gastrointestinal stromal cancers: European group on tumor markers 2014 guidelines update. *Int J Cancer* 2014;134(11):2513-22.
40. Dugandžija T, Kukić B. Etiologija, distribucija i prevencija raka debelog creva. Novi Sad: Zdravlje u životu; 2014.
41. Dugandžija T. Colorectal cancer- risk factors. *Arch Oncol*. 2010;18(1):11.
42. Dukes CE. The classification of cancer of the rectum. *J Pathol Bact* 1932; 35:323-32.
43. Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 2001; 48(4):526-35.
44. Elmunzer BJ, Hayward RA, Schoenfeld PS, Saini SD, Deshpande A, Waljee AK. Effect of flexible sigmoidoscopy-based screening on incidence and mortality of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS Med* 2012; 9: e1001352.
45. Faerden AE, Sjo OH, Bukholm IR, et al. Lymph node micrometastases and isolated tumor cells influence survival in stage I and II colon cancer. *Dis Colon Rectum* 2011; 54(2):200-6.

46. Fang SH, Efron JE, Berho ME, Wexner SD. Dilemma of stage II colon cancer and decision making for adjuvant chemotherapy. *J Am Coll Surg*. 2014 Nov;219(5):1056-69.
47. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 1990; 61: 759-66.
48. Fenoglio CM, Noffsinger AE. Epithelial tumours and tumor like conditions. In: *Gastrointestinal and oesophageal pathology*. Ed Whitehead R. 2nd ed. Churchill Livingstone 1995: 863-92.
49. Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. GLOBOCAN 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 10 (Internet). Lyon,France:International Agency for Research on Cancer; 2010. Available from:<http://globocan.iarc.fr>
50. Ferrari P, Jenab M, Norat T, et al. Lifetime and baseline alcohol intake and risk of colon and rectal cancers in the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC). *Int J Cancer* 2007;121(9):2065-72.
51. Fleshman J, Branda M, Sargent DJ, et al. Effect of Laparoscopic-Assisted Resection vs Open Resection of Stage II or III Rectal Cancer on Pathologic Outcomes: The ACOSOG Z6051 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2015;314(13):1346-55.
52. Fu KI, Fujii T, Kato S, et al. A new endoscopic tattooing technique for identifying the location of colonic lesions during laparoscopic surgery: a comparison with the conventional technique. *Endoscopy* 2001;33(8):687-91.
53. Gallagher DJ, Kemeny N. Metastatic colorectal cancer: from improved survival to potential cure. *Oncology* 2010; 78: 237-48.
54. Gavriilidis P, Katsanos K. Laparoscopic Versus Open Transverse Colectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *World J Surg* 2018.
55. Gimeno Garcia ZA. Factor influencing colorectal cancer screening participation. *Gastroenterol Res Pract* 2012;40-7.
56. Giovannucci E, Goldin B. The role of fat, fatty acids, and total energy intake in the etiology of human colon cancer. *Am J Clin Nutr* 1997; 66(suppl6): 1546s-71s.

57. Giovannucci E, Willett WC. Dietary factors and risk of colon cancer. *Ann Med* 1994; 26: 443-52.
58. Giovannucci E. Insulin and colon cancer. *Cancer Causes Control* 1995; 6: 1029-32.
59. Giovannucci E. Metabolic syndrome, hyperinsulinemia and colon cancer: a review. *Am J Clin Nutr* 2007; 86: 836-42.
60. Giovannucci E. Obesity, gender, and colon cancer. *Gut* 2002; 51: 147.
61. GLOBOCAN 2012, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base (Internet). Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2012. Available from:<http://globocan.iarc.fr>
62. Gopalan V, Smith RA, Ho YH, Lam AK. Signet-ring cell carcinoma of colorectum- - current perspectives and molecular biology. *Int J Colorectal Dis*. 2011; 26(2):127-33.
63. Grady WM, Markowitz SD. The molecular pathogenesis of colorectal cancer and its potential application to colorectal cancer screening. *Dig Dis Sci*. 2015;60(3):762-72.
64. Griffen FD, Knight CD Sr, Whitaker JM, Knight CD Jr. The double stapling technique for low anterior resection. Results, modifications, and observations. *Ann Surg*. 1990;211(6):745-51.
65. Guillou PJ, Quirke P, Thorpe H, et al; MRC CLASICC trial group. Short-term endpoints of conventional versus laparoscopic-assisted surgery in patients with colorectal cancer (MRC CLASICC trial): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;365(9472):1718-26.
66. Hawk ET, Viner JL, Umar A, et al. Cancer and the cyclooxygenase enzyme: implication for the treatment and prevention. *Am J Cancer* 2003; 2: 27-55.
67. Heald RJ. A new approach to rectal cancer. *Br J Hosp Med* 1979;22(3):277-281.
68. Heald RJ. The 'HolyPlane' of rectal surgery. *J R Soc Med* 1988;81(9):503-508.
69. Hermanek P. Pathology of colorectal cancer. In: Bleiberg H, Rougier PH, Wilke HJ eds. *Management of colorectal cancer*. Martin Dunitz Ltd. 1988, London: 35-65.

70. Hewett PJ, Allardyce RA, Bagshaw PF, et al. Short-term outcomes of the Australasian randomized clinical study comparing laparoscopic and conventional open surgical treatments for colon cancer: the ALCCaS trial. *Ann Surg* 2008; 248(5): 728-38.đ
71. Hilliard G, Ramming K, Thompson J Jr, Passaro E Jr. The elusive colonic malignancy. A need for definitive preoperative localization. *Am Surg* 1990;56(12):742-4.
72. Hohenberger W, Weber K, Matzel K, Papadopoulos T, Merkel S. Standardized surgery for colonic cancer: complete mesocolic excision and central ligation – technical notes and outcome. *Colorectal Dis* 2009; 11(4): 354–64.
73. Hong D, Tabet J, Anvari M. Laparoscopic vs. open resection for colorectal adenocarcinoma. *Dis Colon Rectum*. 2001;44(1):10-8.
74. Horton JK, Tepper JE. Staging of colorectal cancer: past, present, and future. *Clin Colorectal Cancer* 2005; 4(5):302-12.
75. Ilyas M, Tomlinson IP. Genetic pathways in colorectal cancer. *Histopathology* 1996; 28: 389-99.
76. Ilić D. Odabrani zdravstveni pokazatelji za 2014. godinu. Republika Srbija. Institut za javno zdravlje Srbije “dr Milan Jovanović Batut”; Beograd: 2015.
77. Institut za javno zdravlje Srbije „Jovan Jovanović Batut”. Incidencija i mortalitet od raka u centralnoj Srbiji, 1999. Beograd: Institut za javno zdravlje 2011.
78. Jacobs M, Verdeja JC, Goldstein HS. Minimally invasive colon resection (laparoscopic colectomy). *Surg Laparosc Endosc*. 1991;1(3):144-50.
79. Jass JR. Classification of colorectal cancer based on correlation of clinical, morphological and molecular features. *Histopathology*. 2007; 50: 113–130.
80. Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011;61:69-90.
81. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics 2008; *CA Cancer J Clin* 2008; 58: 71-96.
82. Jeong SY, Park JW, Nam BH, et al. Open versus laparoscopic surgery for mid-rectal or low-rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy (COREAN trial): survival

- outcomes of an open-label, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(7):767-74.
83. Kaiser AM, Kang JC, Chan LS, Vukasin P, Beart RW Jr. Laparoscopic-assisted vs. open colectomy for colon cancer: a prospective randomized trial. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2004;14(6):329-34.
84. Kang SB, Park JW, Jeong SY, Nam BH, Choi HS, Kim DW, et al. Open versus laparoscopic surgery for mid or low rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy (COREAN trial): short-term outcomes of an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2010; 11(7): 637-45.
85. Kapse N, Goh V. Functional imaging of colorectal cancer: positron emission tomography, magnetic resonance imaging, and computed tomography. *Clin Colorectal Cancer* 2009; 8: 77-87.
86. Key TJ, Allen NE, Spencer EA, Travis RC. The effect of diet on risk of cancer. *Lancet* 2002; 360: 861-8.
87. Kim JH. Chemotherapy for colorectal cancer in the elderly. *World J Gastroenterol.* 2015 May 7;21(17):5158-66.
88. Klabunde C, Lanier D, Nadel M, et al. Colorectal cancer screening by primary care physicians: recommendations and practices, 2006-2007. *Am J Prev Med* 2009;37(1):8-16.
89. Korolija D, Tadic S, Simic D. Extent of oncological resection in laparoscopic vs. open colorectal surgery for colorectal cancer: metaanalysis. *Langenbechs Arch Surg* 2003; 387: 366 –71.
90. Kotzev I, Mirchev M, Manevska B, Ivanova I, Kaneva M. Risk and protective factors development of colorectal polyps and cancer (Bulgarian experience). *Hepatogastroenterology* 2008;55: 381-7.
91. Krivokapic Z. Karcinom rektuma: Poglavlje 2. I izdanje. Zavod za udžbenike. Beograd 2012.

92. Labianca R, Nordlinger B, Beretta GD, et al. Primary colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, adjuvant treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21(5):70-7.
93. Lacy AM, Garcia-Valdecasas JC, Delgado S, et al. Laparoscopy-assisted colectomy versus open colectomy for treatment of non-metastatic colon cancer: a randomized trial. *Lancet* 2002; 359(9325):2224-9.
94. Langner C, Harbaum L, Pollheimer MJ, et al. Mucinous differentiation in colorectal cancer-indicator of poor prognosis? *Histopathology*. 2012; 60(7):1060-72.
95. Larach SW, Patankar SK, Ferrara A, Williamson PR, Perozo SE, Lord AS. Complications of laparoscopic colorectal surgery. Analysis and comparison of early vs. latter experience. *Dis Colon Rectum* 1997;40(5):592-6.
96. Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of colorectal cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2005; 97(22):1679-87.
97. Larsson SC, Wolk A. Obesity and colon and rectal cancer risk: a meta-analysis of prospective studies. *Am J Clin Nutr* 2007; 86: 556-65.
98. Lech G, Slotwinski R, Krasnodebski IW. The role of tumor markers and biomarkers in colorectal cancer. *Neoplasma* 2014;61(1):1-8.
99. Leung KL, Kwok SP, Lam SC, et al. Laparoscopic resection of rectosigmoid carcinoma: prospective randomised trial. *Lancet*. 2004;363(9416):1187-92.
100. Levin T, Jamieson L, Burley D, et al. Organized colorectal cancer screening in integrated health care systems. *Epidemiol Rev* 2011;33:101-10.
101. Liang JT, Huang KC, Cheng AL, Jeng YM, Wu MS, Wang SM. Clinicopathological and molecular biological features of colorectal cancer in patients less than 40 years of age. *Br J Surg* 2003; 90(2): 205–14.
102. Lieberman DA. Clinical practice. Screening for colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009; 361: 1179-87.
103. Lipkin M, Reddy B, Newmank H, Lamprecht SA. Dietary factors in human colorectal cancer. *Annu Rev Nutr* 1999; 19: 545-86.

- 104.Low RN, McCue M, Barone R, Saleh F, Song T. MR staging of primary colorectal carcinoma: comparison with surgical and histopathologic findings. *Abdom Imaging*. 2003;28(6):784-93.
- 105.Marnet LJ, Du Bois RN. COX2: a target for colon cancer prevention. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2002; 42: 55-80.
- 106.Maurel J, Grávalos C, Rivera F, Vera R, González Flores E; SEOM. SEOM clinical guidelines for the adjuvant treatment of colorectal cancer 2013. *Clin Transl Oncol*. 2013 Dec;15(12):991-5.
- 107.McDermott JP, Devereaux DA, Caushaj PF. Pitfall of laparoscopic colectomy. An unrecognized synchronous cancer. *Dis Colon Rectum* 1994;37(6):602-3.
- 108.Miladinov-Mikov M. Colorectal cancer epidemiology. *Arch Oncol* 2010;18(1):11.
- 109.Miles WE. A method of performing abdomino-perineal excision for carcinoma of the rectum and of the terminal portion of the pelvic colon (1908). *CA Cancer J Clin* 1971;21(6):361-4.
- 110.Milsom JW, Böhm B, Hammerhofer KA, Fazio V, Steiger E, Elson P. A prospective, randomized trial comparing laparoscopic versus conventional techniques in colorectal cancer surgery: a preliminary report. *J Am Coll Surg* 1998;187(1):46-54;
- 111.Ministarstvo zdravlja republike Srbije. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje raka kolona i rektuma. Urednik: Milašinović G. Agencija Format: Beograd. Dostupno na: <http://www.azus.gov.rs/wp-content/uploads/2011/04/Radna-verzija-vodica-zadijagnostikovanje-i-lecenje-raka-kolona-i-rektuma>.
- 112.Miskovic D, Ni M, Wyles SM, Tekkis P, Hanna GB. Learning curve and case selection in laparoscopic colorectal surgery: systematic review and international multicenter analysis of 4852 cases. *Dis Colon Rectum*. 2012;55(12):1300-10.
- 113.Monson JR, Weiser MR, Buie WD, et al; Standards Practice Task Force of the American Society of Colon and Rectal Surgeons. Practice parameters for the management of rectal cancer (revised). *Dis Colon Rectum*. 2013;56(5):535-50.



114. Morson BC, Bussey HJR. Magnitude of risk for cancer patients with colorectal adenomas. *Br J Surg* 1985; 72: 23-9.
115. Mundade R, Imperiale TF, Prabhu L, Loehrer PJ, Lu T. Genetic pathways, prevention, and treatment of sporadic colorectal cancer. *Oncoscience* 2014; 1: 400-6.
116. Nelson H, Sargent D, Wieand HS, et al; for the Clinical Outcomes of Surgical Therapy Study Group. A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2050-2059.
117. Neudecker J, Sauerland S, Neugebauer E, et al. The European Association for Endoscopic Surgery clinical practice guideline on the pneumoperitoneum for laparoscopic surgery. *Surg Endosc.* 2002;16:1121–1143.
118. Neugebauer EAM, Sauerland S, Fingerhut A, Millat B, Buess G. EAES Guidelines for Endoscopic Surgery, twelve years evidence-based surgery in Europe. EAES Clinical Practice Guidelines on Laparoscopic resection of Colonic Cancer. 2004 Springer, Berlin, pp 161–207.
119. Nimptsch K, Malik VS, Fung TT, et al. Dietary patterns during high school and risk of colorectal adenoma in a cohort of middle-aged women. *Int J Cancer* 2014; 134: 2458-67.
120. Noel JK, Fahrbach K, Estok R, Cella C, Frame D, Linz H, et al. Minimally invasive colorectal resection outcomes: short-term comparison with open procedures. *J Am Coll Surg* 2007;204(2):291-307.
121. Park JS, Jang YJ, Choi GS, et al. Accuracy of preoperative MRI in predicting pathology stage in rectal cancers: node-for-node matched histopathology validation of MRI features. *Dis Colon Rectum.* 2014;57(1):32-8.
122. Park Y, Hunter DJ, Spiegelman D, et al. Dietary fiber intake and risk of colorectal cancer: a pooled analysis of prospective cohort studies. *JAMA* 2005;294: 2849-57.
123. Pascual M, Alonso S, Parés D, Courtier R, Gil MJ, Grande L, Pera M. Randomized clinical trial comparing inflammatory and angiogenic response after open versus laparoscopic curative resection for colonic cancer. *Br J Surg.* 2011;98(1):50-9.

124. Peschaud F, Cuenod CA, Benoist S, et al. Accuracy of magnetic resonance imaging in rectal cancer depends on location of the tumor. *Dis Colon Rectum*. 2005;48(8):1603-9.
125. Pickhardt PJ, Choi JR, Hwang I, et al. Computed tomographic virtual colonoscopy to screen for colorectal neoplasia in asymptomatic adults. *N Engl J Med* 2003; 349: 2191-200.
126. Popkin BM. The nutrition transition in low-income countries: an emerging crisis. *Nutr Rev* 1994; 52: 285-98.
127. Poulsen LØ, Qvortrup C, Pfeiffer P, Yilmaz M, Falkmer U, Sorbye H. Review on adjuvant chemotherapy for rectal cancer - why do treatment guidelines differ so much? *Acta Oncol*. 2015 Apr;54(4):437-46.
128. Quirke P, Durdey P, Dixon MF, Williams NS. Local recurrence of rectal adenocarcinoma due to inadequate surgical resection. Histopathological Study of Lateral Tumour Spread and Surgical Excision. *Lancet* 1986; 2(8514): 996-9.
129. Quirke P, Steele R, Monson J, Grieve R, Khanna S, Couture J, et al; MRC CR07/NCIC-CTG CO16 Trial Investigators; NCRI Colorectal Cancer Study Group. Effect of the plane of surgery achieved on local recurrence in patients with operable rectal cancer: a prospective study using data from the MRC CR07 and NCIC-CTG CO16 randomised clinical trial. *Lancet* 2009;373(9666):821-8.
130. Reilly WT, Nelson H, Schroeder G, Wieand HS, Bolton J, O'Connell MJ. Wound recurrence following conventional treatment of colorectal cancer. A rare but perhaps underestimated problem. *Dis Colon Rectum*. 1996;39(2):200-7.
131. Rintoul RF. Farquharson's Textbook of Operative Surgery. 7th edition, Churchill Livingstone, Edinburgh, 1986.
132. Rizzo A, Pallone F, Monteleone G, Fantini MC. Intestinal inflammation and colorectal cancer: a double-edged sword? *World J Gastroenterol*. 2011; 17(26):3092-100.
133. Rockey DC, Paulson E, Niedzwiecki, et al. Analysis of air contrast barium enema, computed tomographic colonography, and colonoscopy: prospective comparison. 2005; 365: 305-11.

134. Roncucci L, Mariani F. Prevention of colorectal cancer: How many tools do we have in our basket? *Eur J Intern Med* 2015;26(10):752-6.
135. Rosai J. Colon. In: Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. Elsevier, 2004; 9:776-855.
136. Rustgi AK. The genetics of hereditary colon cancer. *Genes Dev* 2007; 21(20):2525-38.
137. Schmoll HJ, Van Cutsem E, Stein A, et al. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. a personalized approach to clinical decision making. *Ann Oncol.* 2012;23(10):2479-516.
138. Schwandner O, Schiedeck TH, Bruch HP. Advanced age--indication or contraindication for laparoscopic colorectal surgery? *Dis Colon Rectum* 1999;42(3):356-62.
139. Schwenk W, Haase O, Neudecker J, Müller JM. Short term benefits for laparoscopic colorectal resection. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (3):CD003145.
140. Scott KW, Grace RH. The relationship between tumour volume and the extent of spread in colorectal carcinoma. *Int J Colorectal Dis* 1994;9(4):203-6.
141. Siegel R, Cuesta MA, Targarona E, et al. Laparoscopic extraperitoneal rectal cancer surgery: the clinical practice guidelines of the European Association for Endoscopic Surgery (EAES) *Surg Endosc.* 2011;25:2423–2440.
142. Silecchia G, Perrotta N, Giraudo G, Salval M, Parini U, Feliciotti F, et al; Italian Registry of Laparoscopic Colorectal Surgery. Abdominal wall recurrences after colorectal resection for cancer: results of the Italian registry of laparoscopic colorectal surgery. *Dis Colon Rectum* 2002;45(9):1172-7.
143. Smith RA, Cokkinides V, Eyre HJ. American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer. *CA Cancer J Clin* 2006;56:11-25.
144. Štabuc B. Screening for colorectal cancer. *Arch Oncol.* 2010;18(1):12.
145. Stanojević G, Stojanović M, Jovanović M, et al. Primarni kolorektalni limfomi. *Vojnosanitetski pregled.* 2009; 6(4):295-301.

146. Steele SR, Brown TA, Rush RM, Martin MJ. Laparoscopic vs open colectomy for colon cancer: results from a large nationwide population-based analysis. *J Gastrointest Surg* 2008;12(3):583-91.
147. Stevenson AR, Solomon MJ, Lumley JW, et al; ALaCaRT Investigators. Effect of Laparoscopic-Assisted Resection vs Open Resection on Pathological Outcomes in Rectal Cancer: The ALaCaRT Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2015;314(13):1356-63.
148. Storli, KE, Søndena K, Furnes B, Nesvik I, Gudlaugsson E, Bukholm I, et al. "Short term results of complete (D3) vs. standard (D2) mesenteric excision in colon cancer shows improved outcome of complete mesenteric excision in patients with TNM stages I-II." *Tech Coloproctol* 2014; 18(6): 557-64.
149. Sugimura T. Nutrition and dietary carcinogens. *Carcinogenesis* 2000. 21: 387-385.
150. Targarona EM, Balagué C, Knook MM, Trías M. Laparoscopic surgery and surgical infection. *Br J Surg* 2000;87(5):536-44.
151. Thoeni RF. Colorectal Cancer: Cross-sectional Imaging for Staging of Primary Tumor and Detection of Local Recurrence. *AJR* 1991; 156: 909-15.
152. Titu LV, Tweedle E, Rooney PS. High tie of the inferior mesenteric artery in curative surgery for left colonic and rectal cancers: a systematic review. *Dig Surg*. 2008;25(2):148-57.
153. Tjandra JJ, Chan MK. Systematic review on the short-term outcome of laparoscopic resection for colon and rectosigmoid cancer. *Colorectal Dis* 2006;8(5):375-88.
154. Tong S, Hughes K, Oldenburg B, Del Mar C. Would general practitioners support a population-based colorectal cancer screening programme of faecal-occult blood testing? *Int Med J*. 2004;34:532-8.
155. Vernon WS, Meissner H, Klabunde C, et al. Measures for ascertaining use of colorectal cancer screening in behavioral, health services and epidemiologic research. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13(6):898-905.

156. Vernon WS, Meissner H, Klabunde C, et al. Measures for ascertaining use of colorectal cancer screening in behavioral, health services and epidemiologic research. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2004;13(6):898-905.
157. Vignali A, Fazio VW, Lavery IC, et al. Factors associated with the occurrence of leaks in stapled rectal anastomoses: a review of 1,014 patients. *J Am Coll Surg* 1997;185(2):105-13.
158. Vittimberga FJ Jr, Foley DP, Meyers WC, Callery MP. Laparoscopic surgery and the systemic immune response. *Ann Surg* 1998;227(3):326-34.
159. Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, et al. Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N Engl J Med* 1988; 319:525-32.
160. Watson AJ, Collins PD. Colon cancer: a civilization disorder. *Dig Dis* 2011;29(2):222-8.
161. West NP, Hohenberger W, Weber K, Perrakis A, Finan PJ, Quirke P. Complete mesocolic excision with central vascular ligation produces an oncologically superior specimen compared with standard surgery for carcinoma of the colon. *J Clin Oncol* 2010; 28(2): 272–8.
162. West NP, Morris EJA, Rotimi O, Cairns A, Finan PJ, Qirke P. Pathology grading of colonic cancer surgical resection and its relationship to survival: A retrospective observational study. *Lancet Oncol* 2008; 9(9):857-65.
163. Winaver SJ, Zauber AG, Gerdes H, et al. Risk of colorectal cancer in the families of patients with adenomatous polyps. National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med* 1996; 334: 82-7.
164. Winawer SJ, Stewart ET, Zauber AG, et al. A comparison of colonoscopy and doublecontrast barium enema for surveillance after polypectomy. National Polyp Study Work Group. *N Engl J Med* 2000; 342: 1766-72.
165. Wolmark N, Rockette H, Fisher B, et al. The benefit of leucovorin-modulated fluorouracil as postoperative adjuvant therapy for primary colon cancer: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocol C-03. *J Clin Oncol* 1993;11(10):1879-87.

166. Zavoral M, Suchanek S, Zavada F, et al. Colorectal cancer screening in Europe. *World J Gastroenterol* 2009;15(47):5907-15.
167. Zerey M, Hawver LM, Awad Z, et al; Members of the SAGES Guidelines Committee. SAGES evidence-based guidelines for the laparoscopic resection of curable colon and rectal cancer. *Surg Endosc*. 2013;27(1):1-10.

# **BIOGRAFIJA**

Igor Krdžić je rođen 27.05.1973. godine u Prištini. Osnovnu školu i gimnaziju završio u Beogradu. Upisao je Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu 1992.godine. Diplomirao je u maju 2000. godine sa prosečnom ocenom 8,29. Specijalizaciju iz opšte hirurgije upisao je 2001. godine, specijalistički ispit položio 2006. godine sa odličnom ocenom. Kao specijalista opšte hirurgije stalno zaposlen na Klinici za hirurgiju KBC Zvezdara od 2008. godine. Od 2009. godine honorarni asistent na Stomatološkom fakultetu iz predmeta hirurgija za stomatologe. 2014.godine na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu odbranio magistarsku tezu pod nazivom „Anatomske varijacije portnih i hepatičnih venskih sudova IV segmenta jetre i njihov klinički značaj,“. Od 2014. godine se nalazi na mestu šefa Odeljenja kolorektalne hirurgije Klinike za hirurgiju KBC Zvezdara.



## Прилог 1.

### Изјава о ауторству

Потписани-а \_\_\_\_\_ Игор Д. Крцић \_\_\_\_\_

број индекса \_\_\_\_\_

#### Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом:

„Параметри радикалности код лапароскопске и отворене хирургије карцинома колоне и ректума“

- резултат сопственог истраживачког рада,
- да предложена дисертација у целини ни у деловима није била предложена за добијање било које дипломе према студијским програмима других високошколских установа,
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио интелектуалну својину других лица.

#### Потпис докторанда

У Београду, 18.07.2018.



\_\_\_\_\_

## Прилог 2.

### Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора Игор Д. Крцић

Број индекса

\_\_\_\_\_

Студијски програм Докторске академске студије

Наслов рада Параметри радикалности код лапароскопске и отворене хирургије карцинома колона и ректума

Ментор Проф. др Драган Радовановић

Потписани/а Игор Д. Крцић

Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла за објављивање на порталу **Дигиталног репозиторијума Универзитета у Београду**.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског звања доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

**Потпис докторанда**

У Београду, 18.07.2018.



### Прилог 3.

#### Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом:

„Параметри радикалности код лапароскопске и отворене хирургије карцинома колона и ректума“

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство

2. Ауторство - некомерцијално

3. Ауторство – некомерцијално – без прераде

4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима

5. Ауторство – без прераде

6. Ауторство – делити под истим условима

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци, кратак опис лиценци дат је на полеђини листа).

**Потпис докторанда**

У Београду, 18.07.2018.



1. Ауторство - Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце, чак и у комерцијалне сврхе. Ово је најслободнија од свих лиценци.

2. Ауторство – некомерцијално. Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела.

3. Ауторство - некомерцијално – без прераде. Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела. У односу на све остале лиценце, овом лиценцом се ограничава највећи обим права коришћења дела.

4. Ауторство - некомерцијално – делити под истим условима. Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада.

5. Ауторство – без прераде. Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела.

6. Ауторство - делити под истим условима. Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада. Слична је софтверским лиценцама, односно лиценцама отвореног кода.