Korelacija ekstranodalnih depozita i kliničkopatoloških faktora u bolesnika operiranih zbog mucinoznog kolorektalnog karcinoma

Zovak, Mario

Doctoral thesis / Disertacija

2007

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:151367

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**



Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository







Središnja medicinska knjižnica

Zovak, Mario (2007) ***Korelacija ekstranodalnih depozita i kliničkopatoloških faktora u bolesnika operiranih zbog mucinoznog kolorektalnog karcinoma.*** **Doktorska disertacija, Sveučilište u Zagrebu.**

http://medlib.mef.hr/359

University of Zagreb Medical School Repository
http://medlib.mef.hr/

Sveučilište u Zagrebu
Medicinski fakultet

Mario Zovak

KORELACIJA EKSTRANODALNIH DEPOZITA I KLINIČKOPATOLOŠKIH FAKTORA U BOLESNIKA OPERIRANIH ZBOG MUCINOZNOG KOLOREKTALNOG KARCINOMA

Disertacija

Zagreb, svibanj 2007. godine

Ovaj rad je izrađen na Klinici za kirurgiju te Kliničkom Zavodu za patologiju Kliničke bolnice «Sestre milosrdnice».

Mentor rada: Doc. dr. sc. Marina Kos, dr. med.

Redni broj rada: 1
Broj slika: 31
Broj tablica: 13

ZAHVALA

Zahvaljujem se svojoj mentorici doc. dr. Marini Kos na pomoći pri izradi disertacije, svim kolegama na Klinici za kirugiju i Zavodu za patologiju KB «Sestre milosrdnice» koji su sudjelovali u liječenju onkoloških pacijenata čiji su podaci korišteni u ovom radu. Posebice hvala dr Tanji Leniček, dr Elizabet Glavan i dr Slavenu Čičeku, te dr Mariju Kopljaru (Klinika za kirurgiju KB Dubrava) na pomoći pri prikupljanju i obradi podataka.
Osobito se zahvaljujem svojoj obitelji na nesebičnoj potpori.

SADRŽAJ

1. UVOD 1
1.1. Epidemiologija 1
1.2. Etiopatogeneza kolorektalnog karcinoma 4
1.3. Probir na kolorektalni karcinom 10
1.4. Prevencija 13
1.5. Patologija 14
1.6. Klinička slika 18
1.7. Kirurško liječenje 20
1.7.1. Lokalne ekscizije 22
1.7.2. Elektivna kirurgija kolona 23
1.7.3. Specifičnosti resekcije kolona ovisno o lokalizaciji 24
1.7.4. Limfadenektomija 28
1.7.5. Elektivna kirugija rektuma 29
1.7.6. Indikacije za proširene kirurške zahvate 30
1.7.7. Komplikacije kolorektalne kirurgije 32
1.7.8. Kolorektalna kirurgija u hitnim stanjima 33
1.7.9. Palijativni kirurški zahvati 34
1.8. Adjuvantno liječenje 35
1.8.1. Osnove kemoterapije karcinoma 35
1.8.2. Stadiji tumorskog rasta 37
1.8.3. Kemoterapija karcinoma kolona 38
1.8.4. Radioterapija karcinoma kolona 43
1.8.5. Adjuvantno liječenje karcinoma rektuma 43
1.8.6. Radioterapija karcinoma rektuma 45
1.8.7. Uznapredovala bolest 46
1.8.8. Kombinacija kemoterapeutika 47
1.8.9. Otpornost na antineoplastične lijekove 48
2. HIPOTEZA 49
3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA 50
4. ISPITANICI, METODE I PLAN RADA 51
4.1. Ispitanici 51
4.2. Metode 52
4.3. Statistička obrada 53

5. REZULTATI.....54
5.1. Bolesnici s kolorektalnim karcinomom bez ekstranodalnih depozita.....54
5.2. Bolesnici s kolorektalnim karcinomom s ekstranodalnim depozitima 64
5.3. Usporedba bolesnika s kolorektalnim karcinomom s ekstranodalnim depozitima i bez njih.....74
5.4. Usporedba preživljenja bolesnika s kolorektalnim karcinomom s ekstranodalnim depozitima i bez njih 82
6. RASPRAVA 86
7. ZAKLJUČCI.....95
8. SAŽETAK 98
9. SUMMARY.....99
10. LITERATURA 100
11. ŽIVOTOPIS.....116

POPIS KRATICA

5-FU	5-fluorouracil
ASA	American Society of Anesthesiology
AJCC	Američko društvo za istraživanje raka (engl. «American Joint Committee on Cancer»)
AMI	Donja mezenterijalna arterija
AMS	Gornja mezenterijalna arterija
CEA	Karcinoembrijski antigen
CHRPE	Kongenitalna hipertrofija retinalnog pigmentnog epitela
CIN	Kromosomska nestabilnost (engl. «chromosomal instability pathway»)
CPT-11	Irinotekan
CT	Kompjutorizirana tomografija
D.F.	Stupnjevi slobode (engl. «degrees of freedom»)
DNK	Deoksiribonukleinska kiselina
FAP	Sindrom obiteljske polipoze kolona
FOBT	Test na prisutnost krvi u stolici (engl. «foecal occult blood test»)
Gy	Gray
HNPCC	Nasljedni nepolipozni kolorektalni karcinom
MRI	Oslikavanje magnetskom rezonancom (engl. «magnetic resonance imaging»)
MSI	Mikrosatelitna nestabilnost (engl. «microsatelite instability pathway»)
NOS	Nespecificirani (engl. «not otherwise specified»)
RNK	Ribonukleinska kiselina
TME	Totalna mezorektalna ekscizija
UZ	Ultrazvuk
VEGF	Vaskularni endotelni čimbenik rasta (engl. «Vascular Endothelial Growth Factor»)
VMI	Donja mezenterijalna vena
VMS	Gornja mezenterijalna vena
APC	Adenomatozna polipoza kolona
DCC	Gen koji kodira stanični membranski receptor, a nedostaje u stanica kolorektalno karcinoma («Deleted in Colorectal Cancer»)
DPC4	Transkripcijski faktor u jezgri stanice

1. UVOD

1.1. Epidemiologija

Rak debelog crijeva u svijetu zauzima treće mjesto (ne računajući karcinom kože) u incidenciji i drugo mjesto u mortalitetu od zloćudnih bolesti (1). Epidemiološki podaci iz zadnja dva desetljeća upućuju na lagani pad incidencije u muškaraca (32,2/100.000), a znatniji porast u žena (31,9/100.000). Incidencija bolesti raste sa starošću i u pravilu se udvostručuje u svakom desetljeću nakon 40. godine života (1).

U SAD-u broj novih slučajeva ove bolesti u jednoj godini iznosi više od 35/100.000 stanovnika. Visoka incidencija zabilježena je i u zemljama Zapadne Europe, dok je u zemljama Dalekog istoka i Afrike niska (2). Svake se godine u zemljama Europske zajednice otkrije oko 130 000, a u SAD-u oko 140.000 novih bolesnika s kolorektalnim karcinomom (3). Karcinom debelog crijeva je jedan od najčešćih uzroka smrti u Europi i SAD-u (4). Međutim, zanimljivo je da se mortalitet od kolorektalnog karcinoma u SAD smanjio, ali je zato njegova incidencija i dalje u blagom porastu (5).

Procjenjuje se da je 2002. godine u svijetu od raka debelog crijeva (kolorektalni rak) oboljelo 1 023 000 osoba (550 400 muškaraca i 472 600 žena), a umrlo 528 600 (250 500 muškaraca i 278 400 žena.), uz petogodišnju prevalenciju od 2 830 400. To je 9,7% od ukupnog broja novih slučajeva raka i 8,4% umrlih od raka (6). Smatra se da će u razvijenim zemljama od raka debelog crijeva tijekom života oboljeti oko 4,6% muškaraca i 3,2% žena, a omjer incidencije i mortaliteta između muškaraca i žena je 1,05 : 1 (za karcinom rektuma l,4:1) (7).

Premda je uvriježeno mišljenje da je kolorektalni karcinom bolest starije životne dobi (u bolesnika starijih od 60 godina života), pojavljuje se u svakoj životnoj dobi.

Ako je bolest hereditarnog ili obiteljskog tipa, javlja se već oko trećeg desetljeća života (8).

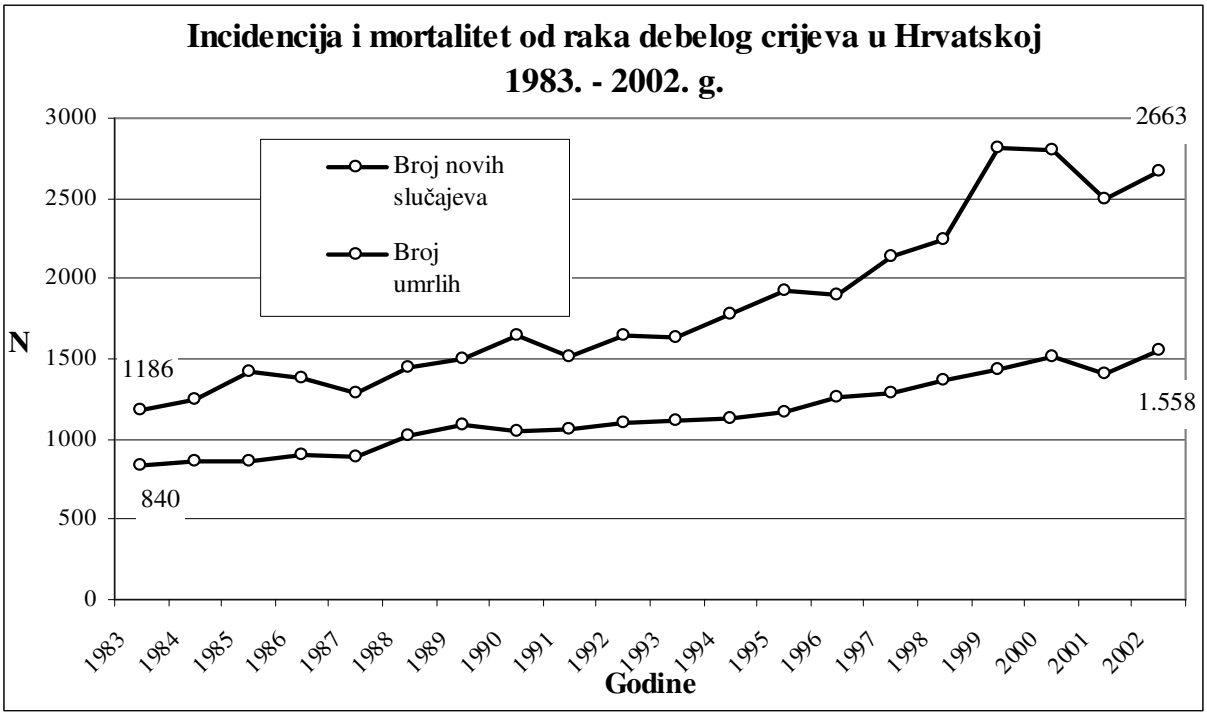
Prema današnjim spoznajama, dvije trećine kolorektalnih malignoma su lokalizirani distalno od splenične fleksure, dakle u području koje nazivamo lijevi kolon i rektum, dok je jedna trećina u području oralnijeg kolona (desni kolon) (9). Učestalost pojavljivanja je u gornjoj i donjoj trećini rektuma podjednaka, a malo je manja u srednjoj trećini (9). Prema novijim statistikama povećava se učestalost karcinoma desne polovice kolona, a smanjuje se učestalost karcinoma rektuma (10). Točan uzrok se ne zna, ali sve veće značenje sigurno dobiva sve šira primjena rektoskopije i fleksbilne sigmoidoskopije uz ranije otkrivanje polipa te rana terapija (11).

Od 1985. godine u Sjedinjenim Američkim Državama i Kanadi stope mortaliteta od raka debelog crijeva muškaraca u stalnom su padu, a taj trend zabilježen je u žena već od 1950. godine. Smatra se da je do pada mortaliteta od raka debelog crijeva u tim zemljama došlo zbog promjena u načinu života i načinu prehrane, ranijeg otkrivanja oboljenja, odstranjenja premalignih lezija te poboljšanja načina liječenja i rehabilitacije.

U SAD-u je zabilježena ukupna stopa petogodišnjeg preživljavanja od 59%, u zemljama zapadne Europe od 46% a stope preživljavanja od 32%, 38% i 30% su zabilježene u Kini, zemljama u razvoju i u istočnoj Europi (12). U razdoblju od 1995. do 2000. godine u Sjedinjenim Američkim Državama relativna stopa petogodišnjeg preživljavanja kolorektalnog raka u lokaliziranom stadiju zabilježena je u 89,9% slučajeva, s regionalnim metastazama u 67,3% slučajeva, a samo u 9% slučajeva ako je tumor otkriven s udaljenim metastazama (13).

Učestalost kolorektalnog karcinoma je u Hrvatskoj u posljednjih dvadesetak godina u stalnom i značajnom porastu. Tako je 1974. godine incidencija kolorektalnog

karcinoma u muškoj populaciji iznosila 20, 1981. godine 26,1 a 1986. godine 33,8 na 100 000 stanovnika, dok je u žena ona 1974. godine bila 19, 1981. godine 24, a 1986. godine 26,7 na 100.000 stanovnika (14, 15).



Slika 1. Pojavnost i smrtnost od raka debelog crijeva u Hrvatskoj od 1983. - 2002. godine

U Hrvatskoj je rak debelog crijeva drugo najčešće sijelo raka u muškaraca (iza raka pluća) i u žena (iza raka dojke) te u ukupnoj incidenciji raka sudjeluje s 14% kod muškaraca i s 13% kod žena. I incidencija i mortalitet su u porastu, iako mortalitet raste sporije nego incidencija (15). U razdoblju od 1983. do 2002. godine broj novih slučajeva raka debelog crijeva povećao se s 1196 na 2663 (125%), a broj umrlih s 840 na 1558 (85%) (slika 1). Do naglog porasta incidencije raka debelog crijeva dolazi u osoba starijih od 60 godina (78,3%), a svega 7,9% oboljelih je u dobi do 50 godina (15).

U visokorizične skupine stanovništva ubrajaju se osobe s navršenih više od 50 godina života, s pozitivnom obiteljskom anamnezom (bliski srodnici oboljeli od

kolorektalnog karcinoma), oboljeli s ranije verificiranim adenomatoznim polipima debelog crijeva, bolesnici s nasljednim polipoznim sindromima (FAP, Peutz-Jeghers, Gardner), bolesnici koji pripadaju obiteljima s nepolipoznim nasljednim sindromom karcinoma kolona (HNPCC – Lynchov sindrom), ulceroznim kolitisom i Crohnovom bolešću, s anamnezom prethodnog raka želuca, dojke, jajnika, mokraćnog mjehura, bubrega, vrata maternice, pluća i prostate (16-18). Oko 25% oboljelih ima kolorektalni karcinom u obiteljskoj anamnezi, od čega njih 15% u rođaka u prvom koljenu a mehanizam karcinogeneze uvjetovan je mutacijom DNK enzima odgovornih za točnost replikacije (19).

Kolorektalni karcinom je povezan s povišenim rizikom nastajanja karcinoma drugdje u tijelu, prije svega, u tankom crijevu, a kod žena mlađe dobi na reproduktivnim organima (20).

1.2. Etiopatogeneza kolorektalnog karcinoma

Najveći broj karcinoma debelog crijeva javlja se u sporadičnom obliku, dok na nastanak do 20% karcinoma kolona utječu nasljedni čimbenici (8). Brojne studije su potvrdile povezanost nastanka karcinoma i prehrane koja sadrži velike količine životinjske masti i mesa. Povećana količina životinjskih masti dovodi do pojačanog lučenja žučnih kiselina koje se u prisutnosti crijevnih bakterija razgrađuju. To vjerojatno dovodi do stvaranja karcinogenih tvari od kojih su do danas otkriveni fekapenteni, 3-ketosteroidi, produkti pirolize, žučne kiseline (posebice citokolna) i drugi (21). S druge strane, visoki udio ribe u prehrani smanjuje rizik od nastanka kolorektalnog karcinoma (22).

Genom čovjeka je potpuni skup nasljednih činilaca koji sadržavaju haploidan (polovičan) kromosomski broj čovjeka. Taj haploidan broj - 23 - posjeduju samo

muška i ženska gameta, koje prolaze kroz tzv. redukcijsku diobu. Tim činom redukcije, koja se zbiva tijekom gametogeneze, čovjek održava svoju biološku ravnotežu. Za razliku od zametnih stanica čovjeka (gameta), sve ostale stanice koje nastaju nakon oplodnje dijele se mitozom, ekvalnom diobom sad diploidnog kromosomskog seta. Deoksiribonukleinska kiselina (DNK) čini osnovnu tvar nasljeđa čovjeka; nalazi se u staničnoj jezgri kodirajući oko 100 000 aktivnih humanih gena koji proizvode polipeptidne lance odgovorne za nasljednost. U čovjeka se određeni gen nalazi uvijek na istom mjestu («lokus») određenog kromosoma.

Stanični ciklus čini precizno reguliran slijed zbivanja u stanici između dvije diobe. Može se podijeliti u četiri razdoblja: razdoblje mitoze (M), razdoblje prije replikacije (G1), razdoblje sinteze DNK i njena podvostručenja (S) te razdoblje prije mitoze (G2).

U regulaciji staničnog ciklusa središnju ulogu imaju ciklini i cdc2 proteini koji stvaraju kompleks poznat u literaturi kao maturacijsko-promocijski faktor (MPF). Kompleks ciklin/cdc2 ima aktivnost protein-kinaze koja može fosforilirati brojne supstrate unutar staničnog ciklusa (17).

U regulaciji diobe stanica sudjeluje i pedesetak protoonkogena čiji su produkti smješteni u raznim odjeljcima stanice, a eksprimirani su u različitima fazama staničnog ciklusa. Neki od produkata protoonkogena mogu djelovati kao faktori rasta (Sis, Hrs), kao receptori za faktore rasta / skupina transmembranskih receptora (Erb-B, Fms, Kit, Ros, Ras, Trk, Neu, Met), zatim kao proteini u citoplazmi (Mos, Raf) i konačno kao proteini smješteni u jezgri (p53, Fos, Jun, Myc, Myb). Vjeruje se da upravo mutacija jednog od tih gena pokreće transformaciju normalne epitelne stanice kolona. Daljnje akumulacije mutacija vode kroz progresiju karcinoma, po principu «adenom – karcinom – metastaze». Mnoge stanice koje posjeduju defektan signalni put propadaju u programiranoj staničnoj smrti ili apoptozi (23-25).

Poremećaj ravnoteže aktivnosti protoonkogena i antionkogena (tumor-supresorskih gena), s neprimjereno povećanom aktivnošću prvih, temeljni je poremećaj koji dovodi do zloćudne preobrazbe.

Tumori debelog crijeva pogodan su model za proučavanje genetičke podloge nastanka i napredovanja raka. Smatra se da je većina karcinoma kolona posljedica stupnjevitog procesa, tijekom kojeg iz dobroćudnog adenoma kao posljedica naslijeđenih i/ili stečenih mutacija nastaje zloćudni invazivni tumor. Geni u kojima su najčešće utvrđene promjene u tumorima kolona su tumor supresorski geni APC, MCC, DCC, DPC4, p53, p27, nm23 te obitelj gena ras (26, 27).

Postoji nekoliko mehanizama aktivacije onkogena koji rezultiraju njihovom povećanom ekspresijom odnosno količinom stvorenog onkoproteina. Među njima su najznačajniji oni izazvani translokacijom dijela kromosoma u transkripcijski aktivno područje drugog kromosoma i oni izazvani njihovom amplifikacijom. Aktivaciju onkogena mogu također izazvati i mutacije i delecije. Iz tih razloga je proces pretvorbe protoonkogena u onkogen kao početni mehanizam, koji može dovesti do nekontroliranog bujanja stanica, jedna od središnjih paradigmi suvremene biomedicine.

Za razliku od onkogena čija aktivacija može dovesti do maligne transformacije stanice, supresorski geni djeluju antagonistički. Tek njihovom delecijom ili mutacijom može se razviti neoplastična tvorba. Za kolorektalni karcinom je zanimljiv supresorski DCC gen, kojeg nema u karcinomu debelog crijeva, te tumor supresorski gen p53 smješten na lokusu 13 kratkog kraka kromosoma 17. p53 protein koči prijelaz stanice iz G1 razdoblja u S – razdoblje, i time stimulira staničnu programiranu smrt. Stoga se p53 onkogen naziva i «nadzornik genoma». Mutacije p53 gena su najčešće promjene onkogena u ljudskim tumorima: utvrđene su u 60% svih zloćudnih neoplazmi, a od toga u 100% mikrocelularnih karcinoma pluća te u

70% karcinoma debelog crijeva. Povezuju se i s karcinomom dojke, kore nadbubrežne žlijezde, raznim sarkomima, leukemijama te tumorima mozga (28).

Do sada nisu pronađeni «geni za rak» koji bi se nasljeđivali, već se u većoj mjeri radi o nasljeđivanju određene osjetljivosti na pojavu raka zbog vulnerabilnosti genoma. Upravo ta golema genska heterogenost tj. genski instabilitet u progresiji kolorektalnog karcinoma razvija serije histoloških slika tj. stupnjeva – od adenoma do karcinoma (29).

Najveći broj karcinoma debelog crijeva se javlja u sporadičnom obliku, dok na nastanak do 20% karcinoma kolona utječu nasljedni čimbenici. Do danas najbolje definirani nasljedni sindromi su obiteljska adenomatozna polipoza (FAP, od. engl. «familial adenomatous polyposis») i nasljedni nepolipozni karcinom debelog crijeva (HNPCC, od engl. «hereditary nonpolyposis colon cancer») (16, 17).

FAP je autosomna dominantna nasljedna bolest koja se javlja s učestalošću od 1 na 7000 osoba. FAP je najvažniji genetski faktor rizika za nastanak kolorektalnog karcinoma. U dobi od 40 godina više od 80% osoba sa FAP-om imat će najmanje jedan adenokarcinom u kolonu. Dokazano je da su za nastanak FAP-a odgovorne mutacije u tumor supresorskom genu APC (“adenomatozna polipoza kolona”) (17), koji se nalazi na q-kraku kromosoma 5 (5q21 lokus), te nadzire međustaničnu interakciju, a prisutan je i u karcinomu želuca i gušterače te u karcinomima štitnjače. Do danas je poznato više od 150 nasljednih mutacija gena APC. Najčešće nasljedne mutacije gena APC dokazane su u kodonima 1309 i 1061. Većina stečenih mutacija gena APC nalazi se unutar male regije eksona 15 (MCR) (30).

Povezuje ga se sa sindromom obiteljske adenomatozne polipoze kolona. Mutacije APC gena su najraniji događaj u razvoju kolorektalnog karcinoma. Mutacija u APC-u je dokazana unutar polipa kolona, u Gardnerovom sindromu, u polipima želuca,

gušterače i štitnjače, u dentalnim abnormalnostima, u epidermalnim cistama te u kongenitalnoj hipertrofiji retinalnog pigmentnog epitela (CHRPE).

Alelna mutacija na tome lokusu dovodi do gubitka heterozigotnosti, a bolesnici mogu imati stotine do tisuće karcinoma i adenoma u cijeloj dužini debelog crijeva. Najnovije studije dokazuju mutacije APC-a i unutar značajnog broja karcinoma dojke te velikostaničnih karcinoma pluća (27).

Uzrok tumorogeneze je smanjenje u genetskoj APC ekspresiji (31). APC je potpuno normalno izražen unutar normalnog epitela kolona. Njegov produkt je protein od 310 kDa lokaliziran i u jezgri i u citoplazmi. Multiplicitet i invazivna agresivnost se povezuju s poremećajem p53. APC geni reguliraju beta-katenin kroz Wnt-signalni put. Taj put je važan u organogenezi, staničnoj proliferaciji te motilitetu organa. Mutacije APC-a povećavaju stabilnost i transkripcijsku aktivnost beta- katenina. Beta-katenin se u daljnjem tijeku veže s određenim T-staničnim limfoidnim transkripcijskim faktorom (Tcf4). Kompleks beta-katenin / Tcf4 regulira protoonkogen c-myc, ciklin D (G1/S-regulator), metaloproteaze, matrisine te transkripcijske faktore c-jun i fra-1. APC je dio sustava regulacije integriteta aktinskog citoskeleta, međustanične adhezije i migracije. To je vrlo rijedak primjer da rak nastaje zbog nazočnosti točno određenog, dominantnog gena koji dovodi do maligne alteracije (23).

Danas se nadziru dva velika patogenetska puta – CIN (engl. «chromosomal instability pathway») te MSI (engl. «microsatelite instability pathway») (24). Mutacije u APC genima veliki su dio CIN-a, a prikazuju se kroz spektar aneuploidije. Mutacije u MSI sustavu su karakterizirane kroz broj mikrosatelita u neoplastičnoj DNK, u usporedbi sa normalnom DNK. Mutacije se nalaze na «mismatch repair genima (MMR)», a njihov produkt je mutirani transformacijski faktor rasta- beta (TGFβ). U daljnjem tijeku mutacija dolazi do ekspresije i mutiranog gena za receptor

faktora rasta poput inzulinu sličnog faktora II (IGF-II), te mutacija u PTEN, E2F4 i Bax domena. Kroz njih dolazi do aktivacije fosfoinozitol 3 – fosfat kinaze (PI3K), «pocket proteina (BOX 2)», gubitka kontrole apoptoze, te konačnog poremećaja staničnog ciklusa (29).

Sindrom HNPCC se javlja s učestalošću od 1 na 200 ljudi te predstavlja oko 15% karcinoma kolona. Genetska podloga sindroma HNPCC je nasljedna mutacija u jednom od gena za popravak krivo sparenih baza u DNK (geni MMR). Najveći broj mutacija nađen je u genima hMSH2 i hMLH1. Kao posljedica toga dolazi do nakupljanja grešaka duž čitavog genoma i fenomena koji se naziva "mikrosatelitna nestabilnost" (18). Drugi najčešći tumor probavnog sustava koji se javlja u oboljelih od sindroma HNPCC je karcinom želuca.

Veliki dio tumorske mase otpada na stanice izvan staničnog ciklusa.To su stanice u G-fazi, koje mogu prijeći u stanični ciklus. Stanice koje se završno diferenciraju nepovratno izgube sposobnost diobe. Ovisno o vrsti tumora, postotak takvih stanica je veoma različit. Najveći je u dobro diferenciranim tumorima koji najčešće i najsporije rastu. Završno diferencirane stanice su keratinizirane stanice u skvamoznom karcinomu kože ili leukociti u kroničnoj mijeloičnoj leukemiji. Diferencijacija zloćudno izmijenjenih stanica sporija je nego ona normalnih istovrsnih stanica. Stanice se nepovratno gube iz tumorske mase nekrozom koja nastaje zbog nedostatka kisika i hranjivih tvari u stanicama koje su udaljene od krvnih kapilara, i programiranom smrti (apoptozom). Apoptoza zloćudnih stanica potisnuta je zbog poremećaja gena koji je reguliraju. Stanice koje se odjeljuju od tumora i metastaziraju, povećavaju ukupnu masu tumora, koja ugrožava bolesnika. Brzina rasta tumora ovisi o omjeru stanične prinove i gubitka. Budući se u jednakim vremenskih intervalima podvostručava dvostruki broj stanica, tumor raste eksponencijalno. Nastanak klinički zamjetljivog tumora postupan je proces koji ovisi

o složenu međuodnosu tumora i domaćina. U rastu tumora neprestano teče selekcija onih tumorskih stanica, odlika kojih znače bolju prilagodbu na mikrookolišne prilike te imunonadzorna i energijska ograničenja. U takvim se prilikama tumorske stanice množe, šire se u okolno tkivo, prodiru u krvne i u limfne žile, te metastaziraju na različito udaljene mjesta od početnog tumora (32).

1.3. Probir na kolorektalni karcinom

Simptomi koji ukazuju na razvoj raka debelog crijeva su: okultno ili manifestno krvarenje, promjene u pražnjenju crijeva, abdominalni bolovi, znaci anemije. Kao metode ranog otkrivanja raka primjenjuju se digitorektalni pregled, testiranje okultnog fekalnog krvarenja (engl. «fecal occult blood test», FOBT), proktosigmoidoskopski i kolonoskopski pregled i irigografija s dvostrukim kontrastom.

Rano otkrivanje raka debelog crijeva testiranjem okultnog fekalnog krvarenja u stolici kod asimptomatske populacije pod prosječnim rizikom pokazalo se kao prikladna metoda za rano otkrivanje raka debelog crijeva zbog jednostavnosti primjene, prihvaćenosti od stanovništva i relativno niskih troškova metode u usporedbi s troškovima liječenja. U velikim populacijskim i kontroliranim studijama testiranja okultne krvi u stolici u ranom otkrivanju raka debelog crijeva pozitivan test na okultno fekalno krvarenje zabilježen je u 2% do 15% ispitanika (33). Pozitivna reakcija je indikacija za daljnje dijagnostičke postupke, najčešće kolonoskopski pregled ili proktosigmoidoskopiju i irigografski pregled s dvostrukim kontrastom. Osjetljivost testa za rak debelog crijeva je oko 26%-69% (33). Prediktivna vrijednost pozitivnog testa na okultno fekalno krvarenje u otkrivanju raka debelog crijeva 5%-

10%, a za adenome 16%-22% (33). Primjena testa na okultno i fekalno krvarenje (FOBT) u stolici u ranoj detekciji raka debelog crijeva u kontroliranim studijama u SAD, Velikoj Britaniji, Danskoj i Švedskoj dovela je do pada relativne stope mortaliteta od 12% do 33% (34). U posljednje vrijeme u primjeni su i imuno-kemijski testovi za rano otkrivanje okultne krvi u stolici, koji su specifični isključivo za ljudski hemoglobin.

Krutim rektoskopom prosječno se može pregledati oko 17 cm crijeva i otkriti oko 30 -35% raka debelog crijeva, fleksibilnim 60 cm dugim sigmoidoskopom prosječno se dostiže dubina od 48,5 cm i otkriva dva puta više tumora nego rigidnim rektoskopom. Kolonoskopskim i irigografskim pregledima s dvostrukim kontrastom otkriva se 90%-95% raka debelog crijeva, ali se zbog teškoća provedbe i visoke cijene u većini slučajeva primjenjuje u praćenju visokorizičnih skupina i kao metoda dijagnostike kod pozitivnih ispitanika na okultno fekalno krvarenje (34, 35).

Određivanje karcinoembrionalnog antigena (CEA) dobar je indikator uspješnosti ili nepotpunosti resekcije, učinka kemoterapije i radioterapije te koristan pokazatelj tijeka i prognoze bolesti i pojave recidiva (36).

Kao metode ranog otkrivanja raka debelog crijeva za žene i muškarce u dobi iznad 50 godina American Cancer Society 2005. godine preporučuje jedan od pet pristupa:

1) test na okultno fekalno krvarenje (FOBT) ili imunokemijski test jednom godišnje
2) fleksibilnu sigmoidoskopiju svakih 5 godina
3) test na okultno fekalno krvarenje (FOBT) ili imunokemijski test jednom godišnje i fleksibibilnu sigmoidoskopiju svakih pet godina (ACS preporučuje

kombinaciju gornjih testova u odnosu na primjenu FOBT, imunokemijski test ili sigmoidoskopiju)

4) kolonoskopiju; poslije normalnog nalaza svakih 10 godina
5) irigografiju s dvostrukim kontrastom; poslije normalnog nalaza, svakih 5 godina.

Za osobe visokog rizika za razvoj raka debelog crijeva potrebno je razraditi posebne programe ranog otkrivanja (37, 38).

Hrvatsko gastroenterološko društvo (2003. g.) kao metodu ranog otkrivanja raka za osobe pod prosječnim rizikom u dobi iznad 50 godina starosti predlaže popunjavanje anketnog upitnika i testiranje okultnog fekalnog krvarenja jednom, eventualno jednom svake druge godine**.** Kod osoba s pozitivnim testom na okultnu krv u stolici treba učiniti kolonoskopiju s istodobnom endoskopskom terapijom ako je potrebna (polipektomija i dr.). Za osobe s visokim rizikom, primjena gornjih metoda predlaže se u mlađoj životnoj dobi. Testiranje okultnoga fekalnog krvarenja je potrebno jedanput godišnje ili svake druge godine (ali najmanje svake treće godine) u svake osobe iznad 50 godina. Kod ispitanika pozitivnih na okultno fekalno krvarenje treba učiniti kolonoskopski pregled da bi se utvrdio uzrok okultnog krvarenja i mogući rak debelog crijeva (s uzimanjem bioptičkih uzoraka i istodobnom endoskopskom terapijom - polipektomijom, ako je ona potrebna) (34). U osoba s povišenim i visokim rizikom za razvoj raka debelog crijeva (osobna anamneza kolorektalnog adenoma ili raka, ulcerozni kolitis, Chronova bolest, obiteljska anamneza polipoznih sindroma (FAP, Gardnerov, Turcotov, Peutz-Jeghersov sindrom, familijarna juvenilna polipoza, nepolipozni rak kolona, rođak u prvom koljenu s kolorektalnim rakom) potrebno je program ranog otkrivanja raka debelog

crijeva započeti u ranijoj dobi (38). Izvršitelji programa moraju biti liječnici obiteljske medicine i specijalisti gastroenterolozi endoskopičari.

Prema popisu iz 2001. godine, od 4 437 460 stanovnika Republike Hrvatske 1 485 104 ih je starijih od 50 godina. Iz do sada već provedenih sličnih nacionalnih akcija u svijetu, poznato je da se u prvim godinama studije probiru odazove 50% pozvane populacije, što bi u slučaju RH iznosilo 742 552 osobe.

U asimptomatskoj populaciji prosječnog rizika kod odazvanih oko 742 000 očekuje se oko 3% FOBT pozitivnih, što čini oko 22 300 stanovnika koji predstavljaju one koje treba kolonoskopirati. Teško je očekivati, barem u prvim godinama istraživanja, da će se na kolonoskopiju odazvati više od 50% stanovnika. Znači da treba organizirati endoskopsku službu tako da se godišnje u okviru programa može učiniti oko 11 200 kolonoskopija (uz biopsiju, u prosjeku po 1 uzorak za svakoga i polipektomiju za svakoga trećeg kolonoskopiranoga).

1.4. Prevencija

Prevencija kolorektalnog karcinoma je u direktnoj vezi s njegovom etiologijom, te stoga ne začuđuje što prehrana koja sadrži mnogo vlakana (celuloze) djeluje preventivno jer ne dolazi do lučenja žučnih kiselina, a veća masa stolice i brža peristaltika razrjeđuje karcinogene i sprječava dugotrajniji dodir sa sluznicom debelog crijeva (39). Postoje i dokazi kako vitamin D može smanjiti rizik od nastajanja karcinoma kolona povezanog s dijetom s visokim udjelom masti (40).

Chan i suradnici su otkrili kako u osoba s dijagnozom kolorektalnog karcinoma najbolja kemoprevencija zahtijeva duže uzimanje aspirina, i to u bitno višoj dozi od one preporučene za prevenciju kardiovaskularnih bolesti (41). Pojedina istraživanja pokušala su dokazati kako kratkoročno uzimanje aspirina ima svrhu

prevencije povratnog kolorektalnog adenoma i oni su pokazali povezanost između aspirina i kolorektalne neoplazije (41, 42).

U Republici Hrvatskoj cilj programa prevencije jest smanjiti smrtnost od raka debelog crijeva za 15% pet godina nakon provedbe programa s, primjerice, ukupno 1558 umrlih u 2002. godini na 1324 umrlih 5 godina nakon početka provedbe programa. Cilj programa ranog otkrivanja raka je i postići obuhvat rizičnih skupina stanovništva ranim otkrivanjem raka od 75% do 2015. godine. Specifični ciljevi su slijedeći :

a) ustanoviti incidenciju i prevalenciju raka debelog crijeva u asimptomatskoj (zdravoj) populaciji starijoj od 50 godina, raspoređenost čimbenika rizika, lokalizaciju tumora, stupanj proširenosti i operabilnost;
b) u što više hrvatskih centara uvesti endoskopsko liječenje ranih (ograničenih na mukozu) i premalignih tumorskih promjena (polipa);
c) standardizirati kirurško i medikamentozno liječenje te indikacije i načine radioterapije;
d) osnovati centar za suzbijanje raka debelog crijeva u Hrvatskoj (ne kao posebnu jedinicu nego kao koordinativno tijelo).

Ciljna skupina koja se obuhvaća programom su muškarci i žene u dobi iznad 50 godina starosti.

1.5. Patologija

Prema makroskopskom izgledu karcinome debelog crijeva dijelimo na egzofitične (polipoidne i gljivaste), ulcerirajuće i stenozirajuće (difuzno infiltrativne). Egzofitični tumori smješteni su pretežno u desnoj polovici, a stenozirajući u lijevoj polovini kolona (43). Oko 50% karcinoma kolona lokalizirano je na sigmu, 25% na desni

kolon i 25% na preostali kolon (43). Učestalost pojavljivanja je u gornjoj i donjoj trećini rektuma podjednaka, a u srednjoj trećini je malo manja (43). Iako je uvriježeno mišljenje da je kolorektalni karcinom bolest starije životne dobi (u bolesnika starijih od 60 godina života), njegova je pojava opažena u svakoj životnoj dobi. Prema Svjetskoj Zdravstvenoj Organizaciji preporučuje se određivanje histološkog tipa kolorektalnog karcinoma kao: adenokarcinom, koji nije drukčije određen (engl. «not otherwise specified», NOS); mucinozni karcinom; karcinom stanica prstena pečatnjaka; planocelularni karcinom; adenoskvamozni karcinom; nediferencirani karcinom malih stanica; medularni karcinom; nediferencirani karcinom; karcinoid; ostali (44). U više od 95% slučajeva radi se o adenokarcinomu, od kojih su većina ili dobro (25%) ili srednje diferencirani (60%), dok ih je oko 15% loše diferencirano ili većinom nediferencirano (45). Premda određivanje tipa tumorskih stanica kolorektalnog karcinoma nema većeg prognostičkog značenja, činjenica je kako su određeni tipovi poput mucinoznog i karcinoma sa stanicama prstena pečatnjaka te medularnog karcinoma povezani s DNK mikrosatelitnom nestabilnošću i Lynchovim sindromom (nasljednim nepolipoznim kolorektalnim karcinomom) što opravdava njihovo izdvajanje kao posebnih inačica kolorektalnog adenokarcinoma (44, 46). U mucinoznom adenokarcinomu, obilje mucina stvara jezerca u vezivnom tkivu unutar, ili oko kojega se nalaze stanice tumora. Kako bi se adenokarcinom proglasio mucinoznim, potrebno je da sluz, koja se nalazi prvenstveno ekstracelularno, sačinjava barem 50% mase tumora, dok je za donošenje zaključka kako tumor sadrži mucinoznu sastavnicu potrebno da sluz sačinjava najmanje 25% tumorske mase (44, 47-49). Prema ovom mjerilu, 5-15% kolorektalnih karcinoma je mucinozno, a dodatnih 5-6% sadrži mucinoznu sastavnicu (49-51). Oni se, u usporedbi s nemucinoznim adenokarcinomima, pojavljuju češće u mlađih bolesnika, češće u desnoj polovici kolona te u rektumu (49, 51). U vrijeme postavljanja dijagnoze,

mucinozni su adenokarcinomi češće u uznapredovalijoj fazi bolesti i slabije resektabilni, te imaju lošiju prognozu od ostalih karcinoma (49-51).

Prvo patohistološko određivanje proširenosti (staging) kolorektalnog karcinoma, koje je aktualno i danas, potječe iz 1932. godine prošlog stoljeća od američkog patologa Dukesa. Ono se odnosilo na karcinom rektuma ali se danas primjenjuje na sve karcinome crijeva, a sadržavalo je tri stadija bolesti: A, B i C. U stadij A svrstani su tumori koji nisu probili stijenku rektuma, stadij B bili su tumori koji su probili stijenku rektuma, a stadij C tumori u kojih su nađene metastaze u limfnim čvorovima (52). Podjela je tijekom godina doživjela neke modifikacije, a i sam Dukes učinio je neke, ali zbog svoje jednostavnosti i očite vrijednosti u procjeni prognoze bolesti Dukesova je podjela i danas u rutinskoj primjeni (53-55). Krajem sedamdesetih godina prošlog stoljeća uvedena je u kliničku praksu TNM klasifikacija (tumor, node, metastasis) kolorektalnog karcinoma, prema kojoj se i danas određuje klinička proširenost, odnosno klinički stadij tumora (eng. stage-ing). Prema TNM klasifikaciji iz 2002. godine razlikuju se sljedeći stadiji proširenosti kolorektalnog karcinoma:

Stadij 0	Tis (carcinoma in situ)	N0	M0
Stadij I	T1, T2	N0	M0
Stadij IIA	T3	N0	M0
Stadij IIB	T4	N0	M0
Stadij IIIA	T1,T2	N1	M0
Stadij IIIB	T3,T4	N1	M0
Stadij IIIC	bilo koji T	N2	M0
Stadij IV	bilo koji T	bilo koji N	M1

Pri vrednovanju proširenosti primarnog kolorektalnog karcinoma (T) dolaze u obzir sljedeće mogućnosti: TX (primarni se tumor ne može utvrditi); T0 (ne nalazi se

znakova primarnog tumora); Tis (carcinoma in situ; T1 (tumor prodire u submukozu); T2 (tumor prodire u mišićni sloj stijenke crijeva); T3 (tumor prodire kroz mišićni sloj stijenke crijeva u subserozu ili perikolično, odnosno perirektalno tkivo) i T4 (tumor neposredno prodire u druge organe ili strukture i/ili prodire kroz visceralni peritoneum) (56). Nalaz koji prilikom određivanja stadija ovom klasifikacijom nije uzet u obzir, ali koji ima utjecaja na prognozu je invazija krvnih žila (vaskularna invazija) ali i perineuralnog prostora tumorskim stanicama (57).

Prilikom određivanja zahvaćenosti limfnih čvorova (N) u obzir dolaze sljedeće mogućnosti: Nx (regionalni limfni čvorovi se ne mogu procijeniti); N0 (ne postoje metastaze u regionalne limfne čvorove – pri čemu treba voditi računa da se prilikom pretrage pronađe 12 ili više limfnih čvorova; ukoliko to nije slučaj, ali se u čvorovima ne nađe tumorskog tkiva, stadij se klasificira kao pN0); N1 (metastaze u 1 do 3 regionalna limfna čvora) i N2 (metastaze u 4 ili više regionalnih limfnih čvorova. Prema ovoj klasifikaciji, ukoliko se u perikoličnom, odnosno perirektalnom masnom tkivu nađe čvor građen od tumorskog tkiva a bez histoloških znakova ostatnog tkiva limfnog čvora, no čiji oblik i glatki obrisi su slični limfnom čvoru, on se u pN kategoriji klasificira kao metastaza u regionalni limfni čvor. Ukoliko čvor ima nepravilne obrise, trebalo bi ga klasificirati u T kategoriju i obilježiti s V1 (mikroskopska venska invazija) ili V2, ako je bio makroskopski uočljiv, budući da postoji velika vjerojatnost kako se radi o venskoj invaziji (56). Budući da pažljiva histološka pretraga skupine metastatskih čvorova koji ne pokazuju osobine limfnih čvorova ukazuje kako se neka od žarišta karcinoma nalaze u perineuralnom, odnosno perivaskularnom prostoru, nije jasno zbog čega bi takav nalaz trebao predstavljati intravaskularnu invaziju (58). Sljedeću poteškoću predstavljaju metastatska ili diskontinuirana žarišta tumora koja se nalaze samo mikroskopskom pretragom. Prema preporukama 6. izdanja priručnika American Joint Committee on Cancer (AJJC), a u

svrhu određivanja zahvaćenosti limfnih čvorova prilikom određivanja stadija, otkrivanje mikroskopskih metastatskih žarišta u perikoličnoj masti (nije jasno da li i perirektalnoj masti) bi trebalo izjednačiti sa zahvaćanjem limfnih čvorova (59). U 6. izdanju TNM klasifikacije o značajnosti ovakvog nalaza se ne raspravlja (56, 60). S obzirom na dvojbe u kojima se patolog, s obzirom na spomenute nalaze može naći, preporučeno je da se u slučajevima kada se mali depoziti tumorskog tkiva u mezenteriju ne mogu proglasiti limfnim čvorovima koji su zamijenjeni tumorom, zabilježi ukupni broj depozita i promjer onog najvećeg, te da se kliničaru naglasi kako postoji vjerojatnost lošijeg ishoda (61). Utjecaj tih tumorskih depozita na prognozu opazilo je više istraživača (62-65).

Prilikom određivanja metastaza u obzir dolaze sljedeće mogućnosti: Mx (udaljene metastaze se ne mogu utvrditi); M0 (udaljenih metastaza nema) i M1 (postoje udaljene metastaze) (56, 60).

1.6. Klinička slika

Svaku pojavu krvi u stolici treba shvatiti krajnje ozbiljno i te osobe treba detaljno obraditi, uključujući i kolonoskopiju. Lokalizacija i veličina tumora su dva najvažnija čimbenika o kojima ovisi klinička slika bolesti. Pored krvarenja najčešći simptomi su abdominalna bol ili određena nelagodnost u abdomenu i promjene u načinu praćenja stolice. Postoje razlike u kliničkoj slici između tumora smještenih u desnoj ili lijevoj polovici debelog crijeva. Karcinom smješten u cekumu ili ascendentnom kolonu često nije praćen pojavom simptoma, zbog egzofitičnog rasta i kasne pojave znakova opstrukcije lumena. Najčešće se ipak pojavljuje nekarakteristična bol, tamnija stolica (katkad boje mahagonija) i konačno opipljiva rezistencija u desnoj polovici

abdomena. Zbog čestih okultnih krvarenja posebnu pozornost treba posvetiti sideropeničnoj anemiji. Svaka sideropenična anemija, posebno u muškaraca,
treba pobuditi sumnju na karcinom kolona dok se ne dokaže suprotno. Simptomi tumora smještenih u lijevoj polovici debelog crijeva su najčešće: grčevite boli, svijetla krv pomiješana sa stolicom, smanjen kalibar stolice (iako se taj znak javlja i u nekih drugih, netumorskih bolesti debelog crijeva), promjene u načinu praćenja stolice te konačno znakovi opstrukcije lumena crijeva. Kod tumora smještenih u rektumu najčešće se opaža svijetla krv u stolici, osjećaj nepotpunog pražnjenja i tenezmi. Progresijom bolesti javljaju se metastaze, a nerijetko simptomi metastaza mogu biti prvi razlog zbog kojeg se bolesnici javljaju liječniku (npr. hepatomegalija).

U većine bolesnika bolest se otkriva u simptomatskoj fazi, dok se akcije ranog otkrivanja bolesti u osoba starijih od 50 god. rijetko provode i u zemljama s visokim medicinskim standardom (manje od 10% stanovništva). U bolesnika u kojih simptomi bolesti ukazuju na postojanje tumora u debelom crijevu kao što su rektalno krvarenje, sideropenična anemija, znakovi opstrukcije ili promjene u načinu praćenja stolice, nužan je detaljan klinički pregled koji obvezatno mora uključiti digitorektalni pregled, rektosigmoidoskopiju, zatim kolonoskopiju ili barem irigografiju, ako nije moguće učiniti kolonoskopiju. Kolonoskopija će dati najbolji uvid u promjene cijelog kolona, a istodobno će omogućiti odstranjenje polipa ili barem uzimanje uzoraka za histološku analizu. U bolesnika s rakom rektuma pored endoskopskog pregleda od značajne koristi bit će procjena dubine infiltracije stijenke crijeva, što nam omogućuje transrektalna ultrasonografija. Mjesta na kojima najčešće nalazimo metastatske promjene su abdominalni limfni čvorovi, jetra i pluća pa tim mjestima u klinićkoj obradi treba posvetiti posebnu pozornost. Vrijednost karcinoembrionalnog antigena (CEA) manja je u dijagnostičkoj obradi jer će u više od 30% bolesnika nalaz biti negativan i pored prisutnog tumora. Pravu vrijednost praćenja vrijednosti CEA

nalazimo u redovitim postoperativnim kontrolama (u bolesnika koji su imali povišenu vrijednost CEA prije operacije, a koja se normalizirala nakon operacije). Ponovno povišenje vrijednosti CEA u serumu s velikom vjerojatnošću upućuje na ponovnu aktivnost bolesti.

Rentgenska snimka pluća (eventualno CT pluća) i CT abdomena (ili ultrasonografija) uputit će na eventualne metastatske promjene. Ultrazvuk jetre u toku operacije može biti precizniji u otkrivanju mogućih jetrenih metastaza nego što je to ista pretraga učinjena preoperativno. U bolesnika s velikim tumorima potrebno je učiniti urografiju radi procjene odnosa tumora prema ureterima. Diferencijalno-dijagnostički ponajprije dolaze u obzir benigni tumori, ponajprije adenomi, zatim Crohnova bolest, ulcerozni kolitis, divertikulitisi, ali i neka druga patološka stanja u abdomenu.

1.7. Kirurško liječenje

Kirurško liječenje zloćudnih tumora kolona i rektuma još je uvijek osnovni modalitet koji omogućuje izliječenje. U postizanju tog cilja neophodno je strogo se pridržavati nekolih temeljnih načela.

Opće prihvaćeni principi onkološke kirurgije su odstranjenje tumora u bloku («en-block» resekcija) zajedno s okolnim strukturama i susjednim organima («lateralne granice») ukoliko su prožeti tumorom, odgovarajuća regionalna limfadenektomija, makroskopski dovoljna udaljenost resekcijskih rubova od tumora, mikroskopski dokazana odsutnost tumorskih stanica na resekcijskom rubu (tzv. «R0 resekcija»), te minimalna manipulacija tumorom («no touch» tehnika i minuciozna kirurška tehnika bez potrebe za nadoknadom krvi tijekom operacije). Navedeni

standard kirurškog liječenja direktno utječe na uspjeh liječenja (postotak lokalnih recidiva, udaljenih metastaza, te stopu preživljenja) (66, 67).

Preoperacijski protokol podrazumijeva procjenu uznapredovalosti tumorskog procesa («staging») te pripremu bolesnika za operacijski zahvat. Današnji moderni dijagnostički arsenal ima za svrhu procijeniti stadij tumora (TNM). Pri tomu su za određivanja lokalne uznapredovalosti (stadij T, odnosno Dukes) od koristi endoskopski ultrazvuk (68), MRI te spiralni CT (69). Ostale metode (RTG pluća, UZ jetre i retroperitoneuma, CT, MRI) (70) daju uvid u moguću diseminaciju u limfne čvorove, jetru i pluća.

Priprema bolesnika podrazumijeva procjenu općeg stanja, tj. funkcionalnost respiratornog, kardiovaskularnog i imunološkog sustava, renalne i jetrene funkcije itd., korištenjem niza laboratorijskih i funkcionalnih testova. Pri tomu pomažu opće prihvaćene klasifikacije gdje se prema nizu parametara bolesnici svrstavaju u razrede koji s visokim stupnjem vjerojatnosti predviđaju ishod nakon velikih kirurških zahvata (ASA score, APACHE II score) (71, 72). Preoperativno otkrivena komorbiditetna stanja obvezuju na adekvatno liječenje i korekciju svih poremećaja, kako bi pacijent do zahvata bio u što boljem stanju.

Osobita se pažnja posvećuje stanju uhranjenosti, koje značajno utječe na imunološki status bolesnika. Nakon procjene se pristupa korekciji stanja uhranjenosti preparatima za enteralnu i parenteralnu hiperalimentaciju(73). Isto tako, već nakon 24-48 h nakon operacijskog zahvata treba započeti entralnom prehranom preko nazogastrične (nazojejunalne) ili perkutane jejunostomijske sonde (74) budući sluznica crijeva prima većinu potrebnih hranjivih tvari direktno iz lumena, a ne iz cirkulacije. Ukoliko se bolesnik hrani samo parenteralno, crijevna sluznica atrofira, što može dovesti do propusnosti za bakterije.

Preoperativno se još u većini bolnica dodatno crijevo čisti mehaničkim putem (klizme, peroralne otopine – manitol, neresorbirajuće koloidne otopine, laksativi). Logika čišćenja crijeva je u predviđenoj manjoj incidenciji infektivnih incidenata. Noviji, međutim radovi stavljaju ovaj dugogodišnji stav na kušnju dokazujući da je čišćenje nefiziološko, potencijalno štetno za stijenku crijeva, a da crijevo s fekalnim sadržajem ne znači veću stopu postoperacijskog morbiditeta (75).

Isto tako postoje oprečni stavovi o korištenju antibiotika pre- i postoperativno u kolorektalnoj kirurgiji. Premda neki kirurzi inzistiraju na kontinuiranoj postoperacijskoj terapiji, većina antibiotik koristi samo profilaktički, u bolusu neposredno prije zahvata (76). Također, obzirom na planirani opseg zahvata tijekom pripreme se bolesnicima uvodi centralni venski put te urinarni kateter.

Tehnika kirurškog liječenja se prilagođava općem stanju pacijenta, stupnju uznapredovalosti tumora, ali i stupnju hitnosti (elektivni ili hitni zahvat). Posebno također treba razmatrati kiruršku tehniku liječenja tumora kolona i posebno rektuma. Također posebno treba izdvojiti tehnike tzv. lokalnog liječenja karcinoma koje je rezervirano za Tis i T1 stadij.

1.7.1. Lokalne ekscizije

Za ovu su tehniku osobito pogodni mali (Tis, T1) karcinomi ekstraperitonealnog segmenta rektuma gdje se raznim tehnikama (elektroresekcija, «argon beam») kroz za to konstruirane endoskopske instrumente iznimno čak i za manje T2 tumore može izvesti radikalna lokalna resekcija (77). Problem je, međutim, što 10% T1 tumora ima već N+ stadij, te je nužno te bolesnike posebno pratiti radi opasnosti od udaljenih metastaza (78). Ekstraperitonealni segment rektuma je

povoljan budući je moguće ući duboko u muskularni sloj, što je opasno u intraperitonealnim segmentima rektuma i kolona (79).

1.7.2. Elektivna kirurgija kolona

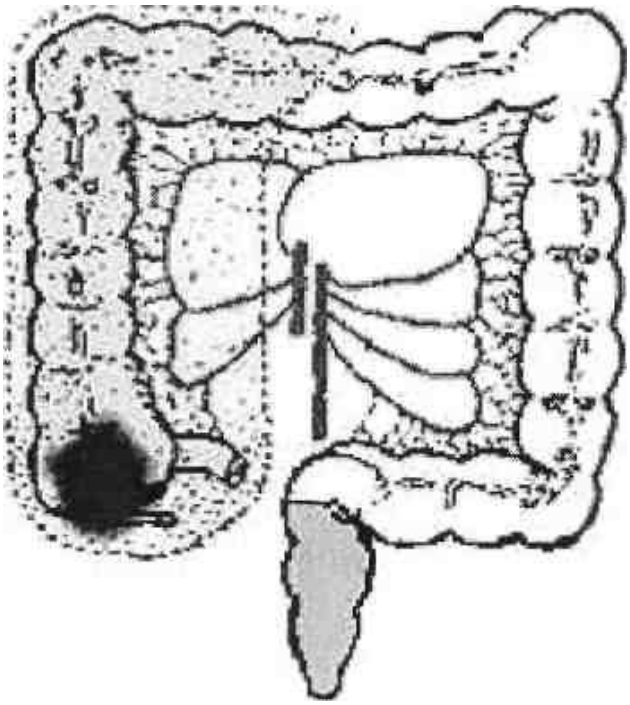
Principi resekcije su jednaki za cijeli kolon, bez obzira na lokalizaciju, a to su:

- maksimalna mobilizacija kolona iz pozicije kolona koji je prirastao svojim mezenterijem za retroperitoneum i stvorio polja tzv. sekundarnog peritoneuma:
- minimalna manipulacija tumorom, podvez lumena crijeva oralno i aboralno od tumora kako bi se izbjegao transluminalni rasap; ukoliko je tumor infiltrirao serozu potrebno ga je odgovarajućom folijom dodatno izolirati kako ne bi došlo do peritonealnog rasapa;
- visoki podvez navedenih krvnih žila koje opskrbljuju vaskularni teritorij u komu se nalazi tumor, arterija na polazištu, vena na utoku; ranim podvezom se prije mobilizacije crijeva s tumorom sprečava hematogeni rasap;
- centralna limfadenektomija – uz uklanjanje epikoličnih i parakoličnih (I i II etaža), nužno je u svrhu određivanja stadija ukloniti i centralne (III etaža) limfne čvorove koje se nalaze na samim polazištima arterija iz AMS ili aorte, odnosno utoku vena u VMS
- resekcija tumorskog procesa do «u zdravo» - što podrazumijeva najmanje 2 cm aksijalne udaljenosti od makroskopske granice tumora; ova se udaljenost mora nužno povećati kada je tumor slabo diferenciran ili mucinozan i mora iznosti najmanje 5 cm;

- ukupna dužina reseciranog crijeva nije određena blizinom tumora već podjelom vaskularnih teritorija arterija koje opskrbljuju kolon; poštivanje ovih teritorija osigurava dobru vaskularizaciju buduće anastomoze;
- anastomoza mora biti bez ikakove napetosti i vrlo dobro vaskularizirana; tehnika šivanja je danas u pravilu jednoslojna, a može se izvesti klasičnom ručnom tehnikom, ali i mehaničkim šivačima («staplerima») (80).

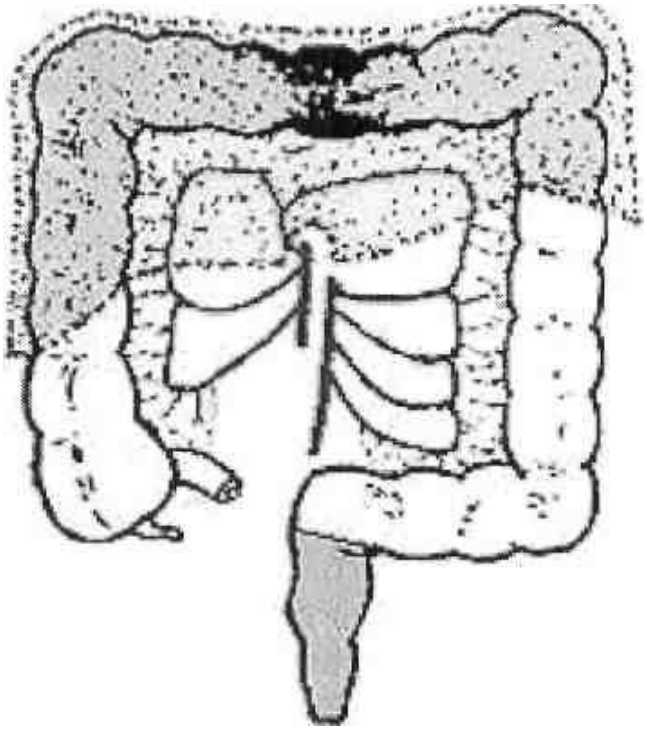
1.7.3. Specifičnosti resekcije kolona ovisno o lokalizaciji

A) Kod tumora desnog kolona (cekum, uzlazni kolon, hepatalna fleksura) podvezana je: a. ileocolica, a. colica dextra neposredno ispod glave gušterače s pripadajućim venama, a istom je procedurom izvedena i centralna limfadenektomija. Kontinuitet se uspostavlja ileotransverzoanastomozom (Sl. 2).



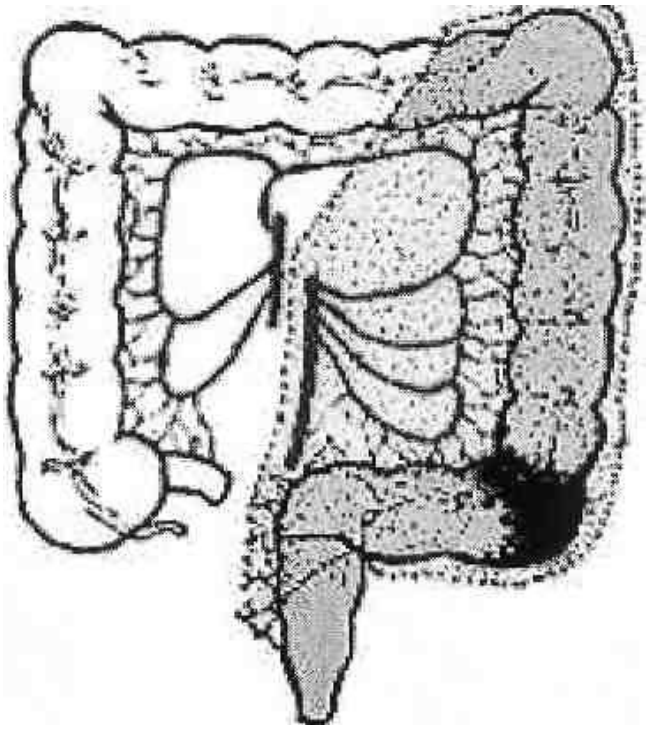
Slika 2. Prikaz opsega resekcije desnog kolona zbog prožetosti zloćudnim tumorom

B) Kod infiltracije transverzalnog kolona visoki podvez srednje količne arterije (a. colica media) je uvjet za resekciju i limfadenektomiju, no poštujući anatomske varijacije te opskrbne arterije mogu biti neophodni i drukčiji tipovi resekcije, kako bi se osigurala dobra vaskularizacija resekcijskog ruba (Sl. 3).



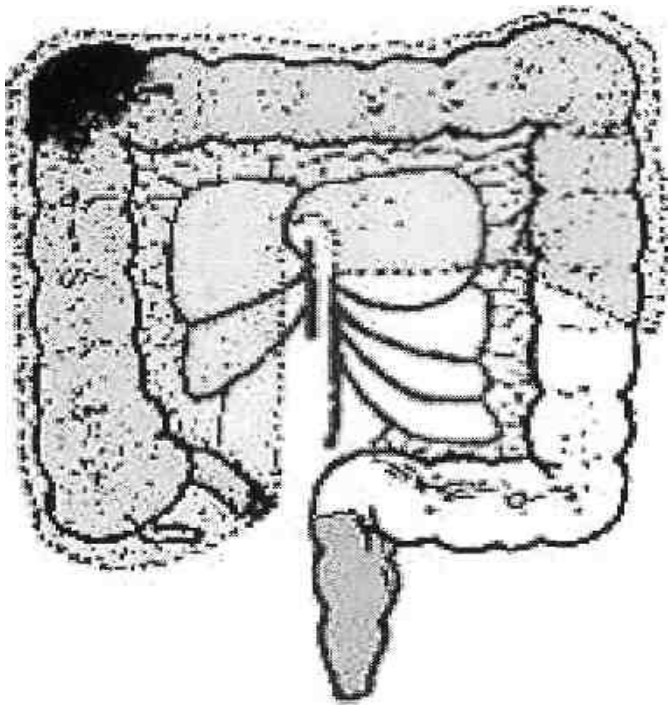
Slika 3. Prikaz opsega resekcije poprečnog kolona zbog prožetosti zloćudnim tumorom

C) Kod tumora lijevog kolona (lijenalna fleksur, silazni kolon, sigmoidni kolon) se nakon odgovarajuće mobilizacije od slezene i dijafragme te omentuma, oslobodi silazni kolon od retroperitoneuma, nakon čega slijedi visoki podvez donje mezenterične arterije na polazištu od aorte te donje mezenterične vene. Pri tomu se uz prezervaciju hipogastičnih živaca provede i centralna limfadenektomija (Sl. 4).

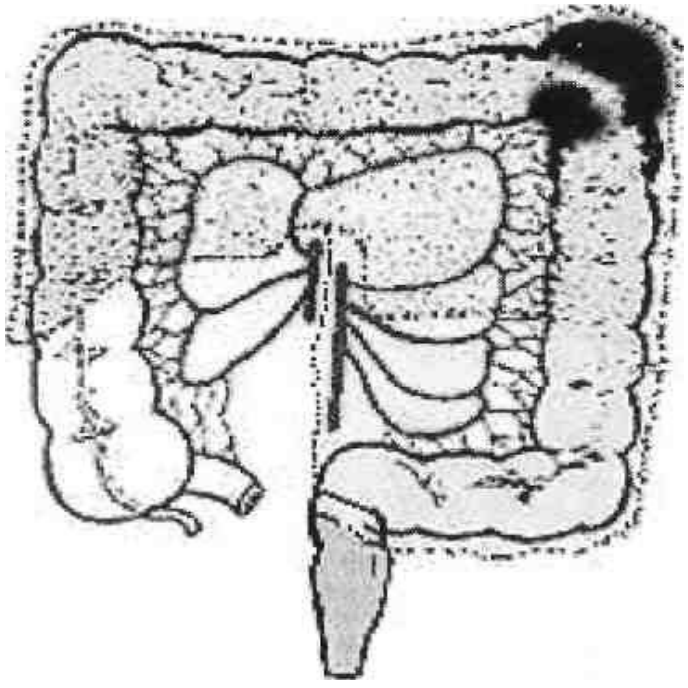


Slika 4. Prikaz opsega resekcije lijevog kolona infiltriranog tumorom

Međutim, ako postoji loša kvaliteta crijevne stjenke (vaskularna ugroženost, produžena opstrukcija i distenzija), nedovoljno kvalitetna krvožilna opskrba predviđenog zdravog crijeva, ili smještaj tumora na granici dvaju vaskularnih teritorija, kirurg se može odlučiti za sigurniju varijantu, a to je proširena (desna ili lijeva) hemikolektomija (Sl. 5 i 6).



Slika 5 . Prikaz proširene desne hemikolektomije



Slika 6. Prikaz opsega proširene resekcije lijevog kolona; resekcija obuhvaća drenažna područja lijevog i poprečnog kolona

1.7.4. Limfadenektomija

U trenutku kada tumor svojom lokalnom progresijom infiltrira mišićni sloj, maligne se stanice mogu mobilizirati te limfnim žilicama metastazirati u limfne čvorove etaže I (epikolični), etaže II (parakolični – uz krvne žile crijevnih vaskularnih arkada) te konačno u centralne limfne čvorove uz polazište AMI i utok VMI. Tumori srednje i distalne trećine mogu metastazirati i lateralno u limfne čvorove zida zdjelice (obturatorni kanal). Tumori distalne trećine rektuma mogu, rijetko, metastazirati i u limfne čvorove inguinalnih regija.

Standardna tehnika limfadektomije ima za svrhu primarno odrediti stadij bolesti, no i ukloniti tumorom zahvaćene limfne čvorove. Za kolorektalnu kirurgiju princip je visoki podvez vaskularnih struktura zaduženih za krvnu opskrbu regije kolona ili rektuma zahvaćene tumorom (80).

Broj limfnih čvorova odstranjenih u bloku s crijevom je mjerilo kvalitete kirurške terapije. Analiza zahvaćenosti limfnih čvorova zahtijeva precizne patoanatomske pretrage radi čestih mikrometastaza koje se standardnim bojanjima ne moraju prikazati, a njihovo prisustvo značajno mijenja indikacije za adjuvantno liječenje, i, u konačnici, određuje prognozu (81, 82).

Nakon centralnih limfnih čvorova sljedećom se razinom smatraju udaljene metastaze, pa tako i retroperitonealni, paraaortalni i parakavalni limfni čvorovi. Prema tome, njihovo se odstranjenje ne smatra terapijom već mu je svrha samo određivanja stadija i danas se rijetko izvodi.

Uz retroperitonealnu limfadenektomiju su vezane i komplikacije u svezi s oštećenjem hipogastričnih živaca koje je potrebno precizno prikazati i sačuvati kako bi se izbjegli poremećaji kontinencije i spolne funkcije.

1.7.5. Elektivna kirugija rektuma

Rektum ima specifičnu anatomiju koja određuje i kirurško liječenje. Prosječna dužina rektuma je oko 18 cm, od čega su distalne dvije trećine (12 cm) do anusa smještene ekstraperitonealno. Rektum je u maloj zdjelici obavijen svojom nježnom fascijom (fascia recti propria) kojom je gotovo odvojen od endopelvične fascije koja prekriva sakralni periost s hipogastričkim živčanim pleksusom prema straga, te lateralnih zidova u kojima se nalaze zdjelične arterije i vene sa svojim ograncima. Nešto laterijalnije i kranijalnije je u kontaktu s ureterom, a prema naprijed s mokraćnim mjehurom, adneksima, te maternicom i rodnicom u žena, a prostatom i sjemenim mjehurićima u muškaraca. Ovi topografski odnosi obvezuju na minucioznu kiruršku tehniku.

Mezenterij rektuma (mezorektum) se nalazi unutar endorektalne fascije, a čine ga regionalne arterije i vene te masno tkivo u komu postoje regionalni limfni čvorovi i neuralni ogranci (83).

Kirurški principi su, kao i za kolon – primarni centralni vaskularni podvez AMI i VMI uz centralnu limfadenektomiju i minimalna manipulacija tumorom. Slijedi anatomski specifična mobilizacija rektuma iz male zdjelice uz precizno čuvanje endorektalne fascije, precizna lateralna disekcija od lateralnih zidova zdjelice te od ventralno položenih urogenitalnih struktura.

Distalna granica (resekcijski rub crijeva) mora biti svega 2 cm od makroskopske granice tumora budući da tumori imaju centripetalnu, a ne longitudinalnu sklonost širenju. Međutim, osobiti naglasak mora biti na totalnoj mezorektalnoj eksciziji (TME). Heald je još 1982. godine dokazao kako se radikalnom TME postotak lokalnih recidiva značajno smanjuje (prema njegovim

rezultatima na svega 2%) (84, 85). Danas je opće prihvaćeno pravilo da je TME sve do rektoanalne granice nužna, za tumore srednje i distalne trećine, dok je za tumore aboralne trećine dopuštena mezorektalna ekscija 5 cm distalno od makroskopske granice tumora.

Oralna resekcijska granica je određena kvalitetom vaskularizacije i u pravilu zahtijeva mobilizaciju lijenalne fleksure te stvaranje anastomoze na razini silaznog kolona koju vaskularno dobro pokrivaju ogranci koji potječu od srednje količne arterije.

S obzirom na potrebnu udaljenost resekcijske linije od tumora, tehnički se može u najvećem broju slučajeva uspostaviti crijevni kontinuitet u slučajevima kada se tumori nalaze u gornjoj i u srednjoj trećini rektuma (86). Anastomoza se može kreirati rukom, no, s obzirom na konfiguraciju zdjelice i relativnu nedostupnost, danas se većina kontinuiteta uspostavlja upotrebom mehaničkih šivača («staplera»). Na taj se način očuva sfinkterni mehanizam.

Ukoliko se radi o tumoru distalne trećine rektuma radikalitet nije moguće ostvariti kontinuitetnom resekcijom, već se izvodi abdominoperinealna ekstirpacija rektuma uz definitivnu kolostomu, dok se perinealno ekscidira anus sa sfinkternim mehanizmom i rana slijepo zatvori.

Limfadenektomija vezana uz karcinom rektuma podrazumijeva TME prema već navedenim principima, centralnu limfadenektomiju, te lateralnu limfadenektomiju uz zdjelične krvne žile.

1.7.6. Indikacije za proširene kirurške zahvate

Biologija tumora podrazumijeva njegov lokalni rast «per continuitatem» koji postupno prelazi granice crijeva, probija serozu (ili adventiciju) i zahvaća susjedne

strukture i organe (T3, T4 stadij). Ovakav nalaz, međutim, nije kontraindikacija za radikalno i potencijalno kurativni operacijski zahvat. Pravilo je da se tumorski proces resecira u bloku s okolnim zahvaćenim organima ili dijelom organa (87). Primjeri za to su splenektomija uz resekciju lijenalne fleksure, resekcija bubrega ukoliko je infiltriran, te čak duodenopankreatektomija kod proširenog tumora desnog kolona.

U maloj zdjelici se, ukoliko je tumor prešao granice mezorektuma, u bloku djelomice ili u cijelosti reseciraju infiltrirani urogenitalni organi, endopelvična fascija sa zahvaćenim krvnim žilama, pa čak kost ukoliko je to potrebno. Te se radikalne resekcije nazivaju egzenteracijama zdjelice (88).

Opravdanost ovakvih velikih zahvata je u činjenici da statistički ovi pacijenti imaju vrlo slične stope učestalosti lokalnih recidiva te 5-godišnje preživljenje (ukoliko je zahvat bio radikalan), kao i pacijenti bez infiltracije okolnih organa (89).

Posebno je potrebno razmotriti liječenje bolesnika u M+ stadiju bolesti. Najčešća su mjesta hematogenog metastaziranja jetra i pluća.

Polovica pacijenata oboljelih od kolorektalnog karcinoma u trenutku dijagnoze primarnog tumora, ima metastaze na jetri, ili će ih imati unutar godinu dana. Njihov broj, raspored i veličina određuju mogućnost kirurškog liječenja. Danas je prihvaćen maksimalno radikalan stav gdje je jedina kontraindikacija za resekciju jetre volumetrijska analiza kojom je volumen predviđene ostatne zdrave jetre procijenjen kao funkcionalno premali.

Kod zdravog (bez znakova promjene, steatoze ili ciroze) parenhima jetre dozvoljeno je do 75% resekcije (svega četvrtinu ostatnog volumena), no kod oštećenog parenhima opseg resekcije smije iznositi samo 50-60% (90). Isti volumetrijski i kvalitativni princip se poštuje i kod opetovanih resekcija već operiranih jetara u slučaju recidiva. Re-resekcija se može učiniti i više puta (91).

Ukupno uzevši, s ovakvim agresivnim kirurškim stavom moguće je trajno izliječiti 15-20% pacijenta s metastazama kolorektalnog karcinoma u jetru.

Posebno je pitanje vremena operacijskog zahvata, odnosno da li ga učiniti u dva akta, tj. metakrono (najprije primarni tumor, a u drugom aktu resekcija jetre), ili sinkrono, u jednom aktu. U kontroliranim uvjetima i ukoliko to opće stanje pacijenta omogućava sinkrone su resekcije moguće i sigurne (92, 93).

Resekcije pluća su moguće i kurabilne ukoliko broj metastaza nije velik i ukoliko je zahvaćeno samo jedno plućno krilo, te, naravno, ukoliko to opće stanje pacijenta omogućuje (94).

1.7.7. Komplikacije kolorektalne kirurgije

Osim nespecifičnog morbiditeta koji je uobičajen za perioperacijski tijek u abdominalnoj kirurgiji (infekcije rane, tromboembolizacijska zbivanja, infarkt miokarda itd) postoje neke komplikacije koje su specifične za ovaj tip kirurškog liječenja:

a) dehiscijencije anastomoze

   Bez obzira na način stvaranja anastomoze (ručno ili mehaničkim šivačima), u određenom postotku spojevi ili anastomoze ne zacijele, već dopuštaju fekalnom sadržaju da iscuri izvan granice crijeva te uzrokuje lokalni ili generalizirani peritonitis ili fistule. Razlog ovoj komplikaciji može biti opće stanje pacijenta (pothranjenost, hipoproteinemija), nekvaliteta anastomoziranog tkiva (slabija prokrvljenost, fragilnost radi dugotrajne distenzije) ili napetost pod kojom je anastomoza učinjena. Ukupno uzevši, smatra se da čak oko 20% anastomoza djelomice dehiscira tvoreći lokalizirani peritonitis, no koji se sanira i anastomoza zacijeli uz konzervativne mjere

(subklinički, uz manje bolove i povišenje tjelesne temperature i leukocitozu, no opće stanje pacijenta nije narušeno). Međutim, 5-6% anastomoza s dehiscijencijom većeg stupnja su razlogom difuznog sterkoralnog peritonitisa, te zahtijevaju hitnu reoperaciju kojom se nakon dekonekcije i lavaže mora oralni segment crijeva izvesti na kožu (anus praeter naturalis). Nakon definitivnog oporavka pacijenta u drugom se zahvatu može uspostaviti kontinuitet (95);

b) lezije hipogastričkog živca i pudendalnog pleksusa

Parasimpatički hipogastrični pleksus je retroperitonealni parni snop koji leži uz aortu od razine duodenuma pa sva do promonturija sakruma. Pri tomu je dobro vidljiv i potrebno ga je sačuvati pri mobilizaciji silaznog kolona i sigme. Problem nastaje pri disekciji mezorektuma u kutu sjemenih mjehurića i prostate, odnosno uz vrat maternice, gdje su niti pudendalnog pleksusa vrlo nježne i teško se prikazuju.

Neuralna lezija koja je česta, osobito u lokalno uznapredovalih tumora, dovodi do poremećaja kontinencije (stolice i urina) različitog stupnja, te još češće do spolne disfunkcije (u muškaraca i u žena) (96, 97).

1.7.8. Kolorektalna kirurgija u hitnim stanjima

Lokalni rast tumora je dugo vrijeme na asimptomatskoj ili subkliničkoj razini. Vrlo često se bolest otkrije kada već dođe do komplikacije (krvarenje, ileus, perforacija).

Pacijenti koji dolaze kirurgu radi nevedenih stanja su u pravilu puno lošijeg općeg stanja te su zahvati riskantniji, opterećeni višom stopom perioperacijskog morbiditeta i mortaliteta.

Ukoliko je stanje pacijenta izrazito teško i postoji veliki rizik od većeg operacijskog zahvata, potrebno je riješiti zastoj na crijevu oralnom diverzijom stvaranjem kutane stome, te pristupiti definitivnom zahvatu kada se pacijent pripremi (98).

Ukoliko to, međutim, opće stanje pacijenta dopušta, i u hitnim stanjima je potrebno poštivati uobičajeni radikalni onkološki kirurški stav: radikalna resekcija i limfadenektomija. Jedini detalj od kojeg se radi sigurnosti pacijenta može odustati je kreiranje primarne crijevne anastomoze. Ukoliko je pacijent ugrožen dugotrajnom crijevnom opstrukcijom ili septičkim zbivanjem radi perforacije, potrebno je nakon resekcije izvesti kolostomu s planiranom naknadnom reanastomozom. Postoje, međutim, mnogi autori koji svojim iskustvom dokazuju i mogućnost primarne anastomoze i u hitnim stanjima (99).

1.7.9. Palijativni kirurški zahvati

Na žalost, postoji neizlječivi, vrlo često i neresektabilni stadiji bolesti. Ukoliko je bolest diseminirana i ne postoji mogućnost za radikalni operacijski zahvat, provode se palijativne operacijske mjere.

Tako je kod subtotalnih crijevnih (češće na rektumu) opstrukcija moguće donekle rekanalizirati crijevo korištenjem elektrokirurških uređaja, lasera ili sl. Također je tehnikom intererventne gastroenterologije moguće uvesti «stent» (100).

Ukoliko postoje udaljene metastaze, kirurg se vrlo često odlučuje za resekciju primarnog tumora (101) budući se značajno smanjuje abdominalna simptomatologija

(bol, opstrukcija, krvarenje), dok se uz adjuvantno liječenje može značajno produžiti život i uz metastaze (npr. na jetri).

Ukoliko se kirurški ne može produžiti život potrebno je otkloniti prijeteće, po život opasne komplikacije (segmentalna resekcija krvarećeg tumora, resekcija i eksteriorizacija perforiranog segmenta crijeva, izvođenje oralnog crijeva na kožu u formi trajne stome).

Razvoj moderne tehnologije te minimalno invazivni principi liječenja u današnjoj medicini nalaze svoju široku primjenu i u terapiji zloćudnih tumora kolona i rektuma. Tako danas postoje mnoga iskustva i čvrsto dokazani rezultati kako je laparoskopska kirurgija tehnički u mogućnosti poštivati sve onkološke principe prihvaćene i za klasičnu kirurgiju (102).

1.8. Adjuvantno liječenje

1.8.1. Osnove kemoterapije karcinoma

Svrha liječenja karcinoma kemoterapeuticima je sprečavanje umnažanja tumorskih stanica, njihovo invadiranje, metastaziranje i konačno ubijanje domaćina (bolesnika). Većina kemoterapeutika najviše djeluje na staničnu proliferaciju. Zbog toga što je stanično umnažanje karakteristika mnogih normalnih kao i tumorskih stanica, mnogi kemoterapeutici djeluju toksično na normalne stanice, većinom na one s velikom brzinom dozrijevanja kao što su stanice koštane srži i sluznica.

Cilj je pronaći lijek koji ima djelovanje na prestanak rasta tumorskih stanica ili njihovo kontroliranje, a minimalan toksični učinak za domaćina.

U većini uspješnih kemoterapijskih protokola, lijekovi su sposobni ne samo zaustaviti nego često i potpuno ukloniti sve tumorske stanice uz zadovoljavajuće

očuvanje koštane srži i drugih ciljnih organa, omogućujući bolesniku normalan život, ili barem normalno funkcioniranje i kvalitetu života.

Postoje 3 oblika kemoterapije:

1. INDUKCIJSKA KEMOTERAPIJA – primarna terapija za pacijente s uznapredovalom bolešću, za koje ne postoji drugi oblik liječenja;
2. ADJUVANTNA KEMOTERAPIJA – sistemska terapija nakon kontrole primarnog tumora metodama kao što su kirurgija i radioterapija;
3. PRIMARNA (neoadjuvantna) kemoterapija – upotreba kemoterapije kao početnog liječenja za pacijente s uznapredovalim lokalnim tumorskim rastom, a sa svrhom da se tumor smanji ("shrinking") ili prevede u niži stadij uznapredovalosti ("downstaging")

Većina danas upotrebljavanih lijekova, s iznimkom imunoterapijskih lijekova i modulatora biološkog odgovora, imaju primarni učinak na ili sintezu ili funkciju makromolekula. To znači da se miješaju u sintezu DNK, RNK ili bjelančevina, ili u njihovo normalno funkcioniranje.

Neke stanice umiru zbog direktnog učinka kemoterapeutika, dok kod drugih kemoterapija može potaknuti diferencijaciju ili apoptozu.

Zbog toga što, kao rezultat primjenjenog liječenja, umre samo dio stanica, u svrhu redukcije broja tumorskih stanica moraju biti upotrijebljene ponavljajuće doze kemoterapije.

U idealnom sistemu, kemoterapija sa svakom slijedećom dozom ubija konstantan broj preostalih tumorskih stanica. Između dviju doza stanice ponovno rastu. Kada je terapija uspješna, ubijanje stanica je uspješnije nego njihov rast.

Tumorske su stanice, za razliku od ostalih tjelesnih stanica, obilježene procesom rasta u kojem je njihova osjetljivost na normalne faktore rasta djelomično ili potpuno izgubljena.

Danas se zna da većina tumorskih stanica ne raste tako brzo kao aktivnije normalne stanice (koštana srž). Iako je brzina rasta većine tumorskih stanica brža od normalnog okolnog tkiva, sama brzina rasta ne može objasniti veću osjetljivost tumorskih stanica na kemoterapiju.

Većina kemoterapeutika se može grupirati prema tome da li je njihovo djelovanje ovisno tome jesu li su stanice aktivne (u staničnom ciklusu), ili je njihova aktivnost veća ako su stanice u specifičnoj fazi staničnog ciklusa.

1. FAZNO-SPECIFIČNI LIJEKOVI su oni koji su najaktivniji protiv tumorskih stanica koje se nalaze u specifičnoj fazi ciklusa (pr. asparaginaza, prednizon, citarabin, metotreksat);
2. LIJEKOVI SPECIFIČNI ZA STANIČNI CIKLUS su oni koji su učinkoviti kada su stanice aktivne u ciklusu, ali nisu ovisne o tome jesu li stanice u specifičnoj fazi ciklusa (pr. alkilirajuće tvari, antitumorski antibiotici);
3. LIJEKOVI NESPECIFICNI ZA STANIČNI CIKLUS su učinkoviti bez obzira na to jesu li su stanice u ciklusu ili miruju.

1.8.2. Stadiji tumorskog rasta

- lag faza: tijekom koje tumor raste sporo;
- log faza: tijekom koje postoji ponavljajuće udvostručenje broja tumorskih stanica;
- faza platoa: kada broj stanica ili veličina tumora ostaju isti.

Kemoterapeutici su najefikasniji tijekom perioda logaritmičkog rasta (osim antimetabolita koji su specifični za S fazu). Kao rezultat toga, kada tumor dosegne plato, učinkovitost mnogih kemoterapeutika je smanjena, jer se samo dio stanica aktivno dijeli. Teoretski, ako se stanična populacija može smanjiti na druge načine kao što su kirurgija ili radioterapija, kemoterapija bi bila znatno učinkovitija zbog većeg udjela preostalih stanica koje bi bile u logaritmičkom rastu.

1.8.3. Kemoterapija karcinoma kolona

Kemoterapija karcinoma debelog crijeva je jedno od najdinamičnijih područja kemoterapije solidnih tumora u posljednjih desetak godina. Ta tvrdnja se odnosi podjednako na primjenu kemoterapije u uznapredovaloj bolesti kao i adjuvantno, što su ujedno dva najčešća indikacijska područja primjene citostatika u liječenju kolorektalnog karcinoma (103).

U liječenju kolorektalnog karcinoma aktivnost je pokazao veći broj citostatika. Najpoznatiji među njima su fluoropirimidini, osobito 5-fluorouracil. I pored njegove primjene tijekom više desetljeća (sintetiziran je 1957. god.) mnoga su pitanja, posebno pitanje efikasnosti i optimalnog načina primjene, još i danas bez konačnog odgovora. Primijenjen pojedinačno u metastatske bolesti karcinoma debelog crijeva dovodi do objektivne remisije bolesti u oko 20% liječenih bolesnika. No, raspon odgovora može se kretati od 10 do 45%, ovisno o primijenjenoj dozi i načinu primjene. Od različitih pokušaja povećanja antitumorskog učinka 5-fluorouracila najuvjerljivije djeluje primjena u dugotrajnim infuzijama. Uz ovaj način primjene može se spomenuti i kronomodulacija, odnosno mijenjanje koncentracije lijeka tijekom dugotrajnih infuzija, ovisno o osjetljivosti organizma na lijek. Zamijećeno je da ljudski organizam tijekom 24 sata mijenja svoju osjetljivost na neke citostatike, pa

tako i na 5-fluorouracil, zbog čega se i doza lijeka prilagođava, kako ne bi došlo do jače izraženih toksičnih učinaka, a istodobno se primijenila maksimalna doza u vremenskim odsječcima kada je osjetljivost zdravih stanica organizma na lijek manja (104).

U velikom istraživanju koju je provela "The North Central Cancer Treatment Group" (NCCTG) dokazano je da 5-FU-levamisol produžuje preživljavanje bez znakova bolesti (eng. "disease-free survival") i opće preživljenje u pacijenata sa stadijem III karcinoma kolona u usporedbi s pacijentima koji nisu bili podvrgnuti kemoterapiji nakon kirurškog liječenja. Sam levamisol nije pokazao takav učinak. Kasnija istraživanja su testirala kombinaciju 5-FU i leukovorina u adjuvantnom liječenju pacijenata s reseciranim karcinomom kolona. Rezultati multiple randomizirane studije koja je uključivala 4000 pacijenata uspoređujući adjuvantnu kemoterapiju s 5–FU + leukovorinom i kirurškim liječenjem ili 5-FU-semistin-vinkristin, pokazali su relativno smanjenje mortaliteta u rasponu između 22% i 33% (105).

Daljnja istraživanja su dokazala da je liječenje trajanja 6-8 mjeseci s 5-FU-leukovorinom jednako učinkovito kao i 12 mjesečno liječenje, te da dodatak interferona povećava toksične učinke bez povećanja učinkovitosti (106).

Isto tako je dokazano da za jednaku stopu preživljenja, 5-FU-levamisol protokol mora trajati 12 mjeseci, dok se protokol s 5-FU, levamisolom i leukovorinom može provoditi samo 6 mjeseci. Ovim istraživanjem je također dokazano da je primjena 5-FU-leukovorina tijekom 7-8 mjeseci najmanje jednako učinkovita kao i primjena 5-FU-levamisola tijekom 12 mjeseci (106).

NSABP C-04 studijom (the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project) je dokazano jednako sveukupno preživljenje (eng. "overall survival") uz 1 godinu liječenja s 5-Fu i visokim dozama leukovorina, u usporedbi sa 1-godišnjim liječenjem

s 5-FU-levamisolom. Dodavanje levamisola 5-FU-u i visokim dozama leukovorina nije poboljšalo preživljenje bez bolesti bolesti i ukupno preživljenje.

Na temelju rezultata svih ovih istraživanja su, na sastanku Američkog društva kliničke onkologije 1997.godine donesene preporuke za postoperativno liječenje pacijenata sa stadijem III karcinoma kolona. Bilo koji od slijedeća 3 protokola pokazuju prednost u preživljenju u odnosu na izostanak kemoterapije nakon operacije.

- NCCTG protokol: 5-FU, levamisol – 1 godinu (105);
- NCCTG protokol: 5-FU, niske doze leukovorina - 6 mjeseci (107);
- NSABP protokol: 5-FU, visoke doze leukovorina - 7-8 mjeseci (4 ciklusa) (106).

Do danas nema podataka koji pokazuju prednost kombinacije od 3 lijeka (5-FU, lekovorina i levamisola) nad bilo kojom prije spomenutom kombinacijom od 2 lijeka. No podaci pokazuju povećani toksični učinak s mjesečnom shemom (Mayo klinika) bez dokazanog poboljšanog terapeutskog učinka u usporedbi s tjednim protokolom (Roswell Park Institute) (108). Analize randomiziranih studija ukazuju da stariji pacijenti (>75 godina) dobivaju isti benefit od adjuvantnog liječenja kao i mlađi pojedinci i ne smiju biti isključeni iz tih tretmana samo radi dobi (109).

Iz skupine fluoropirimidina treba spomenuti kapecitabin, predlijek 5-fluorouracila, koji se apsorbira kao cjelovita, a tek se u tumorskoj stanici uz pomoć timidin fosforilaze oslobađa 5-fluorouracil. Na taj je način toksičnost lijeka znatno smanjena, a antitumorski učinak prelazi 20% objektivnih remisija bolesti. Kapecitabin se sve češće rabi u liječenju uznapredovale bolesti kolorektuma. Dvije studije su pokazale

jednakost učinkovitost liječenja kapacitabinom u usporedbi sa 5-FU-leukovorinom, kod pacijenata sa metastatskim karcinomom kolona (110) .

Irinotekan je inhibitor topoizomeraze-I sa 10% do 20%-nim odgovorom kod pacijenata s metastatskim karcinomom kolona. Poboljšanje odgovora i produženje sveukupnog preživljenja i preživljenja bez znakova bolesti dokazano je također i uz liječenje irinotekanom u kombinaciji sa 5-FU-leukovorinom, a u usporedbi sa samim 5-FU-leukovorinom. No pacijenti pokazuju češće toksične učinke koji se sastoje uglavnom od neutropenije i reverzibilne periferne senzorne neuropatije (111).

Pronalazak ciljane terapije omogućio je daljnju ekspanziju terapijskih mogućnosti za bolesnike oboljele od uznapredovalog, diseminiranog kolorektalnog karcinoma. Konkretno, inhibicija angiogeneze, ključnog koraka u progresiji tumorske bolesti, blokiranjem vaskularnog endotelnog čimbenika rasta (engl. «Vascular Endothelial Growth Factor», VEGF) uz pomoć monoklonskog protutijela nazvanog bevacuzimab dovela je do daljnjeg napretka u preživljenju bolesnika s metastatskim oblikom kolorektalnog karcinoma. Randomizirane studije su pokazale da dodatak bevacuzimaba protokolima baziranim na 5-FU/Leukovorin modelu ili kombinaciji Irinotecan-5FU/LV (IFL) kao terapiji prve linije kod metastatskog kolorektalnog karcinoma, značajno povećava stopu remisije, produljuje vrijeme do progresije tumora i ukupno preživljenje (112-114).

Liječenje pacijenata s rekurentnim ili uznapredovalim karcinomom kolona ovisi o smještaju bolesti. Za pacijente s lokalnom rekurentnom i/ili samo jetrenom i/ili samo plućnom metastatskom bolešću, jedino potencijalno kurativno liječenje je

kirurška resekcija, ako je moguća. Pacijenti s neresektabilnim karcinomom podvrgavaju se sistemskoj kemoterapiji.

Među kemoterapeuticima je irinotekan u kombinaciji sa 5-FU-leukovorinom pokazao napredak u preživljenju pacijenata s uznapredovalom ili metastatskom bolešću, u usporedbi sa samim 5-FU-leukovorinom, s povećanim ali još uvijek kontroliranim toksičnim učincima.

U nedostatku čvrstih komparativnih istraživanja između protokola prve i druge linije, izbor jednog u odnosu na drugi za liječenje prvom linijom, ovisi o čimbenicima kao što su liječnikove i pacijentove preference, komorbiditeti, i uvjerenja, prije nego o dokazanim pokazateljima učinkovitosti.

Prihvaćeni protokoli prve linije su, ili oni zasnovani na irinotekanu (IFL, FOLFIRI, AIO) ili na oksaliplatini (FOLFOX4, FOLFOX6) (115).

Protokoli druge linije ovise o tome koji je protokol prve linije pacijent već primio. Pacijenti koji su bili liječeni protokolima zasnovanim na irinotekanu se liječe FOLFOX kombinacijama. Zbog nedostatka aktivnosti same oksaliplatine, njezino korištenje se preporučuje u kombinaciji s infuzijom 5-FU ovisno o tome da li je pacijent primio infuziju 5-FU-la kao protokol prve linije.

Pacijenti koji su bili liječeni protokolom zasnovanim na FOLFOX-u, kao dijelu protokola prve linije, trebali bi primiti kemoterapiju zasnovanu na irinotekanu za liječenje druge linije. Liječenje sa samim irinotekanom je trenutno prihvatljivo jer ne postoje podaci koji bi govorili u prilog superiornosti kombinacije irinotekana i 5-FU u odnosu na sam irinotekan u pacijenata predhodno liječenih s 5-FU. Međutim uporaba kombinacije irinotekana i infuzije 5-FU bi se trebala razmotriti u pacijenata

koji su primili bolus 5-FU kao dio liječenja prve linije ako uzmemo u obzir trend superiorne aktivnosti trajne infuzije 5-FU u odnosu na bolus (116).

1.8.4. Radioterapija karcinoma kolona

Kombinirana kemoterapija i radioterapija imaju značajnu ulogu u liječenju pacijenata s karcinomom rektuma (ispod peritonealne linije), dok je učinkovitost adjuvantne radioterapije kod karcinoma kolona upitna.

Prema nekim analizama te retrospektivnim studijama pojedinih institucija radioterapija ima ulogu u liječenju određenih visoko rizičnih parametara karcinoma kolona (T4, tumor lociran u imobilnim djelovima, te postresekcijska rezidualna bolest) (117).

Adjuvantna radioterapija nema trenutno standardnu ulogu u liječenju pacijenata s karcinomom kolona nakon kurativne resekcije, mada bi mogla imati ulogu u liječenju pacijenata s rezidualnom bolešću (118).

1.8.5. Adjuvantno liječenje karcinoma rektuma

Pacijenti s II ili III stadijem rektalnog karcinoma su u velikoj opasnosti od lokalnog i sistemskog relapsa. Adjuvantna terapija bi morala riješiti oba problema. U bolesnika s karcinomom rektuma zračenje je važan oblik liječenja, za razliku od karcinoma kolona. Zračenje u aduvantnoj primjeni može biti preoperativno, postoperativno ili kombinirano, dijelom preoperativno, dijelom postoperativno.

Većina istraživanja o preoperativnom i postoperativnom zračenju kao jedinom obliku liječenja su pokazala smanjenje u lokalnom recidiviranju bolesti ali i

nedovoljno jasan učinak na preživljenje; iako su Šveđani, inače zagovornici preoperativnog zračenja, dokazali poboljšanje stope preživljenja primjenom preoperativnog zračenja u odnosu na sam kirirški zahvat (119).

Svrha preoperativnog zračenja je eradikacija mikrometastaza u maloj zdjelici, a katkad i smanjenje stadija bolesti, što može primarno inoperabilnu bolest prevesti u operabilnu. Isto tako preoperativno zračenje može rezultirati poštednijim kirurškim zahvatom. Nedostatak preoperativnog zračenja je rizik da zračenju budu podvrgnute i osobe u kojih ono nije potrebno: bolesnici s tumorom T1-T2 N0, ili bolesnici s metastatskom bolešću.

Dva su istraživanja potvrdila da je florouracil (5-FU) u kombinaciji sa zračenjem vrlo učinkovit, te da se može smatrati standardnim liječenjem. Takvo kombinirano liječenje primjenjeno nakon kirurškog zahvata pokazalo se učinkovitim i u smanjenju lokalnih recidiva u odnosu na primjenu samo zračenja ili samo kemoterapije.

Analiza pacijenata liječenih postoperativnom kemoterapijom i zračenjem pokazala je da su kod tih pacijenata češće kronične disfunkcije crijeva, u odnosu na one kod kojih je primijenjen samo kirurški zahvat (120).

Unaprijeđeno iradijacijsko planiranje i tehnike mogu pomoći u minimaliziranju komplikacija vezanih za liječenje. Te tehnike uključuju upotrebu multiplih zdjeličnih polja, distenziju mokraćnog mjehura, vizualizaciju tankog crijeva primjenom oralnog kontrasta, inkorporaciju trodimenzionalnog ili komparativnog planiranja liječenja.

1.8.6. Radioterapija karcinoma rektuma

U bolesnika s karcinomom rektuma zračenje je vrlo važan oblik liječenja. Posebno treba istaknuti adjuvantnu primjenu zračenja u kombinaciji s kemoterapijom, i zračenje lokalno uznapredovale bolesti, dok ostali oblici primjene zračenja u bolesnika s kolorektalnim karcinomom imaju uglavnom palijativno značenje. Adjuvantna kemoradioterapija primjenjuje se u bolesnika operiranih od karcinoma rektuma Dukesova stadija B i C. Poznato je da se u gotovo 50% bolesnika Dukesova stadija C nakon kirurški radikalne operacije može očekivati
lokalni recidiv bolesti.

Donje dvije trećine rektuma nisu pokrivene serozom, pa je širenje tumora na okolna tkiva češće. Anatomska građa male zdjelice otežava sigurnu eksciziju tumorskih promjena. Iz navedenih razloga od druge polovice sedamdesetih godina provode se brojne randomizirane kliničke studije radi pronalaženja dodatne, postoperativne terapije koja će značajno poboljšati rezultate kirurškog liječenja. U početku su uz zračenje najčešće primjenjivani 5-fluorouracil i derivati nitrozoureje, dok je od osamdesetih godinama standardni oblik adjuvantnog liječenja 5-fluorouracil moduliran leukovorinom. Zračenje u adjuvantnoj primjeni može biti preoperativno, postoperativno ili kombinirano – dijelom preoperativno, a dijelom postoperativno. Postoperativno zračenje i kemoterapija preporučeni su standardni oblik liječenja od 1990. god. Primjenjuju se u većini zemalja, uključujući i SAD.

Preoperativno zračenje osobito zagovaraju skandinavski autori. Katkad se ono primjenjuje i u tijeku operacije, ali je to izuzetno rijetko. Svrha preoperativnog zračenja je eradikacija mikrometastaza u maloj zdjelici, a katkad i smanjenje stadija bolesti, što može primarno inoperabilnu bolest prevesti u operabilnu. Isto tako

preoperativno zračenje može rezultirati poštednijim kirurškim zahvatom, a posebno značenje ima očuvanje sfinktera.

Transrektalni ultrazvuk može pomoći u procjeni potrebe za adjuvantnim liječenjem, a to se prema nekim podacima može postići u čak 90% bolesnika (121).

U svim kliničkim ispitivanjima, uz zračenje se primjenjuje kemoterapija bazirana na 5-fluorouracilu. Najčešće se doza zračenja kreće između 4,5 Gy i 5,0 Gy, a kemoterapija u pravilu uključuje 5-fluorouracil i leukovorin (103).

Potrebno je spomenuti da neki autori primjenjuju zračenje preoperativno i postoperativno do ukupne doze od 60 Gy. Nekoliko randomiziranih kliničkih studija je u toku i njihovi bi rezultati mogli odgovoriti na pitanje je li bolje zračenje primijeniti preoperativno, postoperativno ili dozu zračenja podijeliti u dva dijela, pa jedan dio primijeniti prije, a drugi poslije operacije (NSABP R-03 i CAO/ARO/AIO 94) (122, 123).

Potrebno je napomenuti da kemoterapija i zračenje imaju vrlo dobro poznate toksične nuspojave koje treba dobro poznavati i nastojati da one budu što manje izražene, kako ne bi narušile učinak provedenog liječenja. Nepoželjni sporedni učinci zračenja mogu se znatno umanjiti ako se primjenjuje tehnika zračenja s tri ili četiri polja.

1.8.7. Uznapredovala bolest

Zračenje u terapiji rektalnog karcinoma je u većini slučajeva palijativno, ali moglo bi imati veći utjecaj ako se upotrebljava perioperativno.

Palijacija se može postići u otprilike 10% do 20% pacijenata upotrebom 5-FU. Nekoliko istraživanja je pokazalo prednost u brzini odgovora na liječenje i u liječenju simptoma, ali ne uvijek u preživljenju, kada se leukovorin dodaje 5-FU-u. Irinotekan

(CPT-11) je odobren od "US Food and Drug Administration" za liječenje bolesnika čiji tumori su otporni na 5-FU. Oksaliplatina, sama ili u kombinaciji sa leukovorinom, je u bolesnika refraktornih na 5-FU također pokazala aktivnost (124).

1.8.8. Kombinacija kemoterapeutika

Kombinacije lijekova su češće efikasnije u postizanju odgovora i produživanju života nego što su lijekovi korišteni odvojeno. Razlozi uspješnosti kombinacije kemoterapeutika su:

- uporaba više lijekova s nezavisnim mehanizmom djelovanja ili kombinacije lijekova koje nisu križno rezistentne (kao i uporaba kirurgije ili radioterapije za eliminaciju makroskopskog tumora) teoretski minimalizira vjerojatnost za ponovnim rastom otpornih klonova i povećava vjerojatnost remisije ili izlječenja;
- kombinacija lijeka koji je specifičan za stanični ciklus s fazno-specifičnim lijekovima može ubiti maligne stanice koje se sporo dijele kao i one koje se brzo dijele. Uporaba lijekova nespecifičnih za stanični ciklus može pomoći u prelasku stanica u mnogo aktivnije dijeleće stanje, čime postaju osjetljivije za fazno specifične lijekove;
- kombinacija lijekova se može upotrijebiti za stvaranje sporednih putova u svrhu topljivosti lijekova ili radi afiniteta za specifična tkiva;
- kombinacije u kojima jedan lijek spašava domaćina od toksičnog učinka drugog lijeka.

1.8.9. Otpornost na antineoplastične lijekove

Otpornost tumora na lijek je recipročna selektivnost tog lijeka za taj tumor. Otpornost može biti:

- prirodna: ona u kojoj tumor već na početku ne odgovara na liječenje; i
- stečena: nakon početnog pozitivnog odgovora na lijek dolazi do pojave otpornosti.

Načini izbjegavanja otpornosti:

- reduciranje tumorske mase kirurški ili radioterapijom;
- upotreba kombinacije kemoterapeutika kako bi se uključili lijekovi koji bi utjecali na stanice u mirovanju (s mnogim stanicama u G0 fazi);
- takav izbor lijekova da se spriječi promjena faze ili da se sinkronizira populacija stanica i poveća stupanj uništenja.

2. HIPOTEZA

Novije patohistološke analize dokazuju postojanje i mikroskopskih depozita tumorskih stanica u pararektalnom (mezorektalnom) te parakoličnom tkivu izvan limfnih čvorova, a koje su nazvane ekstranodalni tumorski depoziti.

Hipoteze ovog istraživanja su:

1. pojavnost ekstranodalnih tumorskih depozita je učestalija u pacijenata oboljelih od mucinoznog adenokarcinoma kolona i rektuma nego u pacijenata s nemucinoznim adenokarcinomom;
2. pacijenti oboljeli od mucinoznog adenokarcinoma kolona i rektuma s ekstranodalnim depozitima imaju lošiju prognozu (veća učestalost pojave lokalnih recidiva i udaljenih metastaza te kraće sveukupno preživljenje) nego pacijenti oboljeli od mucinoznog adenokarcinoma bez ekstranodalnih tumorskih depozita;
3. pojavnost ekstranodalnih tumorskih depozita je učestalija u pacijenata oboljelih od neegzofitičnog adenokarcinoma kolona i rektuma u usporedbi s egzofitičnim oblikom adenokarcinoma;
4. pojavnost ekstranodalnih tumorskih depozita je učestalija u pacijenata s histološki verificiranom perivaskularnom i perineuralnom infiltracijom tumorskim stanicama;
5. stupanj diferencijacije adenokarcinoma kolona i rektuma (dobro, srednje, slabo diferenciran) ima utjecaja na pojavnost ekstranodalnih tumorskih depozita.

Stoga su ciljevi ovog rada:

3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

a) Ispitati prognostičku vrijednost mikroskopskih ekstranodalnih depozita pronađenih u originalnim kao i eventualno dodatno pregledanim patohistološkim preparatima te njihov utjecaj na stopu lokalnih recidiva, udaljenih metastaza te preživljenje bolesnika s mucinoznim adenokarcinomom debelog crijeva

b) Ispitati utjecaj nezavisnih kliničkih (dob, spol, lokalizacija tumora) i patomorfoloških varijabli (oblik rasta tumora, stupanj diferencijacije, prisutnost perineuralne i vaskularne infiltracije) kolorektalnog adenokarcinoma na preživljenje.

c) Ispitati utjecaj broja izoliranih i pregledanih limfnih čvorova na preživljenje i stopu recidiva u pacijenata s izraženom mucinoznom strukturom tumora. Cilj je također utvrditi korelaciju između incidencije ekstranodalnih tumorskih depozita i broja infiltriranih («pozitivnih») limfnih čvorova (N stadij).

4. ISPITANICI, METODE I PLAN RADA

4.1. Ispitanici

Retrospektivno su analizirani bolesnici kod kojih je učinjen radikalni kirurški zahvat zbog kolorektalnog karcinoma u Kirurškoj klinici Kliničke bolnice «Sestre milosrdnice» u razdoblju od 01.01.1997. godine do 31.12.2004. godine.

Tijekom ovog 8-godišnjeg perioda prikupljeni su gore navedeni podaci za 962 bolesnika kojima je učinjena potencijalno kurativna resekcija. Podaci su unošeni u posebno dizajniranu elektronsku bazu podataka, te su nadopunjeni podacima o smrtnosti iz Registra za rak Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo.

Iz analize su potom izostavljeni bolesnici s

- nepotpunim podacima o postojanju sinkronih primarnih kolorektalnih karcinoma ili sinkronih primarnih ili sekundarnih malignoma nekog drugog organa (n=70),
- patohistološki dokazanim karcinomom "in situ" (n=52),
- učinjenim neradikalnim kirurškim zahvatom (infiltracijom resekcijskih rubova) (n=34),
- patohistološki dokazanim malignim tumorom kolorektuma koji nije adenokarcinom (n=20),
- preoperativno provedena kemoterapija ili radioterapija radi pokušaja prevođenja stadija uznapredovalosti bolesti u niži (engl. "downstaging") (n=30),
- nepotpuno unešenim podacima u bazu podataka (n=464); razlog ovomu je nedosljednos i nepreciznost od strane kirurga.

Preostala 292 bolesnika uključena su u ovo istraživanje.

4.2. Metode

Pri sakupljanju podataka korištena je slijedeća dostupna dokumentacija:

BOLNIČKA DOKUMENTACIJA

1. povijesti bolesti
2. operacijski nalazi,
3. patohistološki nalazi,
4. operacijski protokoli,
5. anesteziološke liste,
6. temperaturne liste bolesnika,
7. ambulantni protokoli kontrolnih pregleda.

OSTALA DOKUMENTACIJA

1. podaci o preživljenju na temelju obaveznih prijava o liječenju onkoloških bolesnika i podataka o bolesnicima umrlim od zloćudnih bolesti iz registra za rak pri Hrvatskom zavodu za javno zdravstvo,
2. epidemiološki podaci Zavoda za javno zdravstvo o oboljelim i umrlima od malignih bolesti.

Parametri uzeti za analizu u istraživanju iz gore navedene dokumentacije su:
Od kliničkih varijabli analizirane su:

1. dob
2. spol
3. smještaj tumora kolona (kolon ili rektum)
4. datum smrti ukoliko je bolesnik preminuo, odnosno datum zadnjeg cenzusa.

Od patomorfoloških varijabli analizirali smo:

1. rast tumora (egzofitični/neegzofitični)
2. stupanj diferencijacije stanica (dobro, srednje, slabo diferencirani)
3. prisutnost perivaskularne/perineuralne infiltracije
4. mucinoznu ili nemucinoznu strukturu tumora

5. postojanje ekstranodalnih tumorskih depozita
6. broj izoliranih, pregledanih i pozitivnih limfnih čvorova (N stadij)
7. stupanj proširenosti kolorektalnog karcinoma služeći se TNM klasifikacijom iz 2002. godine i Dukes-ovom klasifikacijom

4.3. Statistička obrada

Rezultati su prikazani tablično i grafički. U statističkoj obradi rezultata dobivenih u ovom istraživanju korištene su prikladne metode deskriptivne statistike (medijan, raspon, najveća i najmanja vrijednost) te neparametrijske metode za usporedbu neovisnih i ovisnih uzoraka (Kruskal-Wallis i Mann-Whitney test, te Wilcoxonov test), potom X^2 test za analizu frekvencija i tablica kontingencije i logistička regresijska analiza.

Preživljenje ispitanika je prikazano Kaplan-Mayerovim krivuljama, a utjecaj pojedinih čimbenika na preživljenje utvrđen primjenom Coxove regresijske analize.

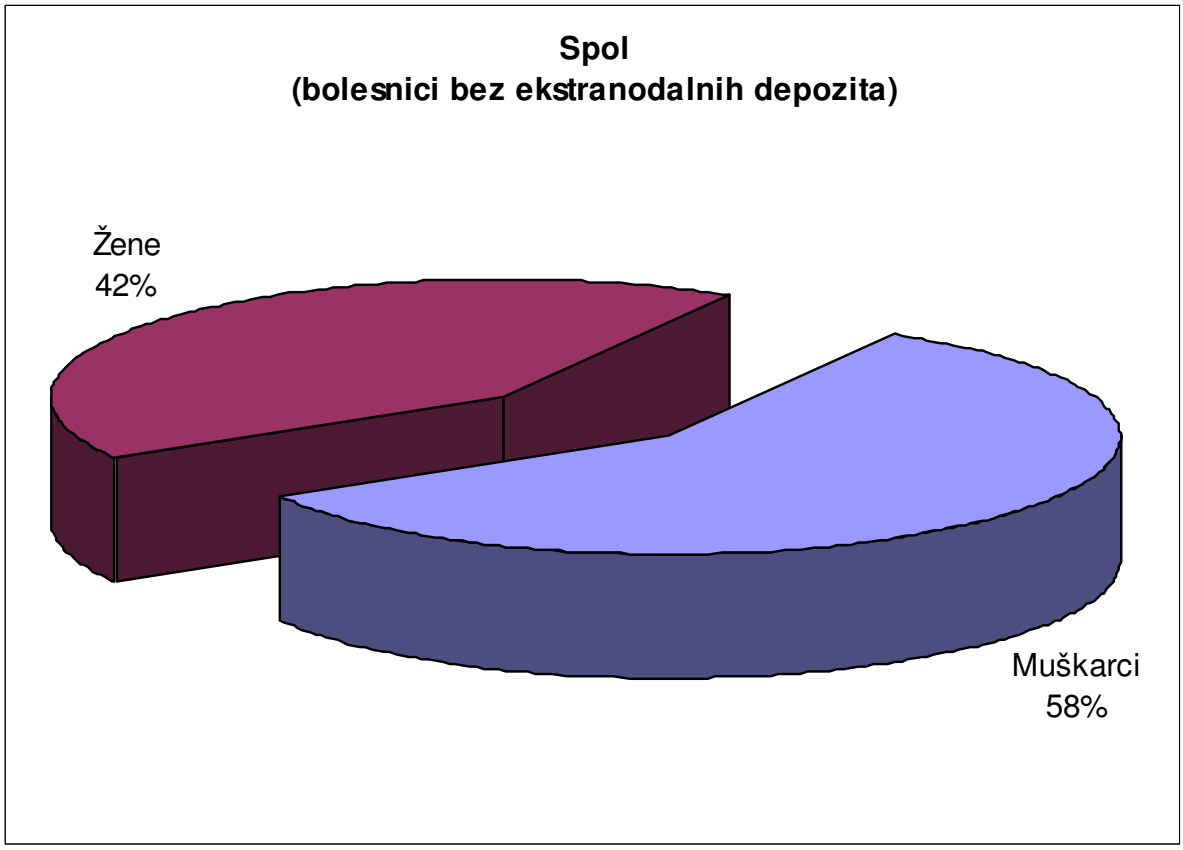
Vrijednosti $P<0,05$ smatrane su statistički značajnima.

.

5. REZULTATI

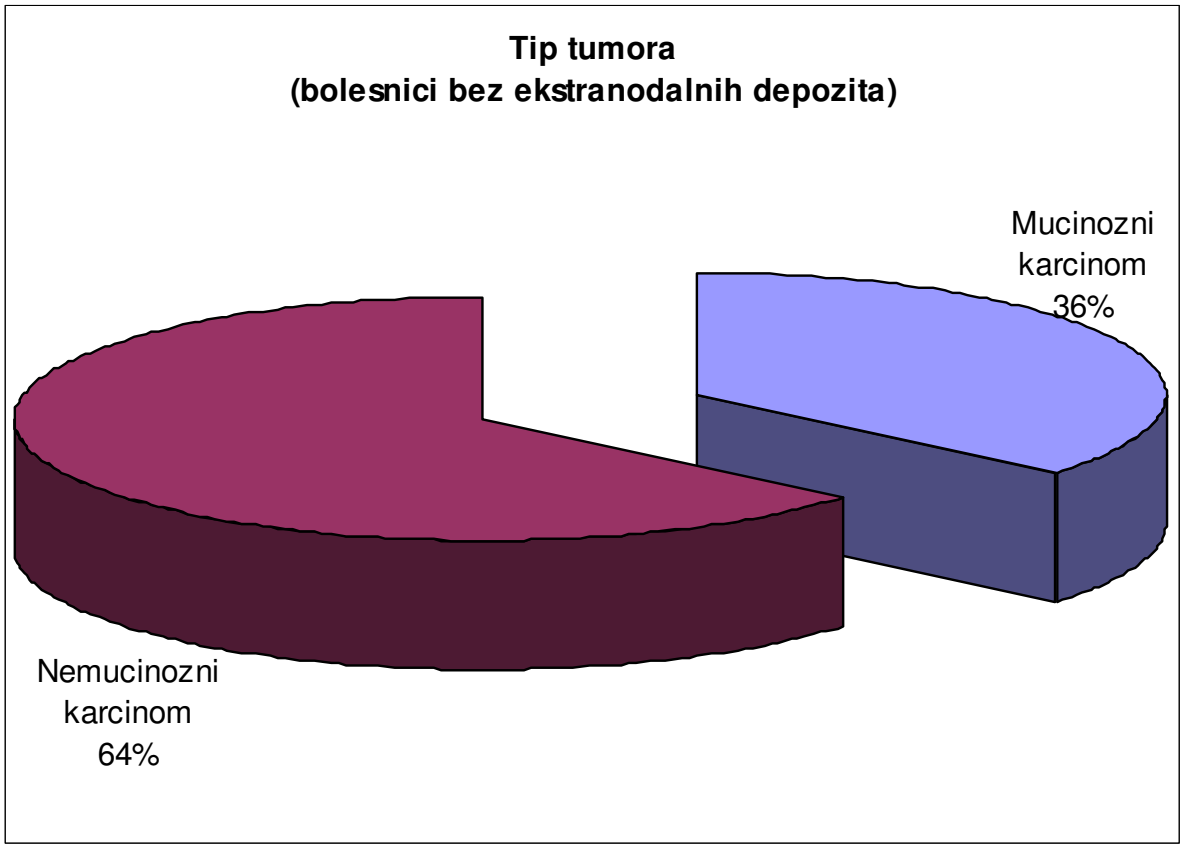
5.1. Bolesnici s kolorektalnim karcinomom bez ekstranodalnih depozita

U analiziranom uzorku bolesnika s kolorektalnim karcinomom, 210 bolesnika je bilo bez dokazanih ekstranodalnih depozita. Od toga su 122 bolesnika bili muškarci, a 88 žene (slika. 7).



Slika 7. Prikaz raspodjele bolesnika s kolorektalnim karcinomom bez dokazanih ekstranodalnih depozita po spolu

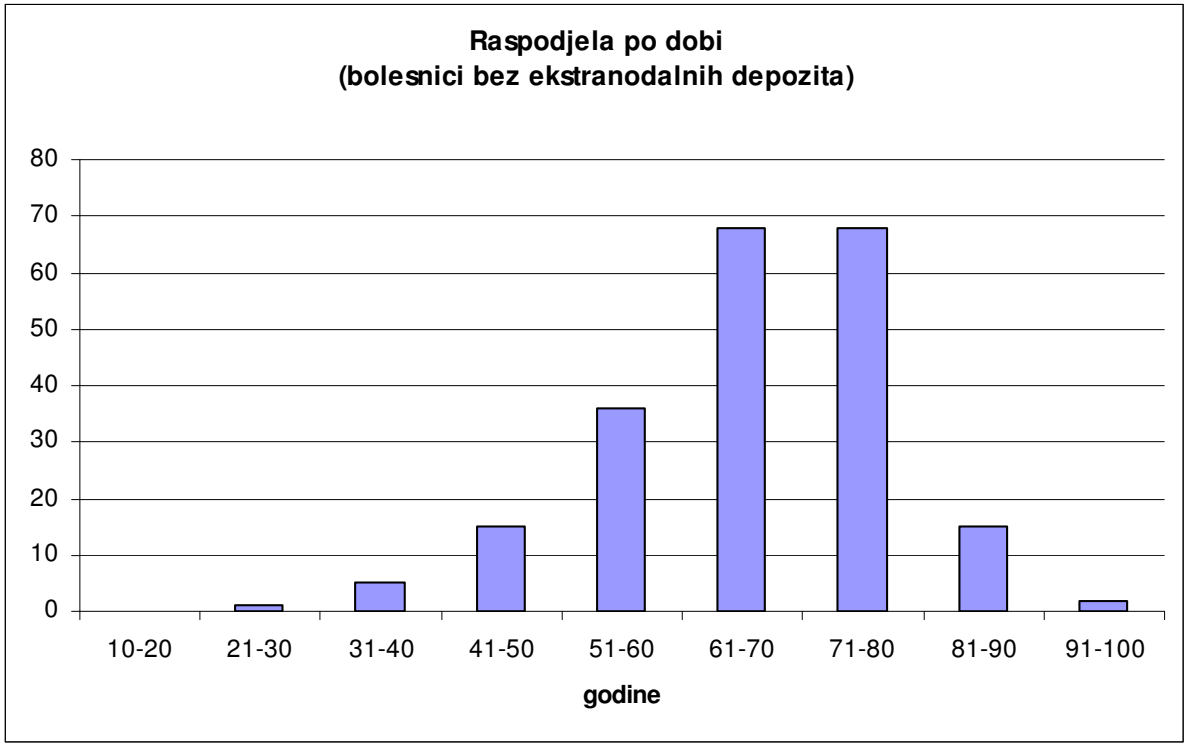
Mucinozni tip kolorektalnog karcinoma je nađen u 76 bolesnika bez ekstranodalnih depozita a nemucinozni tip u 134 bolesnika (slika 8).



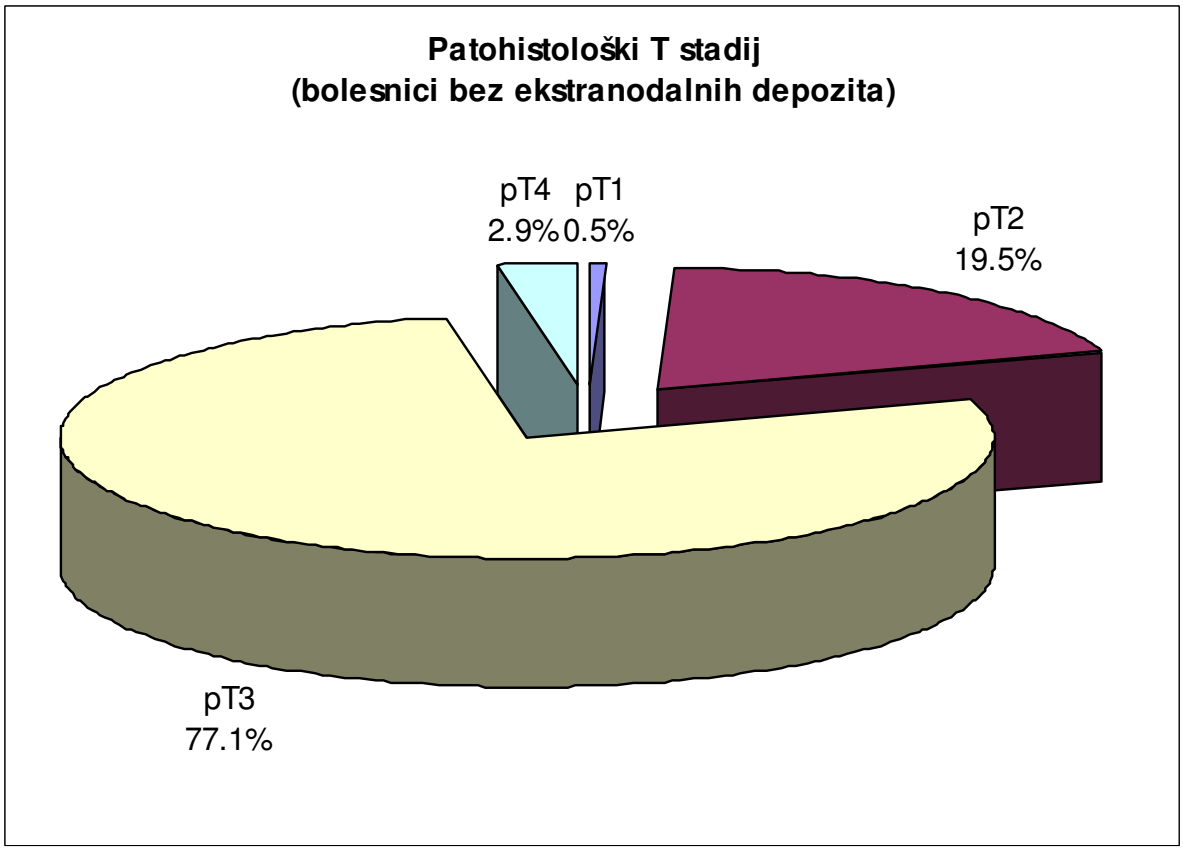
Slika 8. Prikaz raspodjele bolesnika s kolorektalnim karcinomom bez dokazanih ekstranodalnih depozita prema mucinoznoj komponenti tumora

Medijan dobi bolesnika s kolorektalnim karcinomom bez ekstranodalnih depozita bio je 68 godina, s rasponom od 22-93 godine (slika 9).

Među bolesnicima bez ekstranodalnih depozita, jedan bolesnik je imao primarni tumor stadija T1, 41 bolesnik je bio stadija T2, 162 bolesnika imala su stadij T3 primarnog tumora, a kod 6 bolesnika je histološkim pregledom utvrđeno tumorsko infiltriranje susjednih organa, tj. T4 stadij primarnog tumora (slika 10).

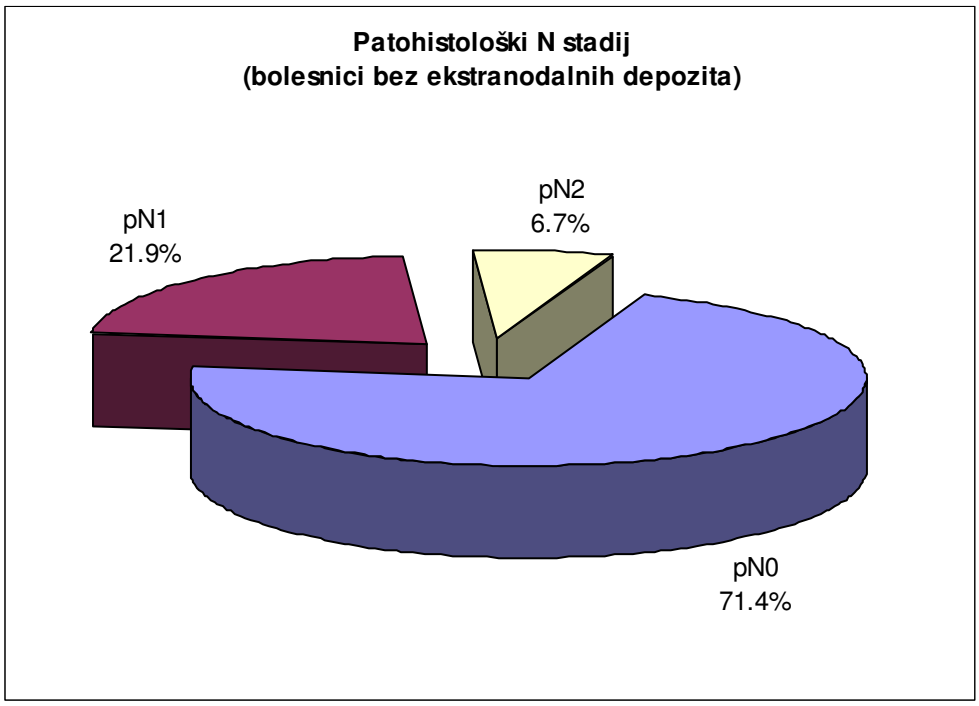


Slika 9. Raspodjela bolesnika bez ekstranodalnih depozita prema dobi



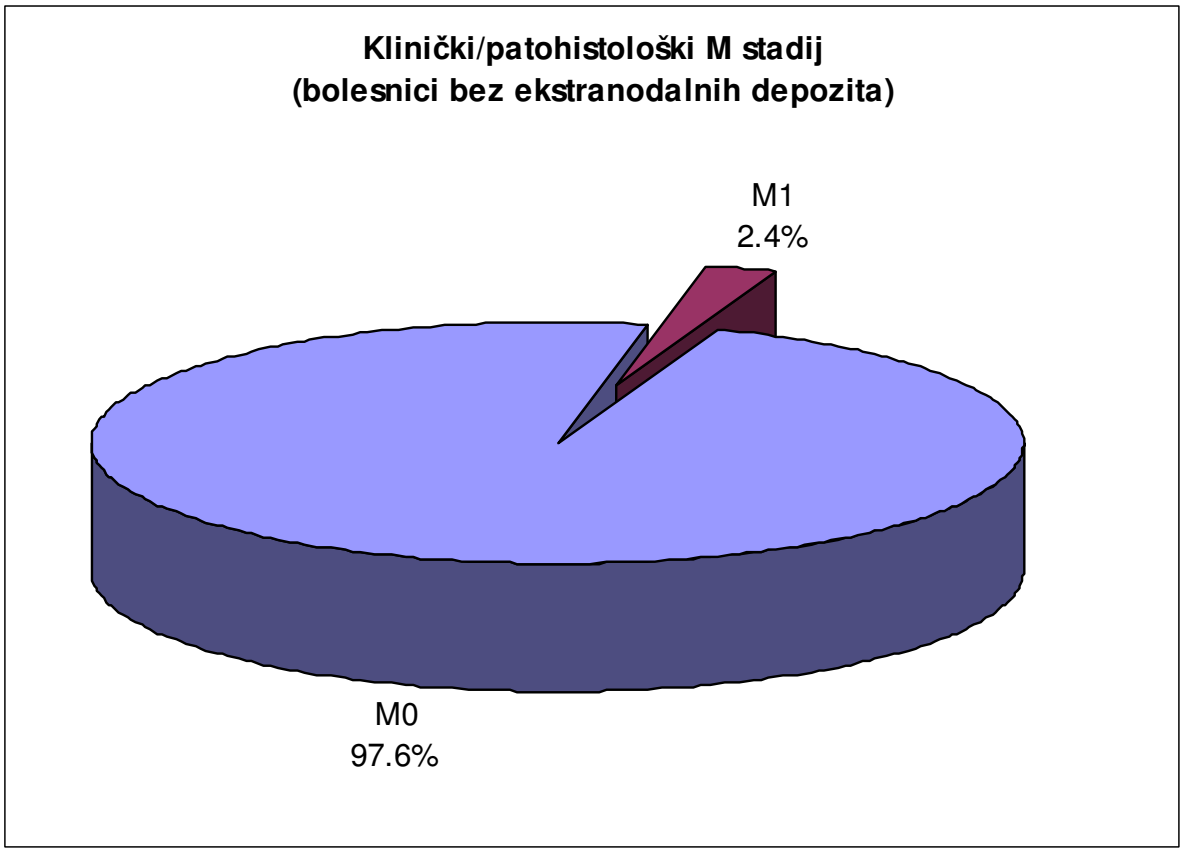
Slika 10. Raspodjela lokalnog stupnja uznapredovalosti primarnog tumora (T stadij) kod bolesnika bez ekstranodalnih depozita

Većina bolesnika bez ekstranodalnih depozita nije imala metastaze u regionalnim limfnim čvorovima (150 bolesnika), dok je 60 bolesnika imalo metastaze u regionalnim čvorovima, od čega je 46 bolesnika bilo stadija N1 (1-3 limfna čvora s metastazama) i 14 bolesnika u stadiju N2 (više od 3 limfna čvora s metastazama) (slika 11).



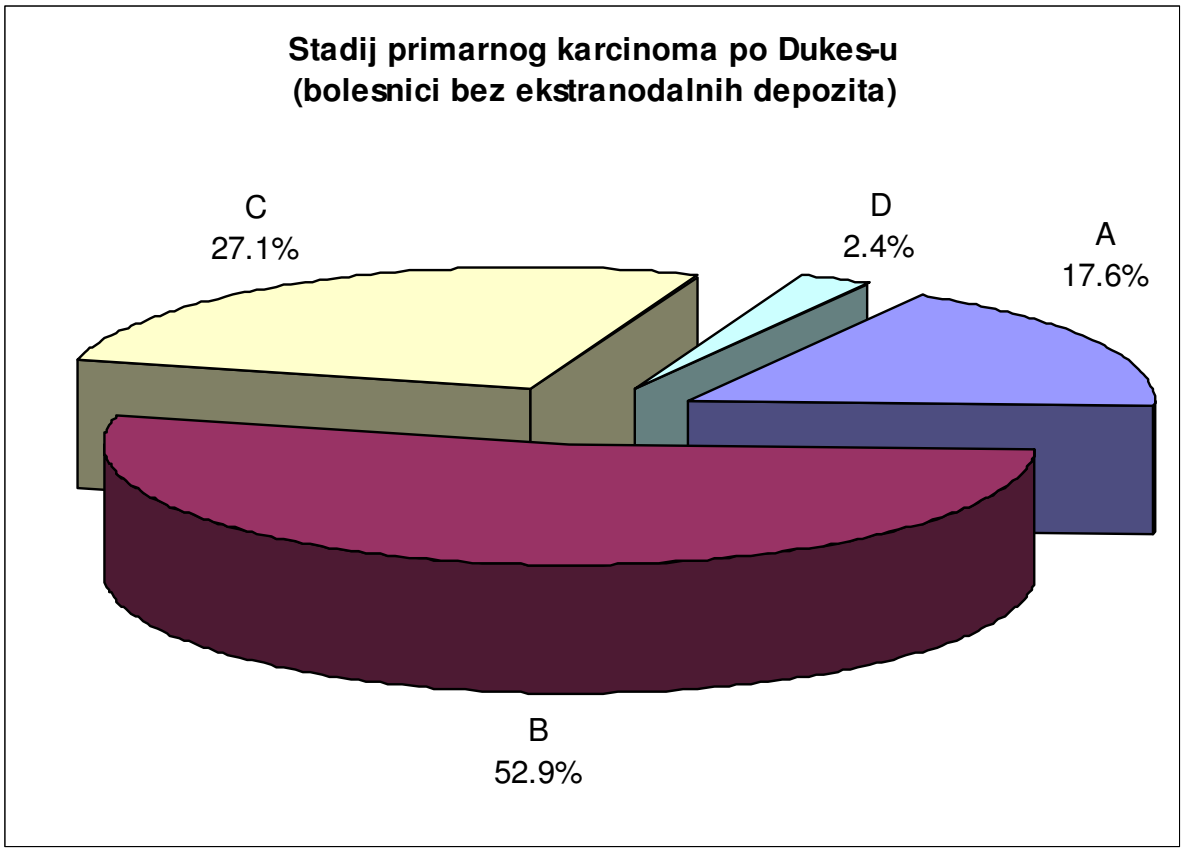
Slika 11. Raspodjela regionalnog stupnja uznapredovalosti primarnog tumora (N stadij) kod bolesnika bez ekstranodalnih depozita

Tijekom preoperacijske obrade i intraoperacijski, udaljene metastaze nađene su kod 5 bolesnika bez ekstranodalnih depozita, dok je preostalih 205 bolesnika bilo bez udaljenih metastaza u vrijeme postavljanja dijagnoze odnosno operacije primarnog tumora (slika 12).



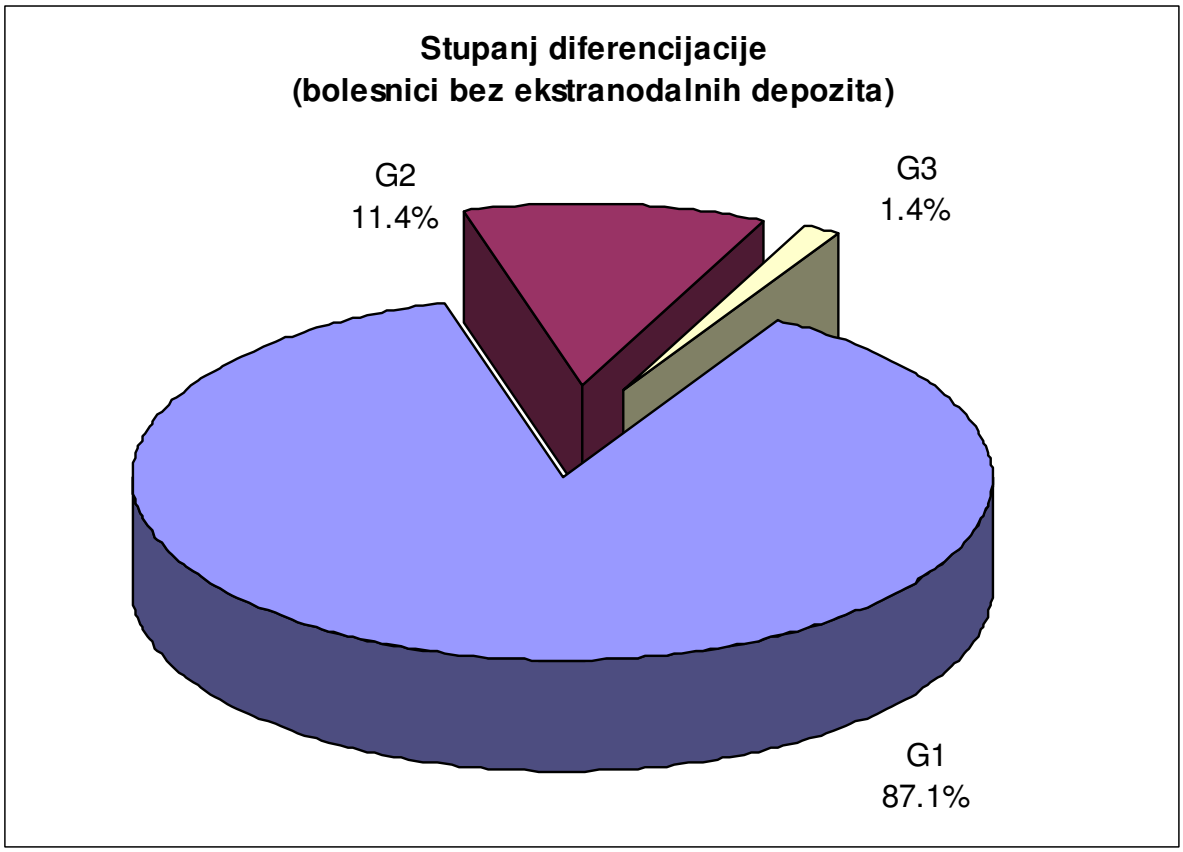
Slika 12. Raspodjela stupnja uznapredovalosti tumora (M stadij) kod bolesnika bez ekstranodalnih depozita

Kod bolesnika bez ekstranodalnih depozita, čak 37 bolesnika bilo je u stadiju Dukes A (tumor ograničen na stijenku crijeva). Kod najviše bolesnika u ovoj grupi, njih 111, primarni tumor je u cijelosti prožimao stijenku crijeva (Dukes B), a 57 bolesnika je imalo metastaze u limfnim čvorovima (Dukes C). Konačno, kod 5 bolesnika nađene su udaljene metastaze u jetri (Dukes D) (slika 13).



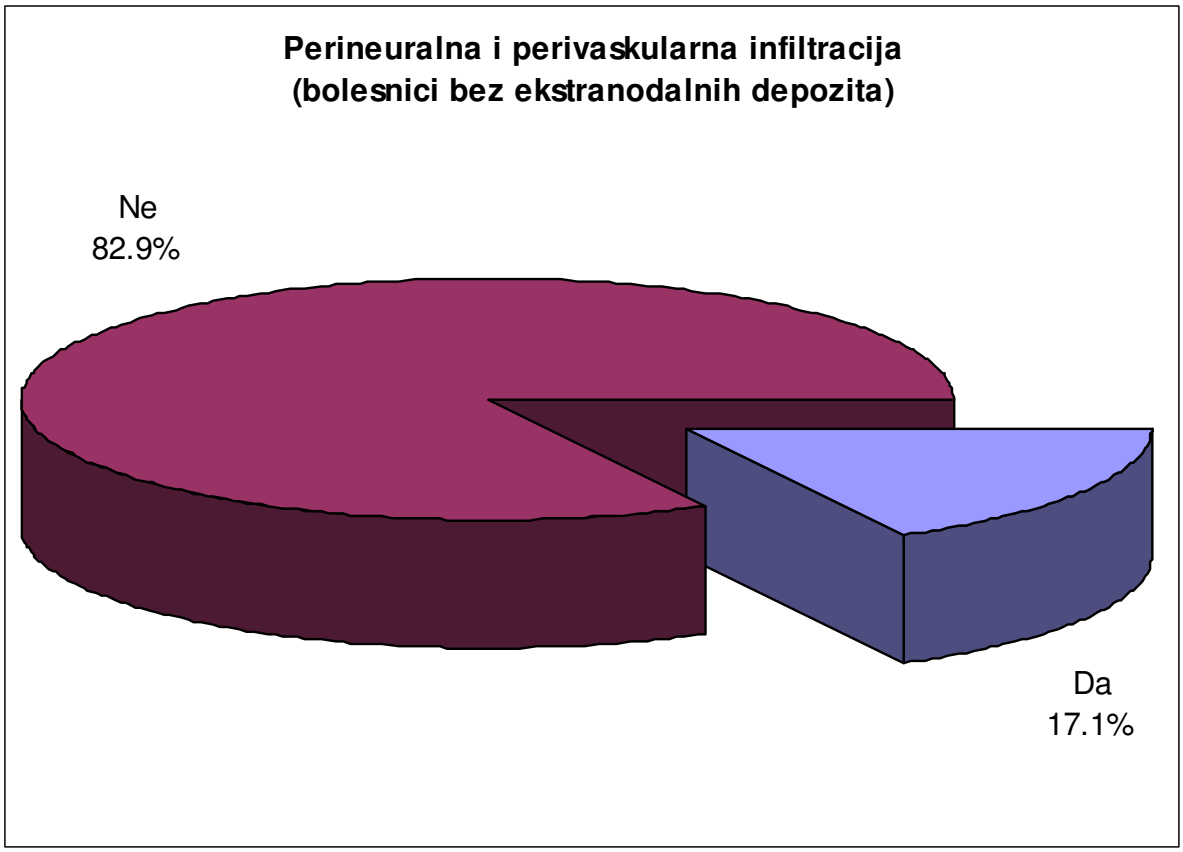
Slika 13. Raspodjela stupnja uznapredovalosti tumora po Dukesu kod bolesnika bez ekstranodalnih depozita

Najveći broj bolesnika bez ekstranodalnih depozita imalo je dobro diferencirani (G1) primarni tumor debelog crijeva (183 bolesnika). Srednje diferencirani tumor (G2) nađen je kod 24 bolesnika bez ekstranodalnih depozita, a slabo diferencirani tumor (G3) kod samo 3 bolesnika (slika 14).



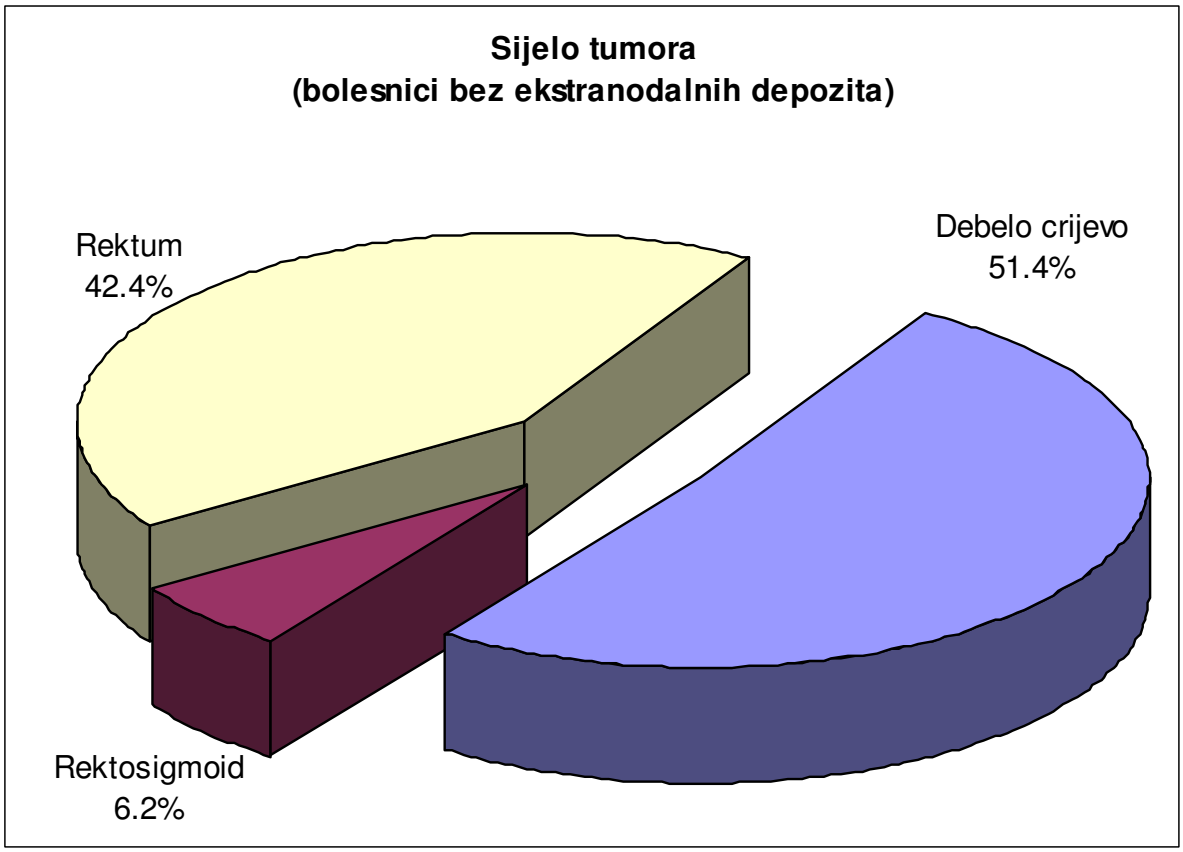
Slika 14. Raspodjela stupnja diferencijacije tumora (G stadij) kod bolesnika bez ekstranodalnih depozita

Perineuralna invazija nađena je histološki kod 36 bolesnika bez ekstranodalnih depozita, a kod preostalih 174 bolesnika nisu nađeni histološki znaci perineuralne i vaskularne invazije (slika 15).



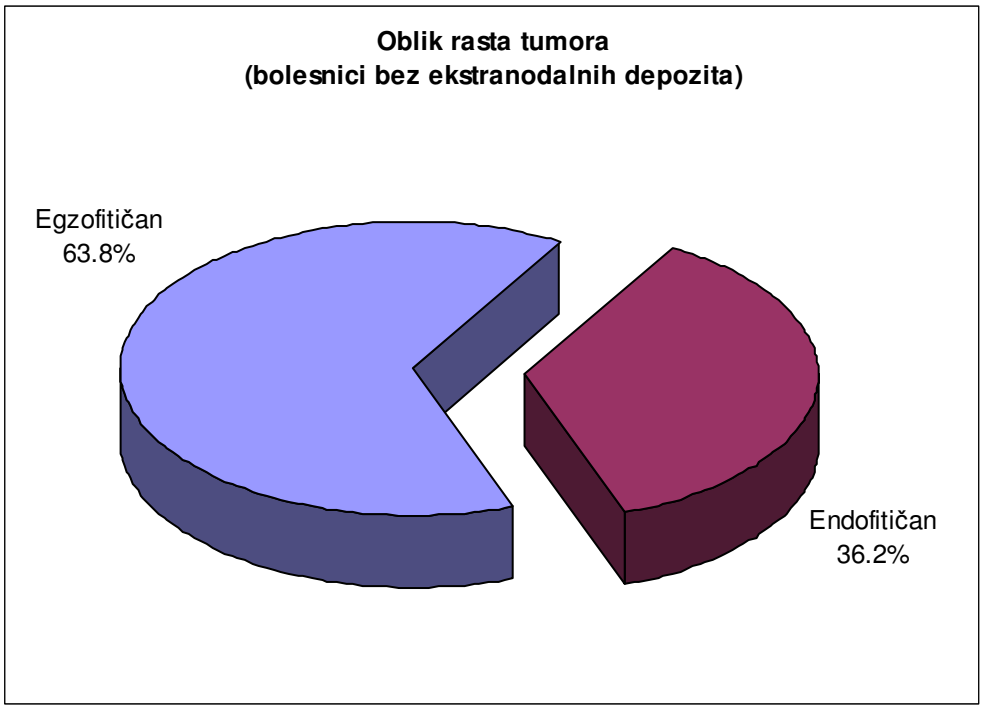
Slika 15. Učestalost perineuralne i perivaskularne invazije kod bolesnika bez ekstranodalnih depozita

Približno svaki drugi bolesnik s kolorektalnim karcinomom bez ekstranodalnih depozita je imao primarni tumor smješten u kolonu (108 bolesnika), dok je tumor rektuma nađen u 89 bolesnika a tumor rektosigmoidnog prijelaza kod 13 bolesnika (slika 16).



Slika 16. Raspodjela lokalizacije primarnog tumora kod bolesnika bez ekstranodalnih depozita

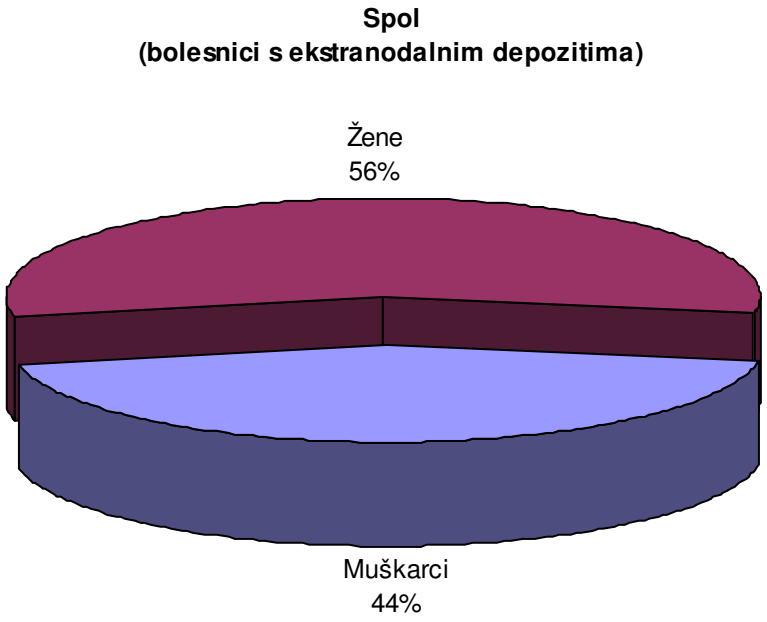
Kod bolesnika bez ekstranodalnih depozita, 134 bolesnika imala su primarni tumor koji je pokazivao makroskopski egzofitičan rast, a kod preostalih 76 bolesnika primarni tumor je pokazivao makroskopski endofitičan rast (slika 17).



Slika 17. Raspodjela makroskopskog oblika rasta tumora kod bolesnika bez ekstranodalnih depozita

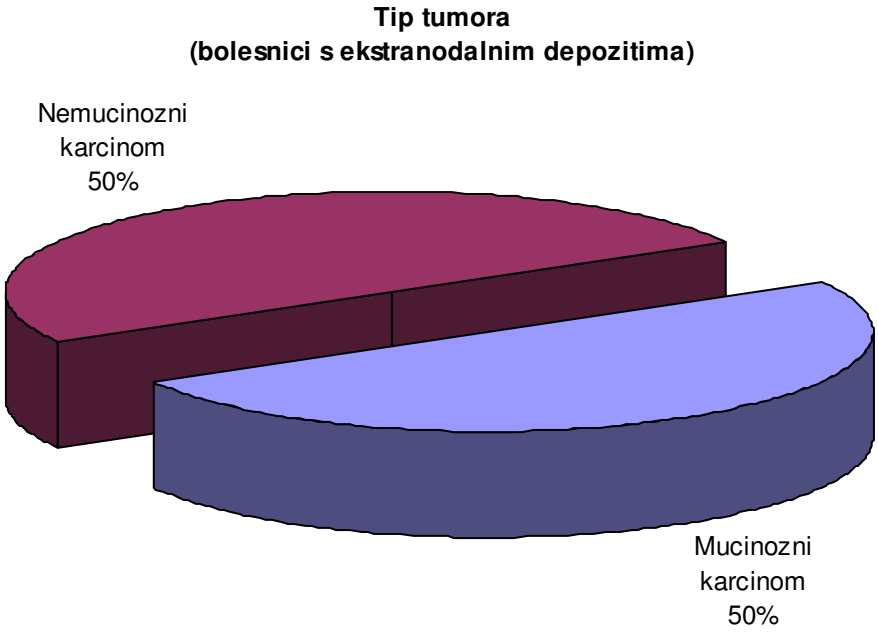
5.2. Bolesnici s kolorektalnim karcinomom s ekstranodalnim depozitima

U analiziranom uzorku bolesnika s kolorektalnim karcinomom, 82 bolesnika imala su mikroskopski dokazane ekstranodalne depozite. Od ovog broja, 36 bolesnika su bili muškarci, a 46 žene (slika 18).



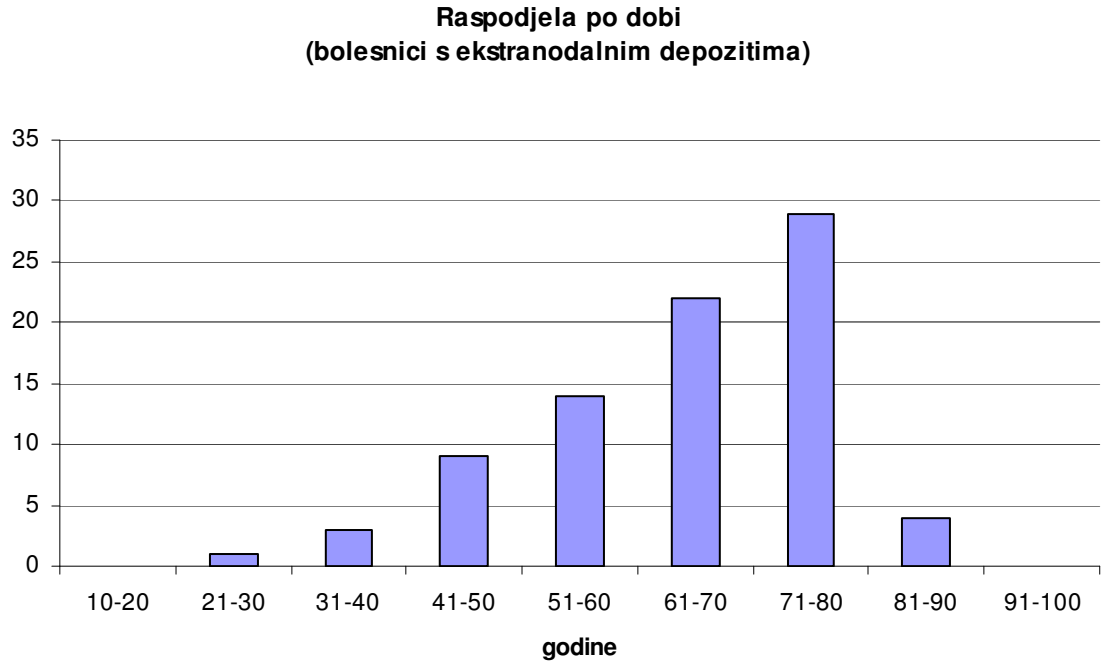
Slika 18. Prikaz raspodjele bolesnika s kolorektalnim karcinomom s ekstranodalnim depozitima po spolu

Mucinozni tip kolorektalnog karcinoma neđen je kod 41 bolesnika s ekstranodalnim depozitima, a nemucinozni tip također kod 41 bolesnika (slika 19).



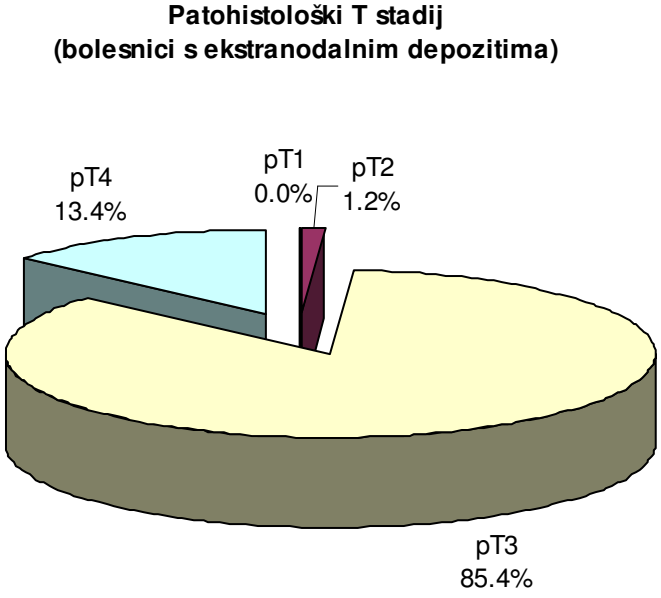
Slika 19. Prikaz raspodjele bolesnika s kolorektalnim karcinomom s ekstranodalnim depozitima prema mucinoznoj komponenti tumora

Medijan dobi bolesnika s kolorektalnim karcinomom s ekstranodalnim depozitima bio je 67 godina, s rasponom od 23-88 godine (slika 20).



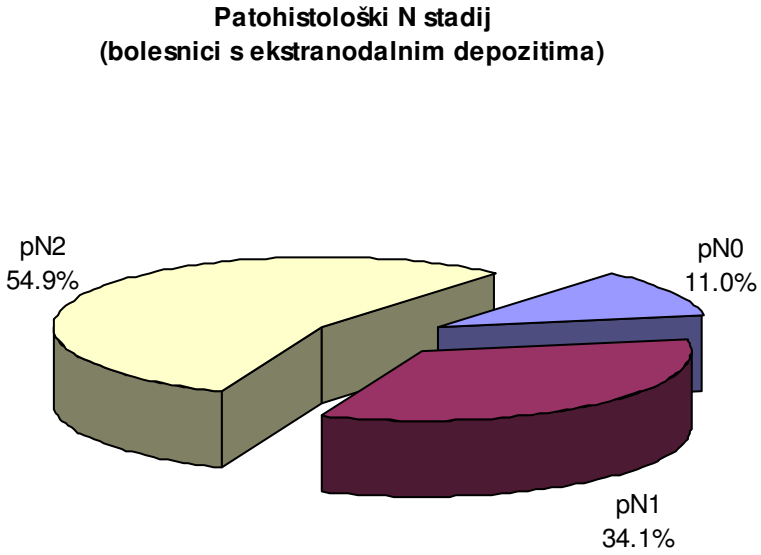
Slika 20. Raspodjela bolesnika s ekstranodalnim depozitima prema dobi

Među bolesnicima s ekstranodalnim depozitima nije bilo niti jednog bolesnika kod kojeg je stadij primarnog tumora bio T1; 1 bolesnik je bio stadija T2, 70 bolesnika imala su stadij T3 primarnog tumora a kod čak 11 bolesnika zabilježeno je histološkim pregledom tumorsko infiltriranje susjednih organa, tj. T4 stadij primarnog tumora (slika 21).



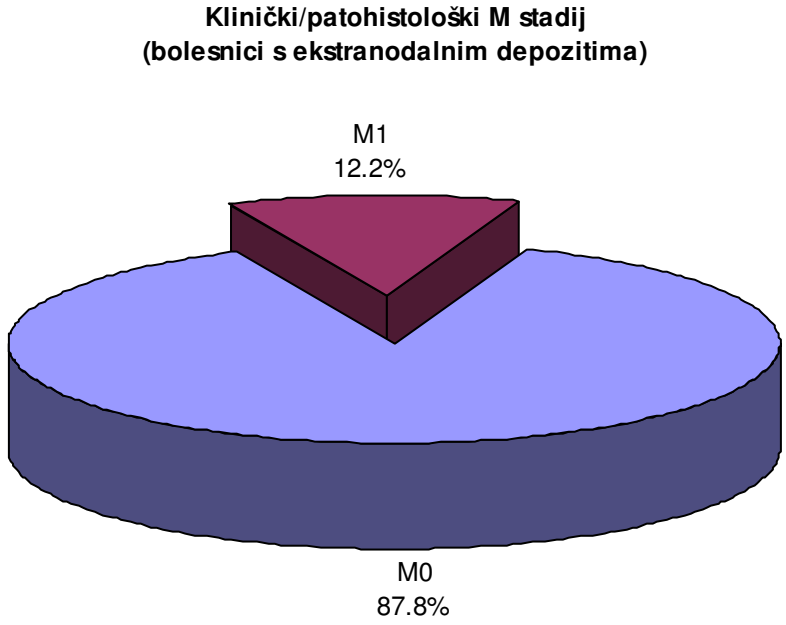
Slika 21. Raspodjela lokalnog stupnja uznapredovalosti primarnog tumora (T stadij) kod bolesnika s ekstranodalnim depozitima.

Manjina bolesnika s ekstranodalnim depozitima nisu imali metastaze u regionalnim limfnim čvorovima (samo 9 bolesnika), dok su 73 bolesnika imali metastaze u regionalnim čvorovima, od čega je 28 bolesnika bilo stadija N1, a 45 bolesnika u stadiju N2 (slika 22).



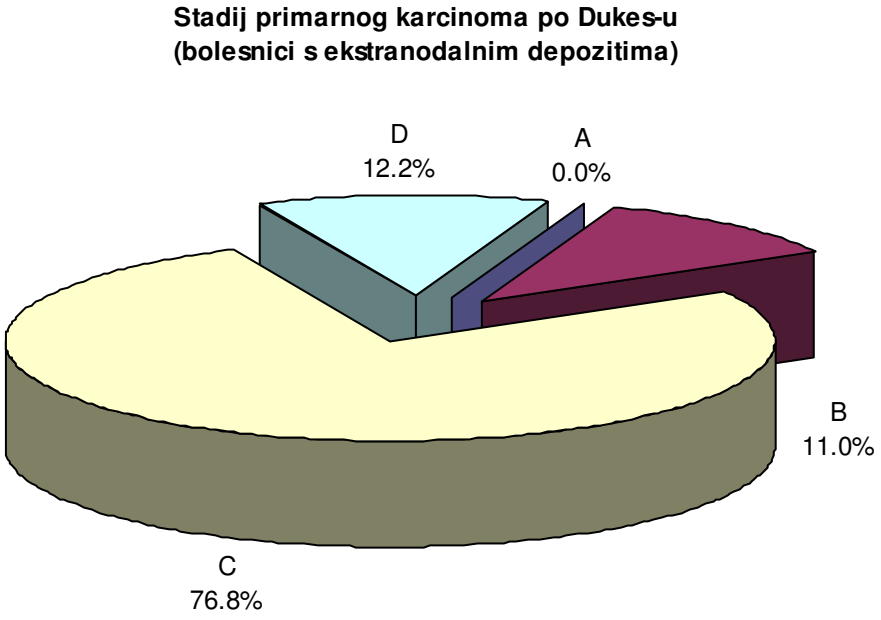
Slika 22. Raspodjela regionalnog stupnja uznapredovalosti primarnog tumora (N stadij) kod bolesnika s ekstranodalnim depozitima.

Udaljene metastaze nađene su kod 10 bolesnika s ekstranodalnim depozitima, dok je preostalih 72 bolesnika bilo bez udaljenih metastaza u vrijeme postavljanja dijagnoze (slika 23).



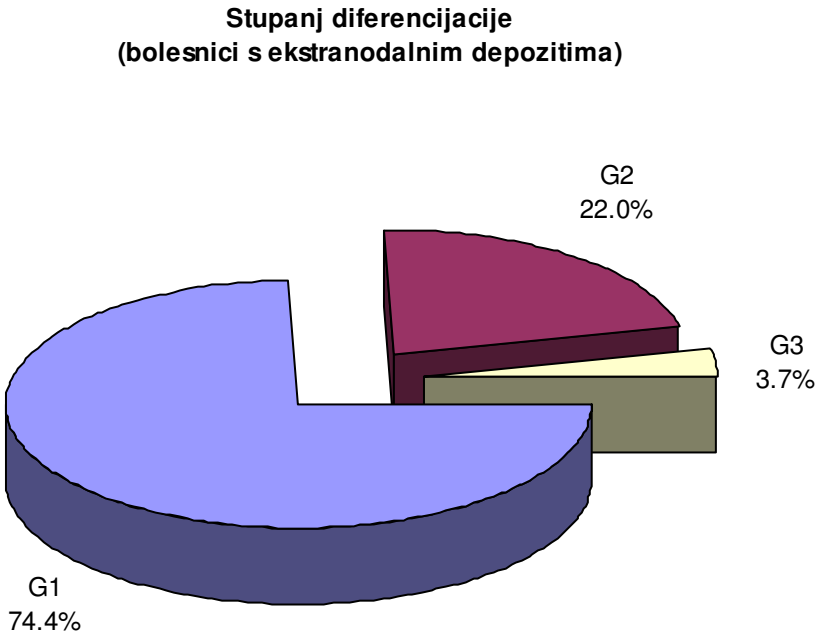
Slika 23. Raspodjela stupnja uznapredovalosti tumora (M stadij) kod bolesnika s ekstranodalnim depozitima

Za razliku od bolesnika bez ekstranodalnih depozita, kod bolesnika s ekstranodalnim depozitima, nije bilo niti jednog bolesnika u stadiju Dukes A (tumor ograničen na stijenku crijeva). Primarni tumor je u cijelosti prožimao stijenku crijeva (Dukes B) kod samo 9 bolesnika. Kod većine bolesnika u ovoj grupi, njih 63, nađene su metastaze u limfnim čvorovima (Dukes C). Konačno, kod 10 bolesnika nađene su udaljene metastaze u jetri (Dukes D) (slika 24).



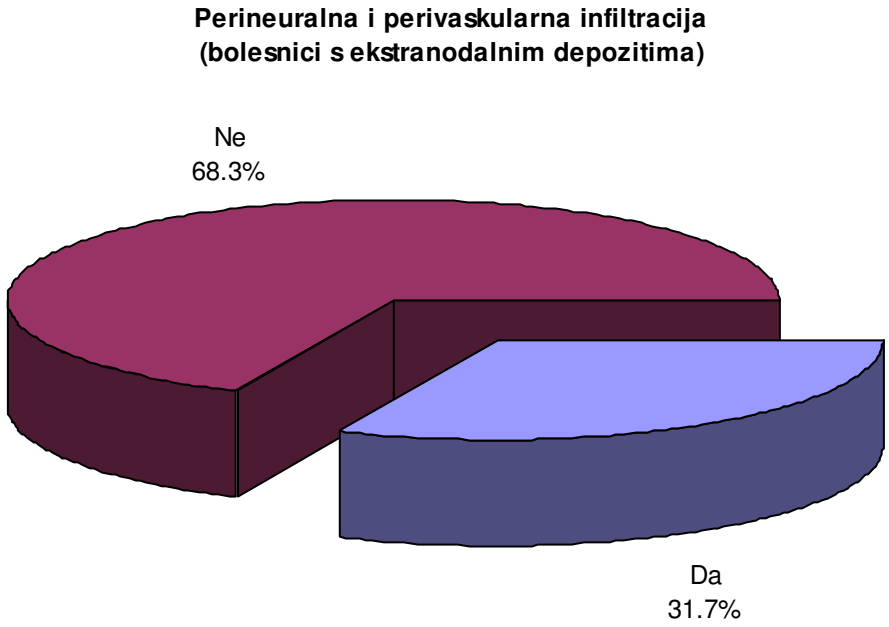
Slika 24. Raspodjela stupnja uznapredovalosti tumora po Dukesu kod bolesnika s ekstranodalnim depozitima

Kao i kod bolesnika bez ekstranodalnih depozita, najveći broj bolesnika imao je dobro diferencirani (G1) primarni tumor debelog crijeva (61 bolesnika). Srednje diferencirani tumor (G2) nađen je kod 18 bolesnika bez ekstranodalnih depozita, a slabo diferencirani tumor (G3) kod samo 3 bolesnika (slika 25).



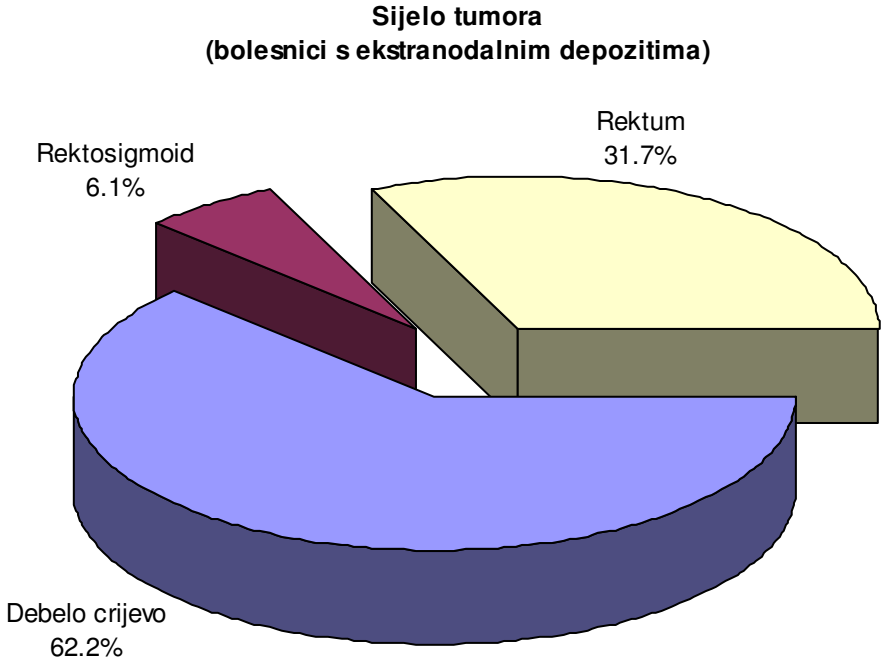
Slika 25. Raspodjela stupnja diferencijacije tumora (G stadij) kod bolesnika s ekstranodalnim depozitima

Perineuralna invazija nađena je histološki kod 26 bolesnika s ekstranodalnim depozitima, a kod preostalih 56 bolesnika nisu nađeni histološki znaci perineuralne i vaskularne invazije (slika 26).



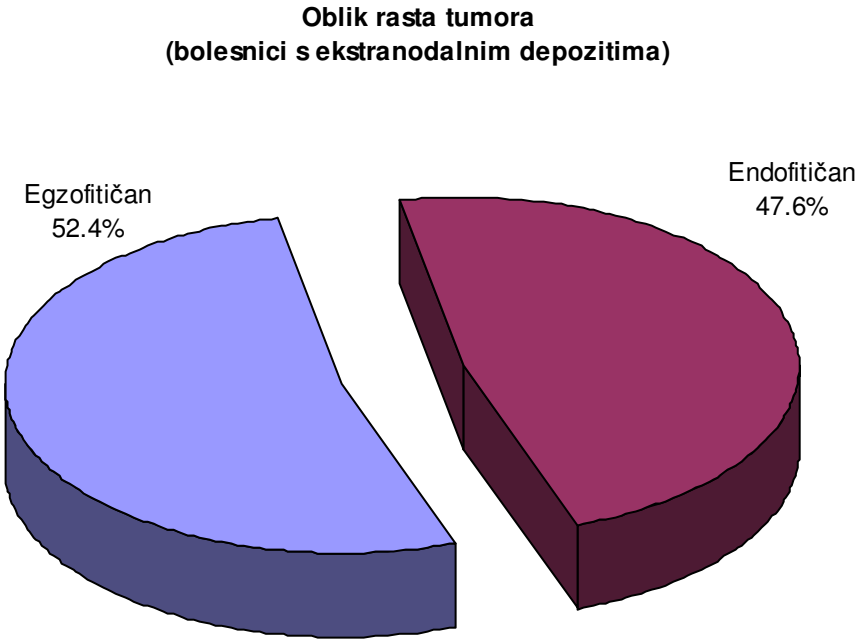
Slika 26. Učestalost perineuralne i perivaskularne invazije kod bolesnika s ekstranodalnim depozitima

Većina bolesnika s kolorektalnim karcinomom s dokazanim ekstranodalnim depozitima imao je primarni tumor smješten u kolonu (51 bolesnik), dok je tumor rektuma nađen u 26 bolesnika, a tumor rektosigmoidnog prijelaza kod 5 bolesnika (slika 27).



Slika 27. Raspodjela lokalizacije primarnog tumora kod bolesnika s ekstranodalnim depozitima

Kod bolesnika s ekstranodalnim depozitima, 43 bolesnika imala su primarni tumor koji je pokazivao makroskopski egzofitičan rast, a kod preostalih 39 bolesnika primarni tumor je pokazivao makroskopski endofitičan rast (slika 28).



Slika 28. Raspodjela makroskopskog oblika rasta tumora kod bolesnika s ekstranodalnim depozitima

5.3. Usporedba bolesnika s kolorektalnim karcinomom s ekstranodalnim depozitima i bez njih

Ekstranodalni depoziti su, uz kolorektalni karcinom nađeni statistički značajno češće u žena, nego u muškaraca (X^2=4,229; D.F.=1; P=0,029) (tablica 1).

Tablica 1. Usporedba zastupljenosti po spolu kod bolesnika s ekstranodalnim depozitima i bez njih.

Spol	s ekstranodalnim depozitima	bez ekstranodalnih depozita
Muškarci	36 (44%)	122 (58%)
Žene	46 (56%)	88 (42%)
Ukupno	82	210

X^2=4,229; D.F.=1; P=0,029

Ekstranodalni depoziti su statistički značajno češći u bolesnika s mucinoznim tipom kolorektalnog karcinoma (X^2=4,126; D.F.=1; P=0,030) (tablica 2).

Tablica 2. Usporedba zastupljenosti tipa tumora kod bolesnika s ekstranodalnim depozitima i bez njih

Tip tumora	s ekstranodalnim depozitima	bez ekstranodalnih depozita
Mucinozni	41 (50%)	76 (36%)
Nemucinozni	41 (50%)	134 (64%)
Ukupno	82	210

X^2=4,126; D.F.=1; P=0,030

Usporedbom životne dobi bolesnika s ekstranodalnim depozitima i bolesnika bez ekstranodalnih depozita nije nađena statistički značajna razlika (Mann-Whitney U test, Z=-1,004; P=0,315) (tablica 3).

Tablica 3. Usporedba životne dobi bolesnika s ekstranodalnim depozitima i bez njih

Dob	s ekstranodalnim depozitima	bez ekstranodalnih depozita
Medijan (godine)	67	68
Raspon	23-88	22-93

Mann-Whitney U test, Z=-1,004; P=0,315

U bolesnika s ekstranodalnim depozitima zastupljenost ranih stadija tumora (T1 i T2) iznosila je samo 1,2%, za razliku od učestalosti ovih stadija kod bolesnika bez ekstranodalnih depozita (20%). Tumorska infiltracija susjednih organa (T4) je nađena u 13,4% bolesnika s ekstranodalnim depozitima, za razliku od samo 2,9% bolesnika bez ekstranodalnih depozita, što se pokazalo statistički značajnom razlikom (X^2=25,92; D.F.=3; P<0,01) (tablica 4).

Tablica 4. Usporedba zastupljenosti lokalnog stupnja proširenosti (T stadij) tumora kod bolesnika s ekstranodalnim depozitima i bez njih

T stadij	Bolesnici s kolorektalnim karcinomom s ekstranodalnim depozitima	Bolesnici s kolorektalnim karcinomom bez ekstranodalnih depozita
T1	0	1 (0,5%)
T2	1 (1,2%)	41 (19,5%)
T3	70 (85,4%)	162 (77,1%)
T4	11 (13,4%)	6 (2,9%)
Ukupno	82	210

$X^2 = 25,92$; D.F. = 3; $P<0,01$

U bolesnika s ekstranodalnim depozitima pojava metastaza u regionalnim limfnim čvorovima (N1 i N2 stadij) nađena je u čak 89% bolesnika, za razliku od samo 28,6% učestalosti pozitivnih limfnih čvorova kod bolesnika bez ekstranodalnih depozita. Statistički značajna razlika nađena je u raspodjeli stadija regionalne proširenosti tumora (N stadij) između bolesnika s ekstranodalnim depozitima i onih bez ekstranodalnih depozita ($X^2=110,96$; D.F.=2; $P<0,01$) (tablica 5).

Tablica 5. Usporedba zastupljenosti regionalnog stupnja proširenosti (N stadij) tumora kod bolesnika s ekstranodalnim depozitima i bez njih

N stadij	Bolesnici s kolorektalnim karcinomom s ekstranodalnim depozitima	Bolesnici s kolorektalnim karcinomom bez ekstranodalnih depozita
N0	9 (11,0%)	150 (71,4%)
N1	28 (34,1%)	46 (21,9%)
N2	45 (54,9%)	14 (6,7%)
Ukupno	82	210

$X^2 = 110,906$; D.F. = 2; P<0,01

U bolesnika s ekstranodalnim depozitima zastupljenost metastaza u jetri (M) iznosila je 12,2%, za razliku od učestalosti udaljenih metastaza kod bolesnika bez ekstranodalnih depozita (2,4%), što se pokazalo statistički značajnom razlikom (X^2=9,73; D.F.=1; P=0,018) (tablica 6).

Tablica 6. Usporedba zastupljenosti udaljenih metastaza (M stadij) kod bolesnika s ekstranodalnim depozitima i bez njih

M stadij	Bolesnici s kolorektalnim karcinomom s ekstranodalnim depozitima	Bolesnici s kolorektalnim karcinomom bez ekstranodalnih depozita
M0	72 (87,8%)	205 (97,6%)
M1	10 (12,2%)	5 (2,4%)
Ukupno	82	210

$X^2 = 9,73$; D.F. = 1; P=0,018

Nađena je, konačno, statistički značajna razlika u raspodjeli uznapredovalosti tumora po Dukesovoj klasifikaciji između bolesnika s ekstranodalnim depozitima i onih bez ekstranodalnih depozita (X^2=86,102; D.F.=3; P<0,001). Kod bolesnika s ekstranodalnim depozitima zastupljenost ranih stadija tumora (Dukes A) nije nađena, tj iznosila je 0%, za razliku od učestalosti ovog stadija kod bolesnika bez ekstranodalnih depozita (17,6%). Također, učestalost stadija Dukes C nađena je kod 76,8% bolesnika s ekstranodalnim depozitima, za razliku od samo 27,1% bolesnika bez ekstranodalnih depozita (tablica 7).

Tablica 7. Usporedba zastupljenosti stupnja uznapredovalosti tumora po Dukesu kod bolesnika s ekstranodalnim depozitima i bez njih

Dukes	Bolesnici s kolorektalnim karcinomom s ekstranodalnim depozitima	Bolesnici s kolorektalnim karcinomom bez ekstranodalnih depozita
A	0	37 (17,6%)
B	9 (11,0%)	111 (52,9%)
C	63 (76,8%)	57 (27,1%)
D	10 (12,2%)	5 (2,4%)
Ukupno	82	210

X^2 = 86,102; D.F. = 3; P<0,001

Nađena je statistički značajna razlika u raspodjeli stupnja diferencijacije tumora između bolesnika s ekstranodalnim depozitima i onih bez ekstranodalnih depozita (X^2=7,115; D.F.=2; P=0,029). Kod bolesnika s ekstranodalnim depozitima zastupljenost dobro diferenciranih tumora bila je manja nego kod bolesnika bez ekstranodalnih depozita (74,4% naprama 87,1%), dok je zastupljenost srednje i

slabije diferenciranih tumora bila veća kod bolesnika s ekstranodalnim depozitima (tablica 8).

Tablica 8. Usporedba zastupljenosti stupnja diferencijacije tumora kod bolesnika s ekstranodalnim depozitima i bez njih

Stupanj diferencijacije (G stadij)	Bolesnici s kolorektalnim karcinomom s ekstranodalnim depozitima	Bolesnici s kolorektalnim karcinomom bez ekstranodalnih depozita
G1	61 (74,4%)	183 (87,1%)
G2	18 (22,0%)	24 (11,4%)
G3	3 (3,7%)	3 (1,4%)
Ukupno	82	210

$X^2 = 7,115$; D.F. = 2; P=0,029

Nađena je također i statistički značajna razlika u učestalosti pojave perineuralne i vaskularne invazije između bolesnika s ekstranodalnim depozitima i onih bez ekstranodalnih depozita (X^2=6,634; D.F.=1; P=0,010). Kod bolesnika s ekstranodalnim depozitima zastupljenost perineuralne i vaskularne invazije iznosila je 31,7%, za razliku od učestalosti ovih histoloških obilježja kod bolesnika bez ekstranodalnih depozita (17,1%) (tablica 9).

Tablica 9. Usporedba zastupljenosti perineuralne i vaskularne invazije kod bolesnika s ekstranodalnim depozitima i bez njih

Perineuralna i vaskularna invazija	Bolesnici s kolorektalnim karcinomom s ekstranodalnim depozitima	Bolesnici s kolorektalnim karcinomom bez ekstranodalnih depozita
Da	26 (31,7%)	36 (17,1%)
Ne	56 (68,3%)	174 (82,9%)
Ukupno	82	210

$X^2 = 6,634$; D.F. = 1; P=0,010

Nije nađena statistički značajna razlika u zastupljenosti egzofitičnih i endofitičnih oblika rasta primarnog tumora debelog crijeva između bolesnika s ekstranodalnim depozitima i onih bez ekstranodalnih depozita (X^2=2,735; D.F.=1; P=0,098). Kod bolesnika s ekstranodalnim depozitima zastupljenost endofitičnog rasta iznosila je 47,6%, za razliku od učestalosti ovog oblika rasta tumora kod bolesnika bez ekstranodalnih depozita (36,2%) (tablica 10).

Tablica 10. Usporedba oblika rasta tumora kod bolesnika s ekstranodalnim depozitima i bez njih.

Rast tumora	Bolesnici s kolorektalnim karcinomom s ekstranodalnim depozitima	Bolesnici s kolorektalnim karcinomom bez ekstranodalnih depozita
Egzofitičan	43 (52,4)	134 (63,8%)
Endofitičan	39 (47,6%)	76 (36,2%)
Ukupno	82	210

X^2 = 2,735; D.F. = 1; P=0,098

Konačno, nije nađena statistički značajna razlika niti u raspodjeli sijela primarnog tumora debelog crijeva između bolesnika s ekstranodalnim depozitima i onih bez ekstranodalnih depozita (X^2=2,962; D.F.=2; P=0,227). Kod bolesnika s ekstranodalnim depozitima primarni tumor bio je lociran u kolonu kod 62,2% bolesnika, za razliku od 51,4% bolesnika bez ekstranodalnih depozita (tablica 11).

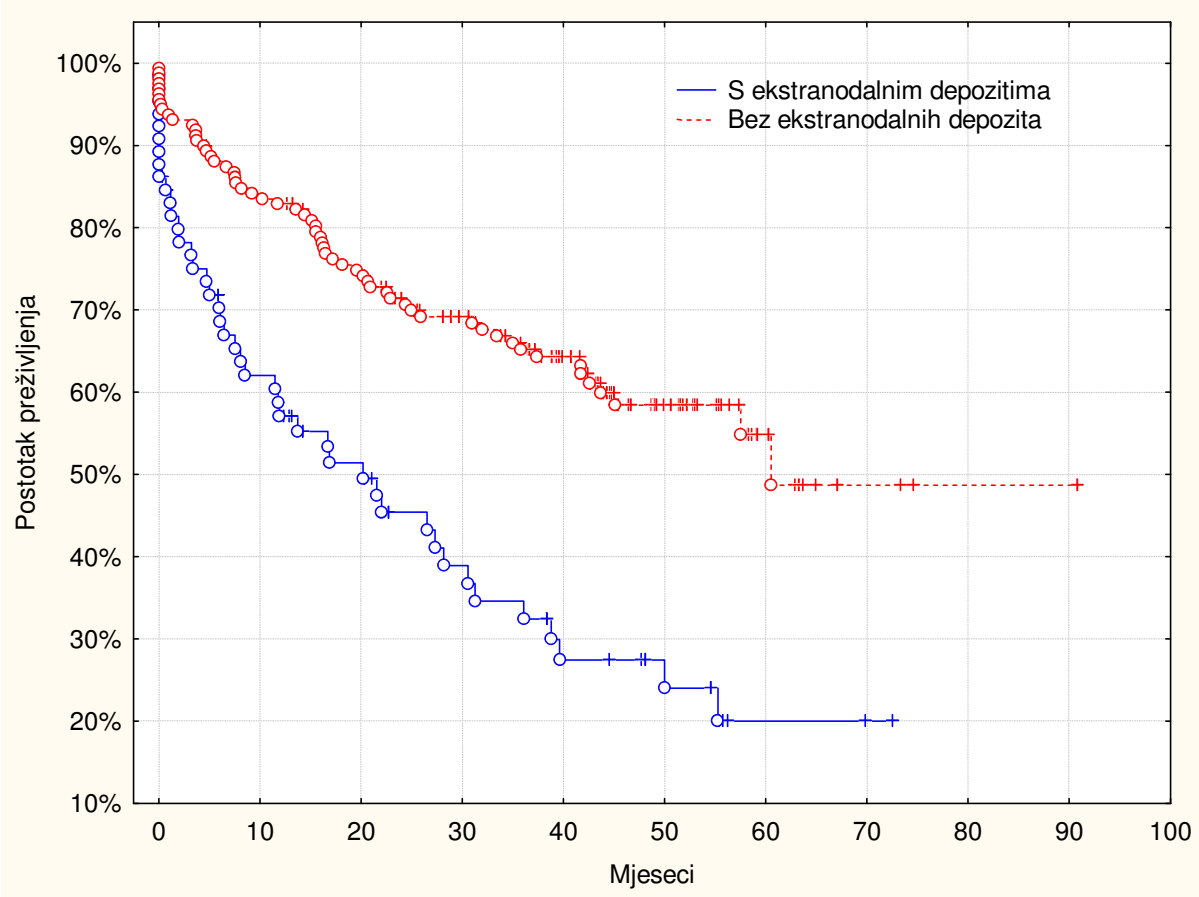
Tablica 11. Usporedba lokalizacije primarnog tumora kod bolesnika s ekstranodalnim depozitima i bez njih

Lokalizacija tumora	Bolesnici s kolorektalnim karcinomom s ekstranodalnim depozitima	Bolesnici s kolorektalnim karcinomom bez ekstranodalnih depozita
Debelo crijevo (kolon)	51 (62,2%)	108 (51,4%)
Rektosigmoid	5 (6,1%)	13 (6,2%)
Rektum	26 (31,7%)	89 (42,4%)
Ukupno	82	210

$X^2 = 2,962$; D.F. = 2; P=0,227

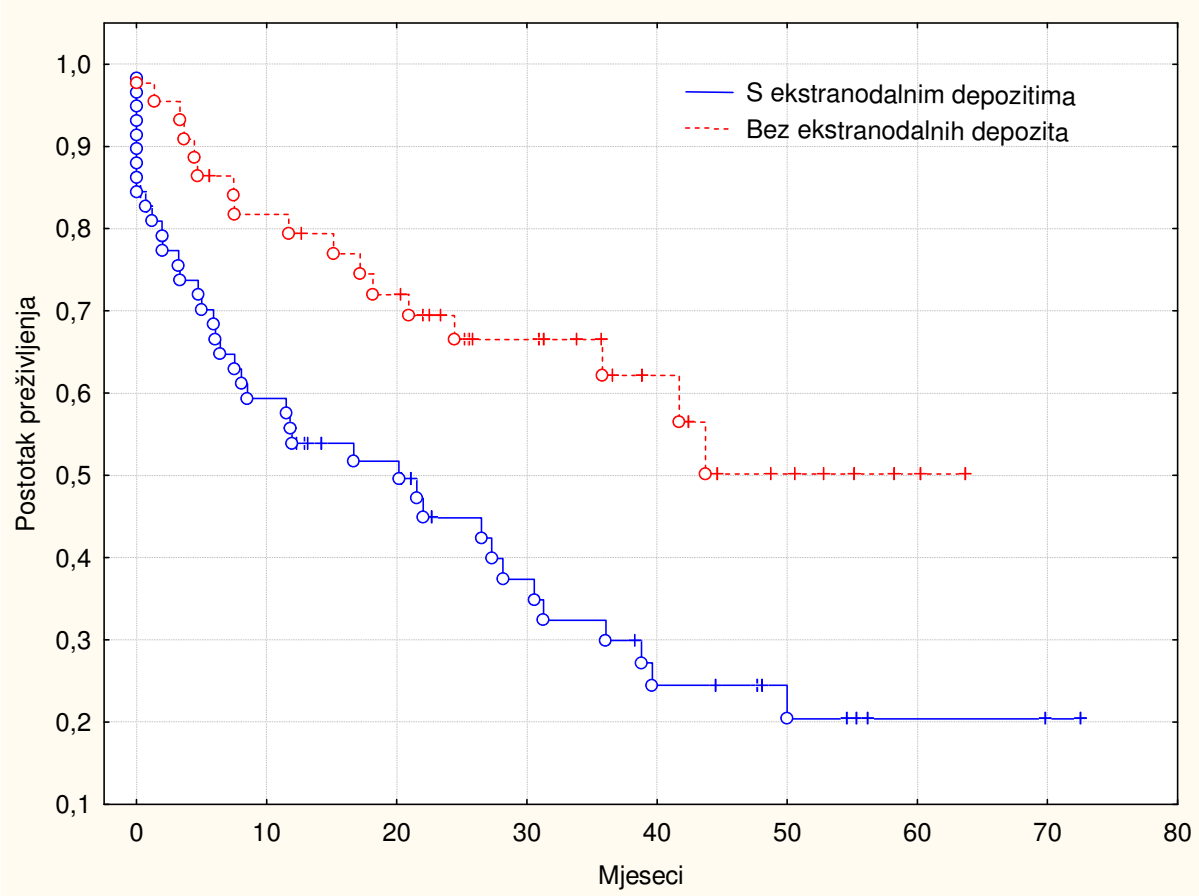
5.4. Usporedba preživljenja bolesnika s kolorektalnim karcinomom s ekstranodalnim depozitima i bez njih

Analizom je potvrđena statistički značajna razlika u sveukupnom preživljenju između bolesnika s ekstranodalnim depozitima i onih bez ekstranodalnih depozita (Log rank test, p<0,001). Kod bolesnika s ekstranodalnim depozitima 5-godišnje preživljenje iznosilo je samo 20%, za razliku od 48,7% 5-godišnjeg preživljenja bolesnika bez ekstranodalnih depozita (slika 29).



Slika 29. Ukupno preživljenje bolesnika s obzirom na postojanje ekstranodalnih depozita (Log-rank test, p=0,00001)

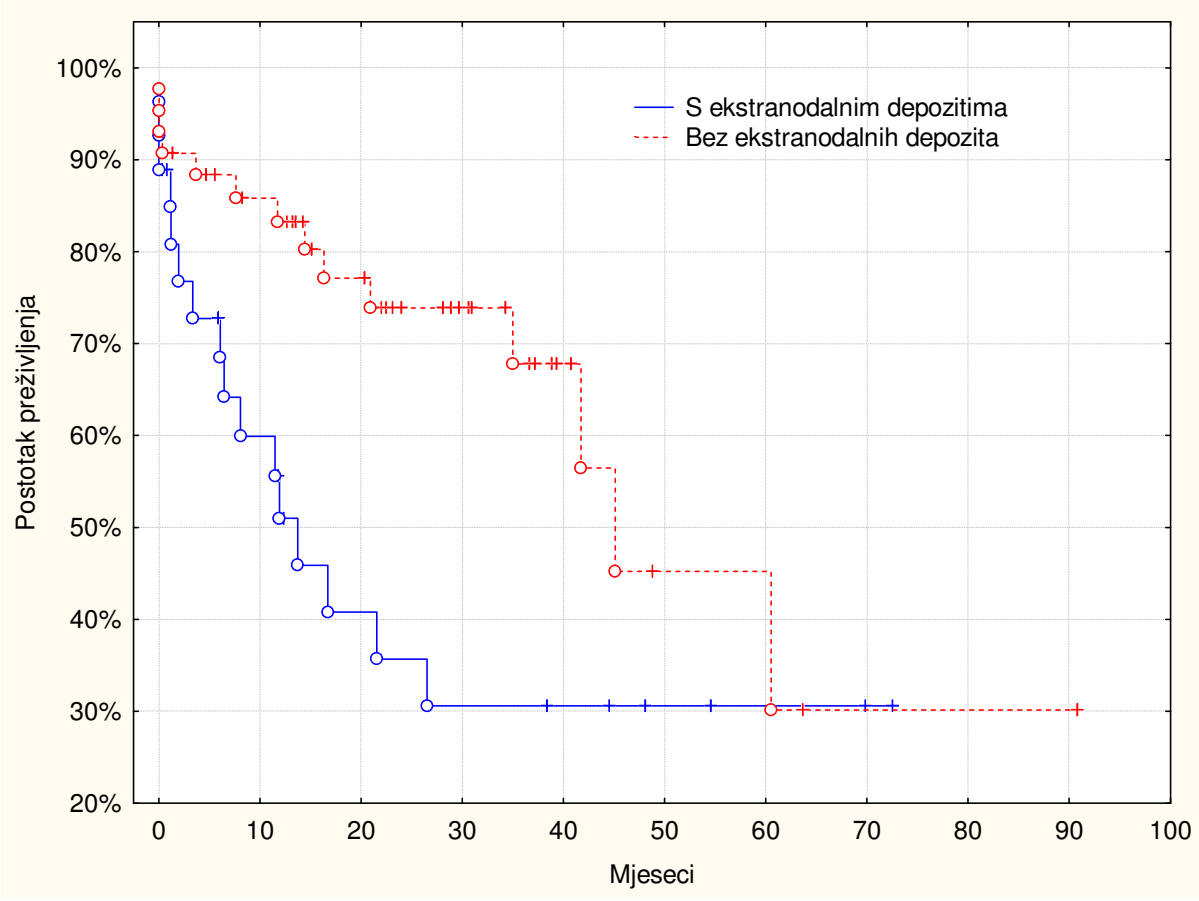
Nadalje, usporedbom Kaplan-Mayerovih krivulja i analizom log-rank testom na uzorku bolesnika s metastazama u limfnim čvorovima (N1 i N2 stadij) potvrđena je statistički značajna razlika u sveukupnom preživljenju između bolesnika s ekstranodalnim depozitima i onih bez ekstranodalnih depozita (Log rank test, P=0,002). Kod bolesnika s ekstranodalnim depozitima 5-godišnje preživljenje iznosilo je također samo 20,4%, za razliku od 50,2% 5-godišnjeg preživljenja bolesnika bez ekstranodalnih depozita (slika 30).



Slika 30. Usporedba ukupnog preživljenja bolesnika s pozitivnim limfnim čvorovima ovisno o postojanju ekstranodalnih depozita. (Log-rank test, P=0,002)

Također, usporedbom Kaplan-Mayerovih krivulja i analizom log-rank testom na uzorku bolesnika s mucinoznom podvrstom kolorektalnog karcinoma potvrđena je

statistički značajna razlika u ukupnom preživljenju između bolesnika s ekstranodalnim depozitima i onih bez ekstranodalnih depozita (Log rank test, P=0,020). Kod bolesnika s ekstranodalnim depozitima 3-godišnje preživljenje iznosilo je također samo 30,6%, za razliku od 67,8% 3-godišnjeg preživljenja bolesnika bez ekstranodalnih depozita. Međutim, ukupno 5-godišnje preživljenje iznosilo je 30,6% kod bolesnika s ekstranodalnim depozitima i 30,1% kod bolesnika bez ekstranodalnih depozita (slika 31).



Slika 31. Ukupno preživljenje bolesnika s mucinoznim karcinomom kolona i rektuma, ovisno o postojanju ekstranodalnih depozita (Log-rank test, P=0,020)

Univarijatnom statističkom analizom povezanosti pojedinih kliničko-patohistoloških obilježja s preživljenjem, nađeno je da su postojanje ekstranodalnih depozita, ženski

spol, starija životna dob, veći T, N i M stadij tumora statistički značajno povezani s kraćim preživljenjem ispitivanih bolesnika u ovoj studiji (tablica 12). Rezultati multiple regresijske analize pokazali su da je u podgrupi bolesnika s pozitivnim limfnim čvorovima, među svim kliničko-patohistološkim obilježjima prikazanim u tablici 13, postojanje ekstranodalnih depozita neovisno statistički značajno povezano s kraćim preživljenjem bolesnika (tablica 13).

Tablica 12. Univarijatna statistička analiza povezanosti pojedinih kliničko-patohistoloških čimbenika s preživljenjem

	Beta*	SE**	t	Wald	P
Ekstranodalni depoziti	-0,885498	0,192871	-4,59115	21,07867	0,000004
Mucinozni tumor	-0,059827	0,209122	-0,286088	0,081846	0,774813
Spol	0,452364	0,189861	2,382605	5,676808	0,017196
Dob	0,024905	0,009349	2,663950	7,096629	0,007727
pT	1,189479	0,264413	4,498572	20,23715	0,000007
pN	0,529632	0,112406	4,711762	22,20070	0,000002
pM	1,028062	0,320195	3,210735	10,30882	0,001325
Gradus	0,343382	0,199161	1,724144	2,972672	0,084692
Perineuralna i peri-vaskularna infiltracija	0,285680	0,235924	1,210896	1,466270	0,225944
Oblik	0,274711	0,185168	1,483580	2,201010	0,137930

* Beta=koeficijent regresije, ** SE=standardna pogreška.

Tablica 13. Rezultati multiple Cox-ove regresijske analize čimbenika koji su neovisno povezani s preživljenjem kod bolesnika s metastazama u limfnim čvorovima

	Beta	SE	Wald	P.
Ekstranodalni depoziti	0,678	0,341	3,944	0,047
Spol	0,281	0,310	0,823	0,364
Dob	0,020	0,015	1,935	0,164
pT	0,264	0,774	0,116	0,733
pM	1,262	0,676	3,493	0,062
Gradus	-0,304	0,310	0,964	0,326
Lokalizacija tumora	0,269	0,163	2,723	0,099
Perineuralna i peri-vaskularna infiltracija	0,159	0,340	0,217	0,641
Oblik	0,509	0,316	2,593	0,107
Mucinozni tumor	-0,222	0,346	0,414	0,520

* Beta=koeficijent regresije, ** SE=standardna pogreška.

6. RASPRAVA

Ekstranodalni tumorski depoziti mogu se naći u perikoloničkom i mezenterijalnom masnom tkivu uz karcinome debelog crijeva, odnosno u mezorektumu u slučaju karcinoma rektuma. Ovi depoziti u pravilu su palpabilni i makroskopski nalikuju na male limfne čvorove. Ekstranodalni tumorski depoziti opisani su još 1935. godine kada su Gabriel i suradnici primijetili postojanje ovih promjena i zaključili da su vjerojatno rezultat vaskularne diseminacije tumora (125).

Porijeklo ekstranodalnih tumorskih depozita nije sa sigurnošću ustanovljeno, što znatno otežava njihovu klasifikaciju. Pojedini autori smatraju da su ovi depoziti porijeklom od vaskularnih metastaza koje prožimaju stijenku krvnih žila i zahvaćaju okolno tkivo. Stoga nije jasno treba li ih smatrati vaskularnom invazijom, direktnim širenjem adenokarcinoma ili pak metastazama u limfnim čvorovima. Po TNM klasifikaciji iz 1997. godine (56), predloženo je da se ekstranodalni tumorski depoziti veći od 0,3 cm klasificiraju kao metastaze u regionalnim limfnim čvorovima, dok bi se depoziti manji od 0,3 cm klasificirali kao diskontinuirani T3 adenokarcinom debelog crijeva. Ovakva klasifikacija, međutim, nije osnovana na analizi preživljenja bolesnika.

Preživljenje bolesnika sa zloćudnom bolesti ovisno je o sposobnosti metastaziranja tumora, tj. sposobnosti njegove sustavne diseminacije. Kako bi tumorska stanica stekla sposobnost metastaziranja, mora poprimiti određena kompleksna fenotipska obilježja koja započinju invazijom okolne normalne strome bilo jednom stanicom ili nakupinom tumorskih stanica primarnog tumora. Invazijom u krvne i limfne žile tumorske stanice moraju se odvojiti od osnovne tumorske mase, te krvlju ili limfom mogu biti prenesene u udaljene organe. Stoga je, očekivano,

prodor tumora u stijenku crijeva, koja je obilnije prožeta krvnim i limfnim žilama, važan prognostički čimbenik za oboljele od kolorektalnog karcinoma, što je potvrđeno i rezultatima ove studije. Univarijatnom statističkom analizom u ovom radu je pokazana statistički značajna povezanost T, N i M stadija tumora s lošijom prognozom tj. kraćim preživljenjem bolesnika. Također, uočena je statistički značajna povezanost postojanja ekstranodalnih tumorskih depozita s kraćim preživljenjem bolesnika.

Prodor kroz stijenku crijeva, dakle, olakšava sustavnu diseminaciju tumora, što se ogleda u većoj učestalosti metastaza u regionalnim limfnim čvorovima (limfatičkom diseminacijom) te pojavi udaljenih metastaza (hematogenom diseminacijom), a stupanj sustavne diseminacije tumora je jedna od glavnih odrednica preživljenja bolesnika oboljelih od kolorektalnog karcinoma (126).

Prisutnost tumorskih stanica u krvotoku se metodama molekularne dijagnostike može naći i kod čak 80% bolesnika za vrijeme operacije (127). Stoga je, očigledno, za preživljavanje diseminiranih stanica neophodno specifično fenotipsko/biološko svojstvo, koje se očituje u sposobnosti migracije i preživljavanja u novom okolišu (128-130). .

Multiplom regresijskom analizom u koji su uključeni samo bolesnici s metastazama u limfnim čvorovima, od svih ispitivanih čimbenika samo je postojanje ekstranodalnih tumorskih depozita bilo neovisno, statistički značajno, povezano s preživljenjem. Na osnovu ovih rezultata se može zaključiti da upravo pojava ekstranodalnih depozita možda predstavlja jedno od najvažnijih fenotipskih obilježja koje ukazuje na izrazitu sposobnost diseminacije zloćudnih stanica.

Međutim, kriteriji za kategorizaciju ovog oblika tumorske infiltracije promijenili su se u 6. izdanju TNM klasifikacije (60), po kojoj se predlaže da se ekstranodalni tumorski depoziti klasificiraju kao N kategorija ukoliko depozit ima

glatke konture poput limfnog čvora, a kao T kategorija ako depozit ima iregularne konture (60).

Do danas objavljene studije nisu jasno pokazale ulogu ekstranodalnih depozita u prognozi bolesnika s kolorektalnim karcinomom, kao niti jasne smjernice u pogledu kategorizacije ovih depozita. Unatoč tome, optimalna kategorizacija očigledno bi se morala osnivati na TNM sustavu kao prognostičkom sustavu određivanja stadija uznapredovalosti tumora.

Mikroskopska obilježja ekstranodalnih depozita odgovaraju diskontinuiranom tumorskom tkivu u masnom i vezivnom tkivu koje nije povezano s limfnim čvorovima. Pod ekstranodalnim tumorskim depozitima podrazumijevaju se sva izolirana žarišta tumorskog tkiva koja nemaju ostatnu strukturu limfnih čvorova kakva se nalazi u ostatku pregledanih limfnih čvorova, tj. tumorski depoziti očigledno nisu povezani sa zahvaćanjem limfnih čvorova, potom tumorski čvorovi koji mogu biti povezani s limfnim čvorovima potpuno prožetim tumorom i konačno mala žarišta tumorskih stanica u limfatičkim kanalima, krvnim žilama ili perineuralnom prostoru (62).

U nekim objavljenim studijama, približno 20% bolesnika s uznapredovalim kolorektalnim karcinomom kod kojih je učinjena potencijalno kurativna resekcija imali su dijagnosticirane ekstranodalne tumorske depozite u peritumorskom tkivu (131). U ovoj studiji, proporcija bolesnika s ekstranodalnim tumorskim depozitima iznosila je 28,1%, što je sukladno podacima objavljenim u literaturi.

Premda su u nekoliko objavljenih studija ekstranodalni tumorski depoziti identificirani kao neovisni prognostički čimbenici lošije prognoze bolesnika s karcinomom desnog kolona (132, 133), klinički značaj ekstranodalnih tumorskih depozita još uvijek je nedovoljno razjašnjen i zbog tog razloga ekstranodalni tumorski

depoziti nisu jednoznačno uvršteni u kategorije stupnjevanja uznapredovalosti tumora debelog crijeva (134).

Premda se lako mogu zamijeniti za limfne čvorove, mikroskopska histološka evaluacija može potvrditi da su ekstranodalni depoziti diskontinuirani karcinom i da depoziti nemaju vezu s limfnim čvorovima.

Rezultati ove studije ukazuju na moguću značajnu povezanost ekstranodalnih depozita s prognozom bolesnika oboljelih od kolorektalnog karcinoma. Statističkom analizom dobivenih rezultata ustanovljene su povezanosti pojave ekstranodalnih depozita s nekoliko obilježja primarnog tumora, koje se dovode u vezu s lošijom prognozom i kraćim ukupnim preživljenjem ovih bolesnika.

Nađena je statistički veća učestalost mucinozne vrste kolorektalnog karcinoma kod bolesnika s ekstranodalnim depozitima (50%) u odnosu na učestalost mucinoznih tumora kod bolesnika bez ekstranodalnih depozita (36%). Premda prognostički značaj mucinoznog oblika kolorektalnog karcinoma do danas još nije jasno i nedvosmisleno utvrđen prospektivnim studijama, većina retrospektivnih analiza pokazala je lošiju prognozu bolesnika s mucinoznim tipom kolorektalnog karcinoma. Kolorektalni karcinomi klasično se definiraju kao mucinozni karcinomi ukoliko preko 50% njihove ekstracelularne komponente sačinjava sluz. Ovaj oblik karcinoma dijagnosticira se kod približno 10% bolesnika s kolorektalnim karcinomom. U našoj studiji, od 292 bolesnika, 117 (40,1%) bolesnika imalo je mucinoznu vrstu tumora.

Mucinozni oblik kolorektalnog karcinoma povezan je s uznapredovalijim stadijima, većom učestalosti metastaza i lošijom prognozom bolesnika. U ovoj studiji, u podgrupi bolesnika s mucinoznim kolorektalnim karcinomom, ukupno trogodišnje preživljenje bolesnika s ekstranodalnim depozitima iznosilo je 30,6%, za razliku od bolesnika bez ekstranodalnih depozita, koji su imali 3-godišnje preživljenje od 67,8%. S druge strane, ukupno 5-godišnje preživljenje nije se bitnije razlikovalo te je

iznosilo 30,6% kod bolesnika s ekstranodalnim depozitima i 30,1% kod bolesnika bez ekstranodalnih depozita.

Ovi rezultati govore u prilog statistički značajno bržoj progresiji bolesti kod bolesnika s mucinoznim kolorektalnim karcinomom kod kojih su nađeni ekstranodalni depoziti. S jedne strane, ovakav nalaz se može protumačiti kao potvrda znatno agresivnijeg biološkog ponašanja mucinozne vrste kolorektalnog karcinoma, što može biti dijelom posljedica aktivacije specifičnih gena (MUC-1 i sl.), ali i samog mehaničkog čimbenika izlučivanja ekstracelularne sluzi (eng. "dissecting mucus" po Sugarbakeru), te boljeg preživljavanja tumorskih stanica u mukoznom mediju.

Također, statistički znatno lošije 3-godišnje preživljenje jasno govori za bržu progresiju karcinoma kod bolesnika s ekstranodalnim depozitima, što ukazuje na to da je sama prisutnost ekstranodalnih depozita loš prognostički čimbenik neovisno o mucinoznoj vrsti tumora.

Više studija pokazalo je lošiju prognozu bolesnika s endofitičnim oblikom kolorektalnog karcinoma (135). Općenito, kolorektalni tumori se mogu klasificirati bilo kao polipoidni (engl. «protruded») ili nepolipoidni (engl. «flat and depressed») tumori. Nepolipoidni tumori se teže otkrivaju nego polipoidni tumori te se u svrhu njihovog otkrivanja možemo poslužiti specijalnim tehnikama endoskopskog pregleda, kao što je npr. kromoendoskopija (136).

Nepolipoidni oblik ranog kolorektalnog karcinoma povezan je s visokom stopom submukozne invazije, čak i kada je tumor relativno mali. Ovaj oblik karcinoma nedavno je doveden u vezu s visokim malignim potencijalom (137). Istovremeno s prvim opisom nepolipoidnog oblika ranog kolorektalnog karcinoma opisani su slučajevi tzv. lateralnoširećih tumora koji imaju izraženu tendenciju opsežnog širenja po sluznici (138).

Polipodidni tumori najčešće se otkrivaju nakon pozitivnog nalaza testa na okultno krvarenje ili kod pojave analnog krvarenja. Ovaj oblik tumora pojavljuje kod bolesnika u 60-tim godinama života s niskom učestalosti pozitivne obiteljske anamneze za kolorektalni karcinom u prvom koljenu.

Polipodni tumori imaju tendenciju pojavljivanja u lijevom kolonu i nalaze se u tom dijelu kolona češće nego nepolipoidni tumori. Polipoidni tumori također imaju veći promjer nego nepolipoidni tumori (138). Među polipoidnim tumorima, najčešće zabilježena dubina infiltracije je opsežna zahvaćenost submukoze. Dvije trećine ovih tumora pokazuje znakova vaskularne invazije.

Nepolipoidni tumori nađeni su češće nego polipodni tijekom praćenja nakon polipektomije (138). Ovo može značiti da je otkrivanje nepolipoidnih tumora znatno teže nego otkrivanje polipoidnih tumora kod bolesnika kod kojih nije prethodno učinjena polipektomija (139). Nepolipoidni tumori nađeni su znatno češće u lijevom kolonu, premda su nađeni i u desnom kolonu s učestalošću koja je znatno veća od one polipoidnih tumora. Nepolipoidni tumori su mali, ali svejedno imaju veliku učestalost duboke submukozne infiltracije kao i veliku učestalost vaskularne invazije, kako je već prije opisano (138, 140).

U ovoj studiji nije nađena statistički značajna razlika u pojavnosti ekstranodalnih depozita kod bolesnika s egzofitičnim i endofitičnim karcinomom, što može biti odraz različitih bioloških potencijala tumora koji se manifestiraju bilo kao

a) razlika u obliku lokalne infiltracije tkiva (što može objasniti razlikama u obliku tumorskog rasta), bilo kao

b) različiti stupanj sposobnosti udaljene diseminacije, tj. metastaziranja, gdje su ekstranodalni depoziti jedan od oblika.

U svojoj studiji objavljenoj još 1935. godine, Gabriel i suradnici opisali su ekstranodalne tumorske depozite kao nakupine tumorskih stanica na određenoj

udaljenosti od primarnog tumora premda su limfni čvorovi sami za sebe bili bez znakova metastaza. Zaključili su da su ovi depoziti većinom posljedica vaskularnog rasapa tumora. Stoga su prilikom određivanja stadija uznapredovalosti sve bolesnike s nezahvaćenim limfnim čvorovima klasificirali kao Dukes B stadije bez obzira na postojanje ekstranodalnih depozita (125).

Fotografije iz radova koje je objavio Dukes u 40-tim godinama upućuju na to da to da su neki ekstranodalni depoziti klasificirani kao ekstramuralna venska invazija (141, 142). S druge strane, na nekim od fotografija iz studije limfatičkog mapiranja koju su objavili Gilchrist i David 1936. godine ekstranodalni tumorski depoziti klasificirani su kao tumorom zahvaćeni limfni čvorovi (143).

I drugi istraživači su analizom histoloških preparata ekstranodalnih depozita došli do zaključka da su oni posljedica opsežnijih venskih iniltracija. Sunderland i suradnici ustanovili su čestu pojavu destrukcije srednje velikih žila nakon invazije tumorom (144), a Seefeld i Bargen pokazali su histološkim analizama da se neki ekstranodalni depoziti ne mogu razlikovati od opsežnih perineuralnih infiltrata (145). U svojoj studiji limfatičke diseminacije karcinoma rektuma objavljenoj 1946. godine, Glover i Waugh detektirali su tumorsko žarište, za koje su pretpostavili da se radi o limfnim čvoru, a koje se nalazilo 1-2 cm ispod donje granice tumora (146). Međutim, histološkom analizom ustanovljeno je da se u stvari radilo o maloj krvnoj žili s manjom nakupinom invadirajućih tumorskih stanica tik uz krvnu žilu. Ostala je nerazjašnjena dilema je li se ovdje radilo o malom limfnom čvoru koji je u cijelosti bio prožet tumorom ili o rijetkom obliku perivaskularnog rasapa tumora, a sami autori su se u daljnoj analizi priklonili hipotezi da se radilo o tumorom prožetom limfnom čvoru.

Doista, postoji razložna sumnja da je u rutinskoj patohistološkoj analizi moguće sa sigurnošću detektirati sve ekstranodalne depozite koji su promjera 1-2 mm

u često opsežnom perikoličnom i mezorektalnom masnom tkivu (147). U 6. izdanju TNM klasifikacije, definicija ekstranodalnih tumorskih depozita promijenjena je upravo u ovom smislu. Premda je ovakvo označavanje ekstranodalnih tumorskih depozita podložno subjektivnoj procjeni, i premda se može raspravljati o mogućnosti detekcije ekstranodalnih žarišta promjera 1 mm, izgleda da ipak oko takvih tumorskih depozita možda postoji izražena dezmoplastična reakcija zbog koje se ekstranodalni depoziti kod makroskopske analize i preuzimanja preparata mogu doimati većima nego što se kasnije ustanovi na histološkoj analizi.

Kao što je i pretpostavljeno, u ovoj studiji je znatno više bolesnika s ekstranodalnim depozitima imalo prisutne znakove perineuralne i vaskularne invazije (31,7%) u odnosu na bolesnike bez dokazanih ekstranodalnih depozita (17,1%).

U odnosu na bolesnike bez ekstranodalnih depozita, približno dvostruko više bolesnika s ekstranodalnim depozitima imalo je srednje i slabo diferencirane tumore. Dakle, tumori debelog crijeva s ekstranodalnim depozitima češće su srednje i slabo diferencirani u odnosu na tumore bez ekstranodalnih depozita.

TNM klasifikacija osigurala je i postojanje opcionog deskriptora venske invazije, koji za sada možda predstavlja i najbolje moguće rješenje za klasifikaciju ekstranodalnih depozita. Vx označava da se venska invazija ne može ustanoviti; V0 označava nepostojanje venske invazije; V1 predstavlja mikroskopsku vensku invaziju, a V2 makroskopsku vensku invaziju (56, 60, 146). Kategorije V1 i V2 mogu se koristiti ovisno o tome je li navedena lezija detektirana makroskopski ili tek na histološkoj analizi. Stoga bi V klasifikacija mogla zamijeniti dosadašnju definiciju po TNM klasifikaciji po kojoj se ekstranodalni tumorski depoziti mogu klasificirati kao pozitivni limfni čvorovi, a drugi put kao diskontinuirano tumorsko žarište.

Poznato je kako je prisutnost ekstramuralne venske i perineuralne invazije povezano s većom učestalosti intraabdominalnih recidiva i samim time i lošijom prognozom bolesnika oboljelih od kolorektalnog karcinoma (133, 148-150).

Ekstranodalni depoziti mogu predstavljati makroskopski vidljive opsežne manifestacije ekstramuralne venske i perineuralne invazije. Rezultati ove studije ukazuju na statistički znatno veću učestalost ekstramuralne vaskularne i perineuralne invazije kod bolesnika s ekstranodalnim depozitima. Međutim, analizom preživljenja nađena je statistički značajna povezanost ekstranodalnih depozita s preživljenjem ($p<0,001$), ali ne i povezanost preživljenja s perivaskularnom i perineuralnom infiltracijom ($p=0,226$).

Također, Cox-ovom regresijskom analizom čimbenika koji su neovisno povezani s preživljenjem kod bolesnika s metastazama u limfnim čvorovima, pokazano je da su od svih ostalih ispitivanih kliničkih i patohistoloških čimbenika samo ekstranodalni depoziti statistički značajno povezani s preživljenjem ($p=0,047$).

Iz ovih rezultata proizlazi da ekstranodalni tumorski depoziti predstavljaju neovisni prognostički čimbenik, te da ih, bez obzira na porijeklo (vaskularna invazija ili limfni čvorovi), treba smatrati neovisnim prognostičkim čimbenikom.

7. ZAKLJUČCI

Rezultati ove studije jasno ukazuju na značajnu ulogu ekstranodalnih depozita u prognozi bolesnika oboljelih od kolorektalnog karcinoma. Statističkom analizom dobivenih rezultata ustanovljene su povezanosti pojave ekstranodalnih depozita s nekoliko obilježja primarnog tumora, koje se dovode u vezu s lošijom prognozom i kraćim ukupnim preživljenjem ovih bolesnika.

1. nađena je statistički veća učestalost mucinozne vrste kolorektalnog karcinoma kod bolesnika s ekstranodalnim depozitima (50%) u odnosu na učestalost mucinoznih tumora kod bolesnika bez ekstranodalnih depozita (36%),
2. kod bolesnika s mucinoznim kolorektalnim karcinomom, 3-godišnje preživljenje bolesnika s ekstranodalnim depozitima je iznosilo je 30,6%, za razliku od bolesnika bez ekstranodalnih depozita, koji su imali 3-godišnje preživljenje od 67,8%. S druge strane, ukupno 5-godišnje preživljenje iznosilo je 30,6% kod bolesnika s ekstranodalnim depozitima i 30,1% kod bolesnika bez ekstranodalnih depozita. Ovi rezultati govore u prilog statistički značajno bržoj progresiji bolesti kod bolesnika s mucinoznim kolorektalnim karcinomom kod kojih su nađeni ekstranodalni depoziti,
3. nije nađena statistički značajna razlika u pojavnosti ekstranodalnih depozita kod bolesnika s egzofitičnim i endofitičnim karcinomom,
4. znatno više bolesnika s ekstranodalnim depozitima imalo je prisutne znakove perineuralne i vaskularne invazije (31,7%) u odnosu na bolesnike bez dokazanih ekstranodalnih depozita (17,1%),

5. U odnosu na bolesnike bez ekstranodalnih depozita, približno dvostruko više bolesnika s ekstranodalnim depozitima imalo je srednje i slabo diferencirane tumore.

Zaključno, ekstranodalni tumorski depoziti su žarišta invazivnih karcinomskih stanica u perikoloničnom i perirektalnom masnom tkivu i predstavljaju širenje karcinoma uzduž živaca, većih žila ili direktnim širenjem iz intravaskularnih infiltrata. Ekstranodalni depoziti su vjerojatno makroskopske i jako izražene manifestacije ovih događaja, što je sukladno opažanju loše prognoze kod bolesnika s ekstranodalnim depozitima. Njihova prisutnost je neovisni prognostički čimbenik kraćeg preživljenja, neovisno o zahvaćenosti limfnih čvorova, te postojanja udaljenih metastaza.

Potrebne su daljnje prospektivne studije kojima bi se trebalo utvrditi vrijednost adjuvantne kemoterapije i eventualno radioterapije za bolesnike s izraženim ekstranodalnim depozitima.

Također, ovi rezultati obvezuju dodatno na potrebu poštivanja onkološkog radikaliteta kao standarda kirurške tehnike. Budući je preoperativno i intraoperativno teško precizno identificirati postojanje ekstranodularnih tumorskih depozita i mucinoznu prirodu tumora koja se definitivno potvrđuje tek patohistološkom analizom, nužno je svaki tumor smatrati procesom visokog potencijala lokalne infiltracije i metastaziranja te postaviti algoritme kirurškog liječenja ka maksimalnom radikalitetu (R0 resekcije). Površnost i nedosljednost nije moguće ispraviti niti jednom poznatom metodom adjuvantnog liječenja.

Isto tako nužno je promatrati bolesnike u kojih se verificira postojanje ekstranodalnih tumorskih depozita kao posebno rizičnu kategoriju koja zahtijeva učestalije i detaljnije kontrolne preglede kako bi se na vrijeme uočio vjerojatno raniji

recidiv ili pojava udaljenih metastaza, u svrhu planiranja dodatnog kirurškog liječenja ili dodatne adjuvantne terapije.

8. SAŽETAK

Ekstranodalni tumorski depoziti su žarišta invazivnih karcinomskih stanica u perikoloničnom i perirektalnom masnom tkivu koji predstavljaju širenje karcinoma uzduž živaca, većih žila ili direktnim širenjem iz intravaskularnih infiltrata. Prognostički značaj ovih depozita nije poznat.

Rezultati ove studije jasno ukazuju na značajnu ulogu ekstranodalnih depozita u prognozi bolesnika oboljelih od kolorektalnog karcinoma, osobito u mucinoznog tipa adenokarcinoma.

Nađena je statistički veća učestalost mucinozne vrste kolorektalnog karcinoma kod bolesnika s ekstranodalnim depozitima u odnosu na učestalost mucinoznih tumora kod bolesnika bez ekstranodalnih depozita, te lošije 3-godišnje preživljenje bolesnika s ekstranodalnim depozitima i mucinoznim tipom karcinoma. Nije nađena statistički značajna razlika u pojavnosti ekstranodalnih depozita kod bolesnika s egzofitičnim i endofitičnim karcinomom, no znatno više bolesnika s ekstranodalnim depozitima imalo je prisutne znakove perineuralne i vaskularne invazije u odnosu na bolesnike bez dokazanih ekstranodalnih depozita. U odnosu na bolesnike bez ekstranodalnih depozita, približno dvostruko više bolesnika s ekstranodalnim depozitima imalo je srednje i slabo diferencirane tumore.

Nađena je statistički značajna povezanost ekstranodalnih depozita s preživljenjem ($p<0,001$), ali ne i povezanost preživljenja s perivaskularnom i perineuralnom infiltracijom ($p=0,226$).

Također, Cox-ovom regresijskom analizom čimbenika koji su neovisno povezani s preživljenjem kod bolesnika s metastazama u limfnim čvorovima, pokazano je da su od svih ostalih ispitivanih kliničkih i patohistoloških čimbenika samo ekstranodalni depoziti statistički značajno povezani s preživljenjem ($p=0,047$).

Iz ovih rezultata proizlazi da ekstranodalni tumorski depoziti predstavljaju neovisni prognostički čimbenik, te da ih bez obzira na porijeklo (vaskularna invazija ili limfni čvorovi) treba smatrati neovisnim prognostičkim čimbenikom.

Potrebne su daljnje prospektivne studije kojima bi se trebalo utvrditi vrijednost adjuvantne kemoterapije i radioterapije za bolesnike s izraženim ekstranodalnim depozitima.

9. SUMMARY

Extranodal tumor deposits probably represent the foci of invasive cancer cells within pericolic and perirectal fat tissue, indicating the spread of cancer along nerves, blood vessels or direct infiltration from intravascular invasions. Prognostic significance of these deposits remains undetermined.

The results of this study clearly indicate significant role of extranodal deposits in the prognosis of patients suffering from colorectal cancer, especially mucinous type.

Significantly greater incidence of mucinous colorectal cancer type was found in patients with extranodal deposits compared to those patients without deposits, as well as poorer 3-year survival. No statistically significant difference was found in the incidence of extranodal deposits in patients with polipoid cancer compared to patients with nonpolypoid cancer. However, significantly more patients with extranodal deposits had the signs of perineural and vascular invasion compared to patients without extranodal deposits. Compared to patients without extranodal deposits, almost twice as much patients with extranodal deposits had moderately and poorly differentiated cancers.

Significant correlation was found between the presence of extranodal deposits and overall survival ($p<0.001$), but not between overall survival and perineural and perivascular infiltration ($p=0.226$).

Also, using Cox regression analysis of the factors that are independently associated with survival in patients with metastases in regional lymph nodes revealed that of all other assessed factors (clinical and pathological) only the presence of extranodal deposits showd statistically significant association with overall survival ($p=0.047$).

These results indicate that extranodal deposits may represent an independent prognostic factor, irrespective of their background origin (vascular invasion or lymph nodes).

Further prospective studies are required to verify the value of adjuvant chemotherapy and radiotherapy for patients with present extranodal deposits.

10. LITERATURA

1. Wiliams NS, Northover JMA, Arnott SJ, Jass JR. Colorectal tumors. U: Peckham M, Pinedo H, Veronesi U, ur. Oxford textbook of oncology. 1. izd. Oxford: Oxford University Press; 1995.
2. Jessup JM, McGinnis LS, Steele GD, Jr., Menck HR, Winchester DP. The National Cancer Data Base. Report on colon cancer. Cancer 1996; 78:918-26.
3. The American Gastroenterological Association. Preventing Colorectal Cancer: A Clinician Guide. 2005.
4. Berrino F, Capocaccia R, Eseteve J. Survival of Cancer Patients in Europe: The EUROCARE-2 study. IARC Sci Publ. 1999:1-572.
5. Boyle P. Progress in preventing death from colorectal cancer. Br J Cancer. 1995; 72:528-30.
6. Cancer incidence in five continents. Volume VII. IARC Sci Publ. 1997:i-xxxiv, 1-1240.
7. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Estimates of the worldwide incidence of 25 major cancers in 1990. Int J Cancer 1999; 80:827-41.
8. Abdel-Rahman WM, Peltomaki P. Molecular basis and diagnostics of hereditary colorectal cancers. Ann Med 2004; 36:379-88.
9. Ponz de Leon M, Marino M, Benatti P i sur. Trend of incidence, subsite distribution and staging of colorectal neoplasms in the 15-year experience of a specialised cancer registry. Ann Oncol 2004; 15:940-6.
10. Sarli L, Michiara M, Sgargi P i sur. The changing distribution and survival of colorectal carcinoma: an epidemiological study in an area of northern Italy. Eur J Gastroenterol Hepatol 2005; 17:567-72.

11. Hoff G, Gondal G, Grotmol T. Adding FOBT to a once-only flexible sigmoidoscopy (FS) screening program reduces compliance without improving the yield for significant lesions. Gastroenterology 2003; 124:A-20.

12. Midgley R, Kerr D. Colorectal cancer. Lancet 1999; 353:391-9.

13. Bennett G, Hyland J, Sheahan K. Improvement in colorectal cancer survival over the past 20 years: There are more questions than answers. Gastroenterology 2003; 124:A-20.

14. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Incidencija raka u Hrvatskoj 1980-2000. Zagreb 2002.

15. Turović L, Škarica M, Brezovečki D. Comparison of colorectal cancer features during three periods in hospital cancer registry. Acta Clin Croat 2001; 40:291-7.

16. Dean PA. Hereditary intestinal polyposis syndromes. Rev Gastroenterol Mex 1996; 61:100-11.

17. Gryfe R, Swallow C, Bapat B, Redston M, Gallinger S, Couture J. Molecular biology of colorectal cancer. Curr Probl Cancer 1997; 21:233-300.

18. Lagerstedt Robinson K, Liu T, Vandrovcova J i sur. Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer) diagnostics. J Natl Cancer Inst 2007; 99:291-9.

19. Vasen HF, Moslein G, Alonso A i sur. European guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (HNPCC). J Med Genet 2007; 2:2.

20. Coupier I, Pujol P. [Hereditary predispositions to gynaecological cancers]. Gynecol Obstet Fertil. 2005; 33:851-6.

21. Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, Rosner BA, Speizer FE. Relation of meat, fat, and fiber intake to the risk of colon cancer in a prospective study among women. N Engl J Med 1990; 323:1664-72.

22. Luchtenborg M, Weijenberg MP, de Goeij AF i sur. Meat and fish consumption, APC gene mutations and hMLH1 expression in colon and rectal cancer: a prospective cohort study (The Netherlands). Cancer Causes Control 2005; 16:1041-54.

23. Olmeda D, Castel S, Vilaro S, Cano A. Beta-catenin regulation during the cell cycle: implications in G2/M and apoptosis. Mol Biol Cell 2003; 14:2844-60.

24. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. Cell 1990; 61:759-67.

25. Giatromanolaki A, Sivridis E, Koukourakis MI. Tumour angiogenesis: vascular growth and survival. Apmis. 2004; 112:431-40.

26. Henderson BR, Fagotto F. The ins and outs of APC and beta-catenin nuclear transport. EMBO Rep 2002; 3:834-9.

27. Jaiswal AS, Narayan S. p53-dependent transcriptional regulation of the APC promoter in colon cancer cells treated with DNA alkylating agents. J Biol Chem 2001; 276:18193-9.

28. Kern A, Taubert H, Scheele J i sur. Association of p53 mutations, microvessel density and neoangiogenesis in pairs of colorectal cancers and corresponding liver metastases. Int J Oncol 2002; 21:243-9.

29. Fodde R, Kuipers J, Rosenberg C i sur. Mutations in the APC tumour suppressor gene cause chromosomal instability. Nat Cell Biol 2001; 3:433-8.

30. Galiatsatos P, Foulkes WD. Familial adenomatous polyposis. Am J Gastroenterol 2006; 101:385-98.

31. Nieuwenhuis MH, Vasen HF. Correlations between mutation site in APC and phenotype of familial adenomatous polyposis (FAP): a review of the literature. Crit Rev Oncol Hematol 2007; 61:153-61.

32. Choi HJ, Hyun MS, Jung GJ, Kim SS, Hong SH. Tumor angiogenesis as a prognostic predictor in colorectal carcinoma with special reference to mode of metastasis and recurrence. Oncology 1998; 55:575-81.

33. Allison JE, Tekawa IS, Ransom LJ, Adrain AL. A comparison of fecal occult-blood tests for colorectal-cancer screening. N Engl J Med 1996; 334:155-9.

34. McLoughlin RM, O'Morain CA. Colorectal cancer screening. World J Gastroenterol 2006; 12:6747-50.

35. Rex DK, Rahmani EY, Haseman JH, Lemmel GT, Kaster S, Buckley JS. Relative sensitivity of colonoscopy and barium enema for detection of colorectal cancer in clinical practice. Gastroenterology 1997; 112:17-23.

36. Fernandes LC, Kim SB, Saad SS, Matos D. Value of carcinoembryonic antigen and cytokeratins for the detection of recurrent disease following curative resection of colorectal cancer. World J Gastroenterol 2006; 12:3891-4.

37. Kohut K, Manno M, Gallinger S, Esplen MJ. Should healthcare providers have a duty to warn family members of individuals with an HNPCC-causing mutation? A survey of patients from the Ontario Familial Colon Cancer Registry. J Med Genet 2007; 44:404-7.

38. Kinney AY, Hicken B, Simonsen SE i sur. Colorectal cancer surveillance behaviors among members of typical and attenuated FAP families. Am J Gastroenterol 2007; 102:153-62.

39. Nomura AM, Hankin JH, Henderson BE i sur. Dietary fiber and colorectal cancer risk: the multiethnic cohort study. Cancer Causes Control. 2007; 18:753-64.

40. Glen H, Cassidy J. Vitamin D (and its analogs) in the treatment and prevention of cancer. Expert Rev Anticancer Ther 2006; 6:305-8.

41. Chan AT, Ogino S, Fuchs CS. Aspirin and the risk of colorectal cancer in relation to the expression of COX-2. N Engl J Med 2007; 356:2131-42.

42. Spychalski M, Dziki L, Dziki A. Chemoprevention of colorectal cancer - a new target needed? Colorectal Dis 2007; 9:397-401.

43. Ming SC. Adenocarcinoma and other malignant epithelial tumors of the intestines. U: Ming G, ur. Pathology of the gastrointestinal tractizd. Philadelphia - London: W.B. Saunders Company; 2002.

44. Hamilton SR, Aaltonen LA. World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics. Lyon: IARC 2000.

45. Qizilbash AH. Pathologic studies in colorectal cancer. A guide to the surgical pathology examination of colorectal specimens and review of features of prognostic significance. Pathol Annu 1982; 17:1-46.

46. Umar A, Boland CR, Terdiman JP i sur. Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. J Natl Cancer Inst 2004; 96:261-8.

47. Minsky BD, Mies C, Rich TA, Recht A, Chaffey JT. Colloid carcinoma of the colon and rectum. Cancer 1987; 60:3103-12.

48. Symonds DA, Vickery AL. Mucinous carcinoma of the colon and rectum. Cancer 1976; 37:1891-900.

49. Umpleby HC, Ranson DL, Williamson RC. Peculiarities of mucinous colorectal carcinoma. Br J Surg 1985; 72:715-8.

50. Sundblad AS, Paz RA. Mucinous carcinomas of the colon and rectum and their relation to polyps. Cancer 1982; 50:2504-9.

51. Okuno M, Ikehara T, Nagayama M, Kato Y, Yui S, Umeyama K. Mucinous colorectal carcinoma: clinical pathology and prognosis. Am Surg 1988; 54:681-5.

52. Dukes CE. The classification of cancer of the rectum. J Pathol Bacteriol 1932; 35:323-32.

53. Dukes CE. The Surgical Pathology of Rectal Cancer. J Clin Pathol 1949; 2:95-8.

54. Dukes CE, Bussey HJ. The spread of rectal cancer and its effect on prognosis. Br J Cancer 1958; 12:309-20.

55. Astler VB, Coller FA. The prognostic significance of direct extension of carcinoma of the colon and rectum. Ann Surg 1954; 139:846-52.

56. Sobin LH, Wittekind C. TNM Classification of malignant tumours.izd. New York: Wiley-Liss; 1997.

57. Ueno H, Hase K, Mochizuki H. Criteria for extramural perineural invasion as a prognostic factor in rectal cancer. Br J Surg 2001; 88:994-1000.

58. Jass JR, O'Brien M J, Riddell RH, Snover DC. Recommendations for the reporting of surgically resected specimens of colorectal carcinoma. Virchows Arch. 2007; 450:1-13.

59. AJJC cancer stageing manual. Philadelphia: Lippincott-Raven 2002.

60. Sobin LH, Wittekind C. TNM Classification of malignant tumours. New York: Wiley-Liss; 2002.

61. Goldstein NS, Turner JR. Pericolonic tumor deposits in patients with T3N+MO colon adenocarcinomas: markers of reduced disease free survival and intra-abdominal metastases and their implications for TNM classification. Cancer 2000; 88:2228-38.

62. Ueno H, Mochizuki H. Clinical significance of extrabowel skipped cancer infiltration in rectal cancer. Surg Today 1997; 27:617-22.

63. Ueno H, Mochizuki H, Tamakuma S. Prognostic significance of extranodal microscopic foci discontinuous with primary lesion in rectal cancer. Dis Colon Rectum 1998; 41:55-61.

64. Ratto C, Ricci R, Rossi C, Morelli U, Vecchio FM, Doglietto GB. Mesorectal microfoci adversely affect the prognosis of patients with rectal cancer. Dis Colon Rectum 2002; 45:733-42; discussion 42-3.

65. Prabhudesai A, Arif S, Finlayson CJ, Kumar D. Impact of microscopic extranodal tumor deposits on the outcome of patients with rectal cancer. Dis Colon Rectum 2003; 46:1531-7.

66. Bokey EL, Chapuis PH, Dent OF i sur. Factors affecting survival after excision of the rectum for cancer: a multivariate analysis. Dis Colon Rectum 1997; 40:3-10.

67. Glass RE, Fazio VW, Jagelman DG, Lavery IC, Weakley FL, Forsythe SR. The results of surgical treatment of cancer of the colon at the Cleveland Clinic from 1965-1975: classification of the spread of colon cancer and long-term survival. Int J Colorectal Dis 1986; 1:33-9.

68. Adams DR, Blatchford GJ, Lin KM, Ternent CA, Thorson AG, Christensen MA. Use of preoperative ultrasound staging for treatment of rectal cancer. Dis Colon Rectum 1999; 42:159-66.

69. Chiesura-Corona M, Muzzio PC, Giust G, Zuliani M, Pucciarelli S, Toppan P. Rectal cancer: CT local staging with histopathologic correlation. Abdom Imaging 2001; 26:134-8.

70. Kim NK, Kim MJ, Park JK, Park SI, Min JS. Preoperative staging of rectal cancer with MRI: accuracy and clinical usefulness. Ann Surg Oncol 2000; 7:732-7.

71. Gagner M. Value of preoperative physiologic assessment in outcome of patients undergoing major surgical procedures. Surg Clin North Am 1991; 71:1141-50.

72. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. Crit Care Med 1985; 13:818-29.

73. Heys SD, Walker LG, Smith I, Eremin O. Enteral nutritional supplementation with key nutrients in patients with critical illness and cancer: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. Ann Surg 1999; 229:467-77.

74. Daly JM, Bonau R, Stofberg P, Bloch A, Jeevanandam M, Morse M. Immediate postoperative jejunostomy feeding. Clinical and metabolic results in a prospective trial. Am J Surg 1987; 153:198-206.

75. Bucher P, Gervaz P, Soravia C, Mermillod B, Erne M, Morel P. Randomized clinical trial of mechanical bowel preparation versus no preparation before elective left-sided colorectal surgery. Br J Surg 2005; 92:409-14.

76. Song F, Glenny AM. Antimicrobial prophylaxis in colorectal surgery: a systematic review of randomized controlled trials. Br J Surg 1998; 85:1232-41.

77. Mellgren A, Sirivongs P, Rothenberger DA, Madoff RD, Garcia-Aguilar J. Is local excision adequate therapy for early rectal cancer? Dis Colon Rectum 2000; 43:1064-71; discussion 71-4.

78. Madbouly KM, Remzi FH, Erkek BA i sur. Recurrence after transanal excision of T1 rectal cancer: should we be concerned? Dis Colon Rectum. 2005; 48:711-9; discussion 9-21.

79. Lee W, Lee D, Choi S, Chun H. Transanal endoscopic microsurgery and radical surgery for T1 and T2 rectal cancer. Surg Endosc 2003; 17:1283-7.

80. Cushieri A, Giles GR, Moosa AR. Essential Surgical Practice. Butterworth-Heinemann Ltd. 1988.

81. Cianchi F, Palomba A, Boddi V i sur. Lymph node recovery from colorectal tumor specimens: recommendation for a minimum number of lymph nodes to be examined. World J Surg 2002; 26:384-9. Epub 2002 Jan 15.

82. Yoshimatsu K, Ishibashi K, Umehara A i sur. How many lymph nodes should be examined in Dukes' B colorectal cancer? Determination on the basis of cumulative survival rate. Hepatogastroenterology 2005; 52:1703-6.

83. Krmpotić-Nemanić J. Anatomija čovjeka. Zagreb: Jugoslavenska medicinska naklada 1990.

84. Heald RJ. The 'Holy Plane' of rectal surgery. J R Soc Med 1988; 81:503-8.

85. Heald RJ, Husband EM, Ryall RD. The mesorectum in rectal cancer surgery--the clue to pelvic recurrence? Br J Surg 1982; 69:613-6.

86. Zaheer S, Pemberton JH, Farouk R, Dozois RR, Wolff BG, Ilstrup D. Surgical treatment of adenocarcinoma of the rectum. Ann Surg 1998; 227:800-11.

87. Konyalian VR, Rosing DK, Haukoos JS i sur. The role of primary tumour resection in patients with stage IV colorectal cancer. Colorectal Dis 2007; 9:430-7.

88. Gannon CJ, Zager JS, Chang GJ i sur. Pelvic exenteration affords safe and durable treatment for locally advanced rectal carcinoma. Ann Surg Oncol 2007; 14:1870-7. Epub 2007 Apr 4.

89. Nakafusa Y, Tanaka T, Tanaka M, Kitajima Y, Sato S, Miyazaki K. Comparison of multivisceral resection and standard operation for locally advanced colorectal cancer: analysis of prognostic factors for short-term and long-term outcome. Dis Colon Rectum 2004; 47:2055-63.

90. Lochan R, White SA, Manas DM. Liver resection for colorectal liver metastasis. Surg Oncol 2007; 16:33-45.

91. Yamada H, Katoh H, Kondo S, Okushiba S, Morikawa T. Repeat hepatectomy for recurrent hepatic metastases from colorectal cancer. Hepatogastroenterology 2001; 48:828-30.

92. Martin R, Paty P, Fong Y i sur. Simultaneous liver and colorectal resections are safe for synchronous colorectal liver metastasis. J Am Coll Surg 2003; 197:233-41; discussion 41-2.

93. Doko M, Zovak M, Ledinsky M i sur. Safety of simultaneous resections of colorectal cancer and liver metastases. Coll Antropol 2000; 24:381-90.

94. Ambiru S, Miyazaki M, Ito H i sur. Resection of hepatic and pulmonary metastases in patients with colorectal carcinoma. Cancer 1998; 82:274-8.

95. Goligher JC, Graham NG, De Dombal FT. Anastomotic dehiscence after anterior resection of rectum and sigmoid. Br J Surg 1970; 57:109-18.

96. Kneist W, Junginger T. Long-term urinary dysfunction after mesorectal excision: A prospective study with intraoperative electrophysiological confirmation of nerve preservation. Eur J Surg Oncol 2007; 22:22-31.

97. Kim T, Chae G, Chung SS i sur. Faecal incontinence in male patients. Colorectal Dis 2007; 10:11-6.

98. Darby CR, Berry AR, Mortensen N. Management variability in surgery for colorectal emergencies. Br J Surg 1992; 79:206-10.

99. Mealy K, Salman A, Arthur G. Definitive one-stage emergency large bowel surgery. Br J Surg 1988; 75:1216-9.

100. Suzuki N, Saunders BP, Thomas-Gibson S, Akle C, Marshall M, Halligan S. Colorectal stenting for malignant and benign disease: outcomes in colorectal stenting. Dis Colon Rectum 2004; 47:1201-7.

101. Costi R, Mazzeo A, Di Mauro D i sur. Palliative Resection of Colorectal Cancer: Does It Prolong Survival? Ann Surg Oncol 2007; 31:131-9.

102. Patankar SK, Larach SW, Ferrara A i sur. Prospective comparison of laparoscopic vs. open resections for colorectal adenocarcinoma over a ten-year period. Dis Colon Rectum 2003; 46:601-11.

103. Wolpin BM, Meyerhardt JA, Mamon HJ, Mayer RJ. Adjuvant treatment of colorectal cancer. CA Cancer J Clin 2007; 57:168-85.

104. Thomas DM, Zalcberg JR. 5-fluorouracil: a pharmacological paradigm in the use of cytotoxics. Clin Exp Pharmacol Physiol 1998; 25:887-95.

105. O'Connell MJ. A phase III trial of 5-fluorouracil and leucovorin in the treatment of advanced colorectal cancer. A Mayo Clinic/North Central Cancer Treatment Group study. Cancer 1989; 63:1026-30.

106. Staib L, Link KH, Henne-Bruns D. [Interferon-alpha in adjuvant treatment of colorectal carcinoma]. Kongressbd Dtsch Ges Chir Kongr 2002; 119:142-5.

107. O'Connell MJ, Klaassen DJ, Everson LK, Cullinan S, Wieand HS. Clinical studies of biochemical modulation of 5-fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer by the North Central Cancer Treatment Group and Mayo Clinic. NCI Monogr 1987:185-8.

108. Kerr DJ. A United Kingdom coordinating committee on cancer research study of adjuvant chemotherapy for colorectal cancer: preliminary results. Semin Oncol 2001; 28:31-4.

109. Araujo SE, de Paris Caravatto PP, de Campos FG i sur. Colorectal cancer among patients aged 75 years or over. Hepatogastroenterology 2007; 54:427-30.

110. Kelly C, Cassidy J. Capecitabine in the treatment of colorectal cancer. Expert Rev Anticancer Ther 2007; 7:803-10.

111. Mehra R, Murren J, Chung G, Smith B, Psyrri A. Severe irinotecan-induced toxicities in a patient with uridine diphosphate glucuronosyltransferase 1A1 polymorphism. Clin Colorectal Cancer 2005; 5:61-4.

112. Kabbinavar FF, Schulz J, McCleod M i sur. Addition of bevacizumab to bolus fluorouracil and leucovorin in first-line metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase II trial. J Clin Oncol 2005; 23:3697-705.

113. Kabbinavar FF, Hambleton J, Mass RD, Hurwitz HI, Bergsland E, Sarkar S. Combined analysis of efficacy: the addition of bevacizumab to fluorouracil/leucovorin improves survival for patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2005; 23:3706-12.

114. Hurwitz HI, Fehrenbacher L, Hainsworth JD i sur. Bevacizumab in combination with fluorouracil and leucovorin: an active regimen for first-line metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2005; 23:3502-8.

115. Souglakos J, Androulakis N, Syrigos K i sur. FOLFOXIRI (folinic acid, 5-fluorouracil, oxaliplatin and irinotecan) vs FOLFIRI (folinic acid, 5-fluorouracil and irinotecan) as first-line treatment in metastatic colorectal cancer (MCC): a multicentre randomised phase III trial from the Hellenic Oncology Research Group (HORG). Br J Cancer 2006; 94:798-805.

116. Ragnhammar P, Hafstrom L, Nygren P, Glimelius B. A systematic overview of chemotherapy effects in colorectal cancer. Acta Oncol 2001; 40:282-308.

117. Mahteme H, Pahlman L. Good colorectal cancer surgery. Tech Coloproctol 2005; 9:1-7.

118. Thomschke D, Kyau-Ummen B, Halbfass HJ. [Local recurrence and survival rate after rectal cancer operations and multimodal therapy]. Chirurg 2002; 73:245-54.

119. Glimelius B, Gronberg H, Jarhult J, Wallgren A, Cavallin-Stahl E. A systematic overview of radiation therapy effects in rectal cancer. Acta Oncol 2003; 42:476-92.

120. Birgisson H, Pahlman L, Gunnarsson U, Glimelius B. Late adverse effects of radiation therapy for rectal cancer - a systematic overview. Acta Oncol 2007; 46:504-16.

121. Hunerbein M. Endorectal ultrasound in rectal cancer. Colorectal Dis 2003; 5:402-5.

122. Minsky BD. Multidisciplinary management of resectable rectal cancer. Oncology (Williston Park) 1996; 10:1701-8, 13-4; discussion 14-18.

123. Brunner TB, Grabenbauer GG, Meyer T, Golcher H, Sauer R, Hohenberger W. Primary resection versus neoadjuvant chemoradiation followed by resection for locally resectable or potentially resectable pancreatic carcinoma without distant metastasis. A multi-centre prospectively randomised phase II-study of the Interdisciplinary Working Group Gastrointestinal Tumours (AIO, ARO, and CAO). BMC Cancer 2007; 7:41-68.

124. Scoggins CR, Meszoely IM, Blanke CD, Beauchamp RD, Leach SD. Nonoperative management of primary colorectal cancer in patients with stage IV disease. Ann Surg Oncol 1999; 6:651-7.

125. Gabriel WB, Dukes CE, Bussey HJR. Lymphatic spread in cancer of the rectum. Br J Surg 1935; 23:395-413.

126. Szynglarewicz B, Matkowski R, Forgacz J i sur. Clinical factors in prediction of prognosis after anterior resection with total mesorectal excision for carcinoma of the rectum. Oncol Rep 2007; 17:471-5.

127. Topal B, Aerts JL, Roskams T i sur. Cancer cell dissemination during curative surgery for colorectal liver metastases. Eur J Surg Oncol 2005; 31:506-11.

128. Fidler IJ. Critical factors in the biology of human cancer metastasis: twenty-eighth G.H.A. Clowes memorial award lecture. Cancer Res 1990; 50:6130-8.

129. Fidler IJ. Modulation of the organ microenvironment for treatment of cancer metastasis. J Natl Cancer Inst 1995; 87:1588-92.

130. Paget S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast. Lancet 1889; 1:571-3.

131. Ueno H, Mochizuki H, Hashiguchi Y i sur. Extramural cancer deposits without nodal structure in colorectal cancer: optimal categorization for prognostic staging. Am J Clin Pathol 2007; 127:287-94.

132. Harrison JC, Dean PJ, el-Zeky F, Vander Zwaag R. Impact of the Crohn's-like lymphoid reaction on staging of right-sided colon cancer: results of multivariate analysis. Hum Pathol 1995; 26:31-8.

133. Chapuis PH, Dent OF, Fisher R i sur. A multivariate analysis of clinical and pathological variables in prognosis after resection of large bowel cancer. Br J Surg 1985; 72:698-702.

134. Jass JR, Morson BC. Reporting colorectal cancer. J Clin Pathol 1987; 40:1016-23.

135. Farhoud S, Bromberg SH, Barreto E, Godoy AC. [Clinical and macroscopic variables that influence the prognosis of colorectal carcinoma]. Arq Gastroenterol 2002; 39:163-72.

136. Ratiu N, Gelbmann C, Rath HR i sur. Chromoendoscopy with indigo carmine in flexible sigmoidoscopy screening: does it improve the detection of adenomas in the distal colon and rectum? J Gastrointestin Liver Dis 2007; 16:153-6.

137. Kudo S, Kashida H, Nakajima T, Tamura S, Nakajo K. Endoscopic diagnosis and treatment of early colorectal cancer. World J Surg 1997; 21:694-701.

138. Abe S, Terai T, Sakamoto N i sur. Clinicopathological features of nonpolypoid colorectal tumors as viewed from the patients' background. J Gastroenterol 2006; 41:325-31.

139. Kudo S, Kashida H, Tamura T i sur. Colonoscopic diagnosis and management of nonpolypoid early colorectal cancer. World J Surg 2000; 24:1081-90.

140. Kudo S, Tamegai Y, Yamano H, Imai Y, Kogure E, Kashida H. Endoscopic mucosal resection of the colon: the Japanese technique. Gastrointest Endosc Clin N Am 2001; 11:519-35.

141. Dukes CE. Cancer of the rectum: an analysis of 1000 cases. J Pathol Bacteriol 1940; 50:527–39.

142. Dukes CE. The surgical pathology of rectal cancer: president's address. Proc R Soc Med 1944; 37:131–44.

143. Gilchrist RK, David VC. Lymphatic spread of carcinoma of the rectum. Ann Surg Oncol 1938; 108:642.

144. Sunderland DA. The significance of vein invasion by cancer of the rectum and sigmoid: a microscopic study of 210 cases. Cancer Biother Radiopharm 1949; 2:429 –37.

145. Seefeld PH, Bargen JA. The spread of carcinoma of the rectum: invasion of lymphatics, veins, and nerves. Ann Surg 1943; 118:76–90.

146. Glover RP, Waugh JM. The retrograde lymphatic spread of carcinoma of the "rectosigmoid region. Surg Gynecol Obstet 1946; 82:434–48.

147. Quirke P, Morris E. Reporting colorectal cancer. Histopathology 2007; 50:103-12.

148. de Leon ML, Schoetz DJ, Jr., Coller JA, Veidenheimer MC. Colorectal cancer: Lahey Clinic experience, 1972-1976. An analysis of prognostic indicators. Dis Colon Rectum 1987; 30:237-42.

149. Michelassi F, Ayala JJ, Balestracci T, Goldberg R, Chappell R, Block GE. Verification of a new clinicopathologic staging system for colorectal adenocarcinoma. Ann Surg 1991; 214:11-8.

150. Mulcahy HE, Toner M, Patchett SE, Daly L, O'Donoghue DP. Identifying stage B colorectal cancer patients at high risk of tumor recurrence and death. Dis Colon Rectum 1997; 40:326-31.

11. ŽIVOTOPIS

Rođen sam 04.07.1961. godine u Livnu, Bosna i Hercegovina. Osnovnu školu i Klasičnu gimnaziju završio sam u Zagrebu. Na medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu sam diplomirao 1987. god. Tijekom studija obavljao sam dužnost demonstratora na Katedri za anatomiju. Tijekom studija i pripravničkog staža radio sam u laboratoriju za biomehaniku prof. S. Vukičevića

Obvezni liječnički staž sam obavio pri DZ Dubrava u Zagrebu, nakon čega sam u razdoblju od 1987. do 1990. godine volontirao na Klinici za kirurgiju KB "Merkur" u Zagrebu.

Tijekom domovinskog rata, u kojem sam sudjelovao kao dragovoljac, bio sam pri Glavnom stožeru saniteta, u razdoblju od 1990. do 1992., a do 1995. pri Mobilnim kirurškim ekipama MORH-a. Odlikovan sam Spomenicom domovinskog rata i Odlikovanjem reda Danice s likom Katarine Zrinske.

Opću kirurgiju sam specijalizirao u KB "Sestre milosrdnice", od veljače 1992. godine, do položenog specijalističkog ispita, u travnju 1996. godine, od kada sam u stalnom radnom odnosu na Koloproktološkom odjelu Klinike za kirurgiju. Poslijediplomski studij «Ultrazvuk u kliničkoj medicini» na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu završio sam 1992. godine a znanstveni poslijediplomski studij na istom fakultetu 2003. godine.

U svibnju 2007. godine položio sam subspecijalistički ispit iz digestivne kirurgije.

Tijekom 1996. i 1997. godine boravio sam na edukaciji iz kirurgije jetre u Ljubljani, kod prof. dr. E. Gadžijeva, a tijekom obje godine polazio sam tečaj «Hepatobiliary school» u Ljubljani.

Godine 1998. završio sam napredni tečaj iz hepatobilijarne kirurgije u Parizu (Hopital Beaujon, na odjelu digestivne kirurgije prof. J. Belghitija).

Godine 1999. ponovno sam mjesec dana boravio na istoj klinici u Parizu, uz edukaciju iz digestivne i transplantacijske kirurgije.

Tijekom 1997., 1999., 2000. i 2002. godine pohađao sam napredni tečaj iz digestivne kirurgije u Madridu.

Sudjelovao sam na Svjetskim kongresima hepatobilijarne kirurgije u Ateni 2000., Tokiju 2002. i Hong Kongu 2002., na koloproktološkim kongresima u Berlinu 1995. i u Ljubljani 1997. i 2000. godine. Također sam sudjelovao na Europskim radiološkim kongresima u Beč (uz naprednu edukaciju iz ultrazvuka) 2002. i 2003. godine.

Autor sam ili koautor više radova na nacionalnim kongresima i simpozijima. Objavio sam 15 znanstvenih radova u indeksiranim medicinskim časopisima, od čega je 11 radova objavljeno u časopisima citiranim u Current Contents.

Oženjen sam, imam dva sina.