

UNIVERZITET U BEOGRADU
MEDICINSKI FAKULTET

Damir S. Jašarović

**ZNAČAJ PREOPERATIVNIH I
INTRAOPERATIVNIH FAKTORA U
DONOŠENJU ODLUKE O TIPU
REKONSTRUKCIJE INTESTINALNOG
KONTINUITETA NAKON RESEKCIJE
KOLOREKTALNOG KARCINOMA**

doktorska disertacija

Beograd, januar 2022. godine

UNIVERSITY OF BELGRADE
MEDICAL FACULTY

Damir S. Jašarović

**THE IMPORTANCE OF PREOPERATIVE AND
INTRAOPERATIVE FACTORS IN MAKING A
DECISION ON THE TYPE OF INTESTINAL
CONTINUITY RECONSTRUCTION AFTER
COLORECTAL CARCINOMA RESECTION**

Doctoral Dissertation

Belgrade, January 2022.

Mentor: Prof. dr Dragoš Stojanović, redovni Profesor hirurgije Medicinskog fakulteta u Beogradu

Članovi komisije:

Prof. dr Dragan Radovanović, redovni Profesor hirurgije Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu

Prof dr Dejan Stevanović, vanredni Profesor hirurgije Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu

Prof. dr Mladan Protić, vanredni Profesor hirurgije Medicinskog fakulteta Univerziteta u Novom Sadu

Datum odbrane:

ZNAČAJ PREOPERATIVNIH I INTRAOPERATIVNIH FAKTORA U DONOŠENJU ODLUKE O TIPU REKONSTRUKCIJE INTESTINALNOG KONTINUITETA NAKON RESEKCIJE KOLOREKTALNOG KARCINOMA

SAŽETAK:

Cilj: Osnovni cilj ovog istraživanja je da se ispituju preoperativni, intraoperativni i postoperativni faktori rizika za popuštanje anastomoze nakon operacije kolorektalnog karcinoma, kao i njihova pojedinačna ili udružena povezanost sa popuštanjem anastomoze u odnosu na primarnu lokaciju malignog tumora.

Metodologija: U okviru retrospektivne studije je analizirana medicinska dokumentacija pacijenata sa operativnim lečenjem kolorektalnog karcinoma u periodu od januara 2013. do decembra 2017. godine u kliničko-bolničkom centru. Studijom su obuhvaćeni samo pacijenti sa elektivnom operacijom i primarnom anastomozom.

Rezultati: U uzorku od 153 pacijenata, 10,6% je imalo popuštanje anastomoze na sigmoidnom delu kolona i rektumu, a 8,2% je imalo popuštanje anastomoze u proksimalnim delovima kolona. U modelu logističke regresije za sve pacijente sa popuštanjem anastomoze visoku pozitivnu prediktivnu vrednost su imali multiorganska resekcija i odloženi period započinjanja nesmetanog peroralnog unosa. U uzorku pacijenata sa popuštanjem anastomoze u sigmoidnom delu kolona i rektumu, model logističke regresije je izdvojio slabu diferentovanost malignog tumora i odloženi period započinjanja nesmetanog peroralnog unosa kao faktor sa visokom prediktivnom vrednošću.

Zaključak: Popuštanje anastomoze nije zavisilo od tipa rekonstrukcije intestinalnog kontinuiteta nakon resekcije kolorektalnog karcinoma, već od potrebe za izvođenjem složenog operativnog zahvata koji obuhvata multiorgansku resekciju kod većeg stepena raširenosti tumora bez obzira na njegovu primarnu lokalizaciju. Slabo diferentovani maligni tumor u rektosigmoidnoj regiji je dovodio do višestruke verovatnoće popuštanja anastomoze, bez uticaja tipa intraoperativne rekonstrukcije intestinalnog kontinuiteta.

Ključne reči: kolorektalni karcinom; popuštanje anastomoze; faktori rizika; karcinom rektuma; karcinom kolona; prediktivni faktori.

NAUČNA OBLAST: Medicina

UŽA NAUČNA OBLAST: Rekonstruktivna hirurgija

UDK Br.:

THE IMPORTANCE OF PREOPERATIVE AND INTRAOPERATIVE FACTORS IN MAKING A DECISION ON THE TYPE OF INTESTINAL CONTINUITY RECONSTRUCTION AFTER COLORECTAL CARCINOMA RESECTION

ABSTRACT:

Purpose: The aim of this study was to investigate preoperative, intraoperative and postoperative risk factors for anastomosis leakage (AL), as well as to examine their individual and joined correlations with AL according to the primary tumor location.

Method: We retrospectively reviewed records of patients having undergone colorectal surgical procedures for malignancies between January 2013 and December 2017 in tertiary level hospital. Only elective procedures with primary anastomosis were included.

Results: Out of 153 patients, AL occurred in 10.6% of patients with primary tumor in the sigmoid colon and rectum, and in 8.2% of patients with primary tumor in the proximal sections of the colon. Logistic regression model showed that predictors with high predictive values of overall AL were multiorgan resection and delayed peroral intake. Predictors for patients with sigmoid colon and rectum AL were high tumor grade and also delayed peroral intake.

Conclusion: Occurrence of AL wasn't correlated with type of colon and rectum reconstruction after colon cancer resection, but it was connected to the need of performance of very complex operative procedure with multiorgan resection related to the invasive tumor regardless the primary location. Low differentiated rectal and sigmoid cancer has multiple probability for AL, without influence of reconstruction type.

Key words: Colorectal cancer; Anastomotic leak; Risk factors; Rectal cancer; Colon cancer; Predictive factors.

SCIENTIFIC FIELD: Medicine

SCIENTIFIC SUBFIELD: Reconstructive Surgery

UDK No:

SADRŽAJ

Poglavlje		
1.	UVOD	1
1.1.	Kolorektalni karcinom – Definicija, epidemiologija i prevencija	1
1.1.1.	Epidemiološke karakteristike kolorektalnog karcinoma	1
1.1.2.	Faktori rizika za nastanak kolorektalnog karcinoma	4
1.1.3.	Prevencija kolorektalnog karcinoma	6
1.2.	Kolorektalni karcinom – etiopatogeneza, klinička slika, dijagnostika i stadiranje	6
1.2.1.	Etiopatogeneza kolorektalnog karcinoma	6
1.2.2.	Klinička slika, dijagnostika i stadiranje kolorektalnog karcinoma	8
1.2.2.1.	Klinička slika	8
1.2.2.2.	Dijagnostika	8
1.2.2.3.	Stadiranje	9
1.3.	Lečenje kolorektalnog karcinoma	10
1.3.1.	Endoskopsko lečenje kolorektalnog karcinoma	10
1.3.2.	Hirurško lečenje kolorektalnog karcinoma	11
1.3.2.1.	Istorijat kolorektalne hirurgije	11
1.3.2.2.	Modaliteti hirurškog lečenja	13
1.3.2.2.1.	Hirurgija kolona	13
1.3.2.2.2.	Hirurgija rektuma	13
1.3.2.2.3.	Laparoskopska hirurgija kolona	14
1.3.2.2.4.	Robotika u kolorektalnoj hirurgiji	15
1.3.2.3.	Anastomoze u kolorektalnoj hirurgiji	15
1.3.2.3.1.	Ručno kreirane anastomoze	15
1.3.2.3.2.	Staplerske anastomoze	16
1.3.2.4.	Komplikacije kolorektalne hirurgije	17
1.3.2.4.1.	Opšte komplikacije	17
1.3.2.4.2.	Komplikacije kolorektalnih anastomoza	18
1.3.2.4.2.1.	Infekcija	18
1.3.2.4.2.2.	Krvarenje sa anastomoze	19
1.3.2.4.2.3.	Stenoza anastomoze	22
1.3.3.	Hemoradioterapija, sistemska i biološka terapija kolorektalnih karcinoma	23

1.3.3.1.	Hemoradioterapija	23
1.3.2.2.	Sistemska i biološka terapija	23
1.3.4.	Kvalitet života i prognoza obolelih od kolorektalnog karcinoma	24
2.	Ciljevi istraživanja	25
3.	Materijal i metode	26
3.1.	Karakteristike ispitanika	26
3.2.	Metodologija i karakteristike hirurškog lečenja	26
3.3.	Statistička obrada podataka	28
4.	Rezultati	29
4.1.	Analiza demografskih karakteristika pacijenata sa kolorektalnim karcinomom	29
4.2.	Analiza karakteristika tumora u odnosu na demografske karakteristike pacijenata sa kolorektalnim karcinomom	32
4.3	Analiza demografskih karakteristika pacijenata i toka hirurškog lečenja u odnosu na primarnu lokalizaciju kolorektalnog karcinoma	35
4.4.	Analiza pojave popuštanja anastomoze nakon operacije kolorektalnih karcinoma	39
4.5.	Analiza pojave popuštanja anastomoza nakon operacije karcinoma u odnosu na primarnu lokalizaciju	43
4.6.	Analiza prediktora popuštanja anastomoze nakon operacije kolorektalnih karcinoma	47
5.	Diskusija	49
6.	Zaključci	55
7.	Literatura	57

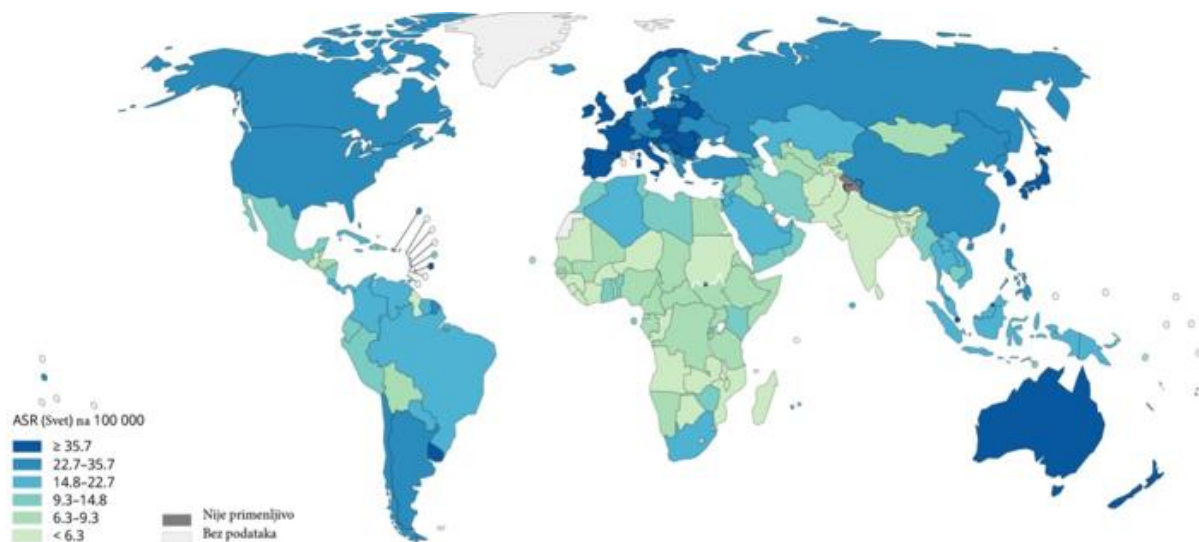
1. UVOD

1.1. KOLOREKTALNI KARCINOM – DEFINICIJA, EPIDEMIOLOGIJA I PREVENCIJA

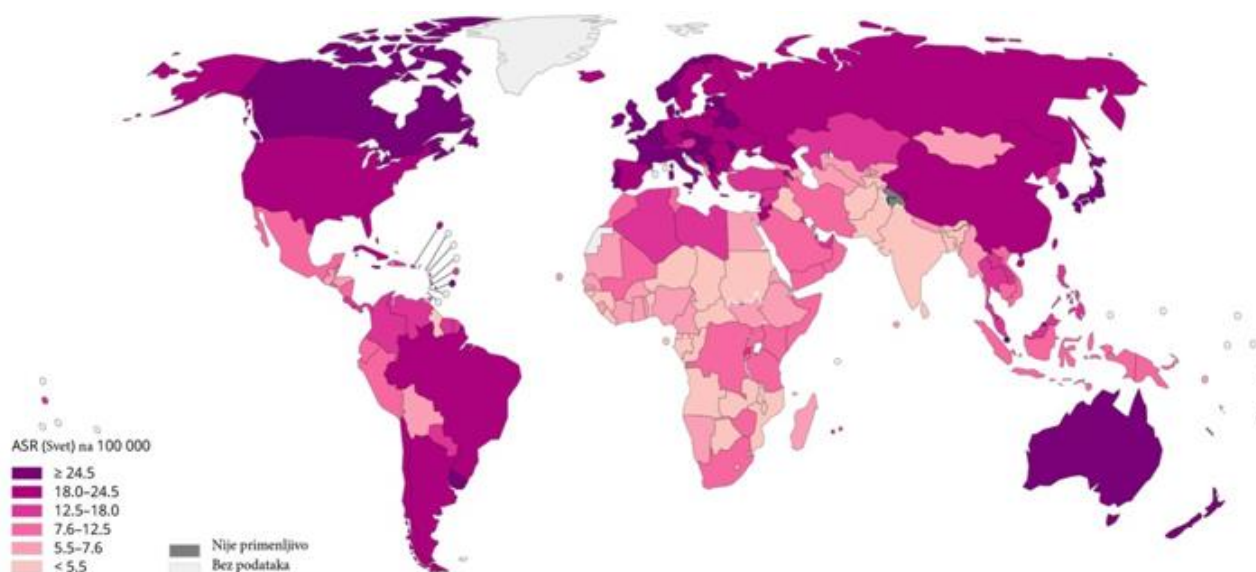
Kolorektalni karcinom obuhvata regije debelog creva (cekuma, ascedentnog, transversalnog, descendentnog i sigmoidalnog dela kolona) i rektuma te se terminološki bez obzira na primarnu lokaciju malignog tumora zajedno predstavlja kao karcinom kolorektuma. Zbog embrioloških, histopatoloških i anatomskih specifičnosti, kao i zbog svoje etiopatogenetske evolucije, ovaj maligni tumor se deli na karcinom desnostranog kolona (proksimalni) i karcinom levostranog kolona i rektuma (distalni), što u mnogome određuje način lečenja i prognozu ove bolesti¹.

1.1.1. EPIDEMIOLOŠKE KARAKTERISTIKE KOLOREKTALNIH KARCINOMA

Prema procenama Međunarodne agencije za istraživanje karcinoma (GLOBOCAN) za 2020. godinu, kolorektalni karcinom je bio na četvrtom mestu po učešću u oboljevanju sa 1.931.590 novih slučajeva i na trećem mestu (broj umrlih 935173) kao uzrok umiranja od malignih bolesti u oba pola u svetu². Po procenama GLOBOCAN-a za 2020. godinu, standardizovana stopa incidence karcinoma kolona je na četvrtom mestu a karcinoma rektuma na osmom, sa ukupnom incidencom od 19,5 na 100.000 stanovnika, iza incidence karcinoma dojke (47,8), prostate (30,7) i pluća (22,4)³. Incidenca kolorektalnog karcinoma je veća kod muškaraca (20,6) u odnosu na žene (16,2). Procenjena standardizovana stopa mortaliteta za kolorektalni karcinom je za 2020. godinu iznosila 9,0 na 100000 stanovnika. Kumulativni rizik u populaciji 0-74 godine od umiranja je veći kod muškog pola (1,18) u odnosu na ženski pol (0,73)².



Grafikon 1. Grafički prikaz incidence kolorektalnog karcinoma u svetu u 2020. godini, kod muškaraca (Izvor podataka i grafika: GLOBOCAN, 2020.)

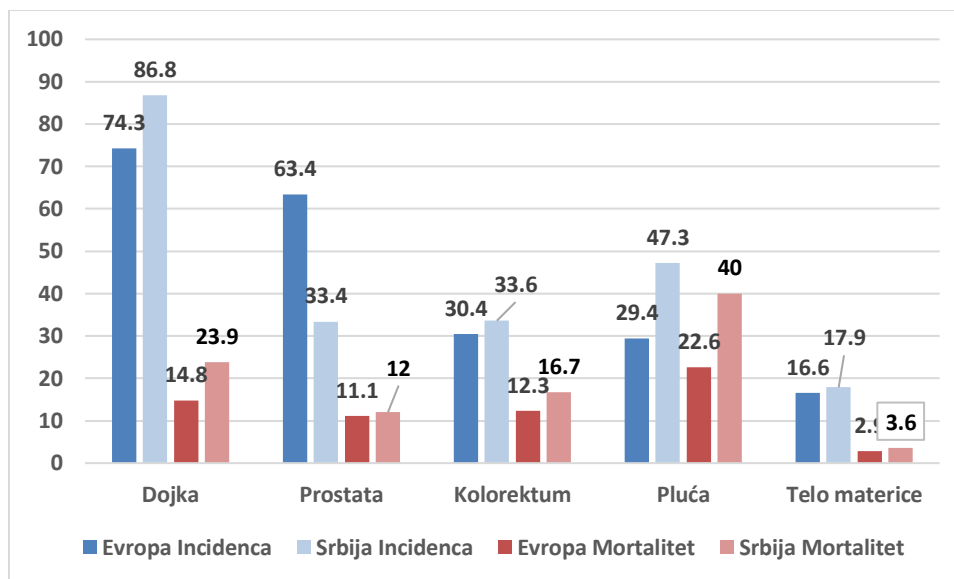


Grafikon 2. Grafički prikaz incidence kolorektalnog karcinoma u svetu u 2020. godini, kod žena (Izvor podataka i grafika: GLOBOCAN, 2020.)

Kolorektalni karcinom se kod muškaraca javlja 1,5 puta češće nego kod žena, 3-4 puta češće u razvijenim zemljama nego zemljama u razvoju⁴.

Razvijene zemlje su u većem riziku od zemalja u razvoju. Južna i Severna Evropa, Australija i Novi Zeland su regioni sa najvećom incidencom za karcinom kolona. Regioni sa najvećom incidencom za rektalni karcinom su Istočna Evropa, Istočna Azija, Australija i Novi Zeland². Incidenca kolorektalnog karcinoma varira kako od regiona do regiona tako i od zemlje do zemlje čak i do osam puta. U zemljama u razvoju trend je da incidenca podjednako raste sa razvojem humanog indeksa rasta.

Po visini incidence i mortaliteta od kolorektalnog karcinoma za oba pola, Evropska populacija se nalazi na drugom mestu u svetu. U Evropi je u 2020. godini, učešće novoobolelih od kolorektalnog karcinoma bilo na drugom mestu (iza karcinoma dojke) i iznosilo je 12,9% (ukupno 520.000 obolelih)⁵. Na grafikonu 3. je prikazano poređenje procenjenih vrednosti stopa incidence i mortaliteta za najčešće maligne tumore u Evropi i Srbiji za 2020. godinu kod oba pola, gde su visina stopa u Srbiji za kolorektalni karcinom iznad Evropskog proseka².



Grafikon 3. Uporedni prikaz procenjenih uzrasno standardizovanih stopa incidence i mortaliteta od malignih tumora u 2020. godini za oba pola i svih uzrasta u Evropi i Srbiji (0-84. godine, u odnosu na populaciju sveta) (Izvor podataka: GLOBOCAN, 2020.)

Zemlje sa najvećom incidencom kolorektalnog karcinoma na 100.000 stanovnika Evrope su za muški pol Slovačka (141,3), Mađarska (70,6) i Slovenija (133,3), a Norveška (92,7), Danska (83,9) i Holandija (78,9) za ženski pol².

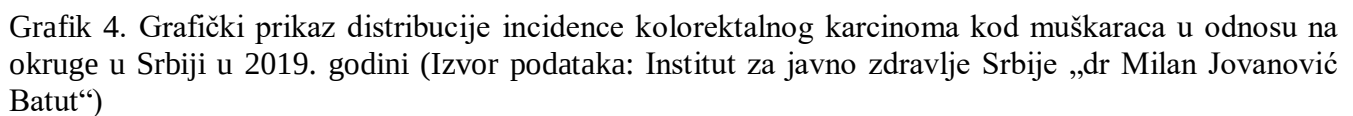
Odnos između trendova incidence i smrtnosti kolorektalnog karcinoma se kategoriše u tri jasne kategorije. Prva kategorija se sastoji od zemalja sa srednjim humanim indeksom razvoja kao što su Brazil, Rusija, Kina, Latinska Amerika, Filipini i Baltik u kojima je došlo do porasta kako incidence tako i mortaliteta u protekloj deceniji. Ove zemlje prolaze kroz ekonomsku tranziciju, što je verovatno razlog ovog povećanja. Druga kategorija se sastoji od zemalja sa visokim humanim indeksom razvoja kao što su Kanada, Ujedinjeno Kraljevstvo, Danska i Singapur u kojima je došlo do povećanja incidence ali pada mortaliteta što se objašnjava ranom dijagnostikom i boljim lečenjem. Treća kategorija država sa najvećim humanim indeksom razvoja kao što su Sjedinjene Američke Države, Japan, Island, Francuska su doživele pad kako incidence tako i pad mortaliteta što se objašnjava boljom prevencijom i uspešnijim lečenjem².

Iako je, sveukupno gledano, došlo do pada incidence i mortaliteta u Sjedinjenim Američkim Državama, ipak je došlo do porasta incidence onih između 20 i 49 godina starosti. Incidenca za tu starosnu grupu je 1975. godine bila 9,3 na 100.000, dok je 2015. godine bila 13,7 na 100.000, što predstavlja značajan rast⁶.

Uvođenje boljeg skrininga, rane dijagnostike i napredak ranog tretmana kolorektalnog karcinoma je inicijalno dovelo do porasta incidence ali i do pada mortaliteta. Najznačajniji faktori koji su doveli do pada mortaliteta kolorektalnog karcinoma su rana dijagnostika u vidu fleksibilne kolonoskopije ili sigmoidoskopije a potom i polipektomija, CT kolonografije i FOBT⁶. U Sjedinjenim Američkim Državama petogodišnje preživljavanje za prvi stadijum kolorektalnog karcinoma je oko 92%, za IIA stadijum je 87%, IIB je 65%. Interesantno je da je za IIIA stadijum 90% a IIIB 72% što je više nego za IIA i IIB stadijum. Petogodišnje preživljavanje za IIIC stadijum je 53% dok je za IV stadijum ili metastatski kolorektalni karcinom, petogodišnje preživljavanje 12%⁶.

Maligni tumori u Srbiji su drugi vodeći uzrok oboljevanja i to posle kardiovaskularnih bolesti. Na osnovu standardizovane stope incidencije, kolorektalni karcinom se nalazi na drugom mestu oboljevanja u

Prema podacima Instituta za javno zdravlje Srbije, “Dr Milan Jovanović Batut”, u 2019. godini je standardizovana stopa incidencije na 100.000 stanovnika (u odnosu na populaciju sveta) za kolorektalni karcinom iznosila 40,9 za muškarce i 23,5 za žene⁷. Učešće novoobolelih od kolorektalnog karcinoma u populaciji muškaraca je bilo 12,8 (na drugom mestu iza karcinoma pluća i bronha), a u populaciji žena je iznosilo 9,5% (na trećem mestu iza karcinoma dojke i karcinoma pluća i bronha). U 2019. godini je od kolorektalnog karcinoma bilo 2876 novoobolelih muškarca i 1874 novoobolelih žena. Vodeći broj novoobolelih muškaraca je registrovan u severnim delovima Srbije⁷, što je prikazano u grafiku 4.



Prema procenjenim podacima GLOBOCAN-a za 2020. godinu, Srbija se svrstava po incidenci na 18. mesto, a na 5. mesto po mortalitetu u svetu, što predstavlja izazov za zdravstveni sistem Republike Srbije⁸.

Faktori rizika za nastanak kolorektalnog karcinoma mogu se podeliti u dve grupe:

- 4

- rasa i etnička pripadnost⁶
 - pol⁹
 - starost preko 50 godina⁶
 - lična anamneza za polipozu¹⁰
 - lična anamneza za kolorektalni karcinom¹⁰
 - lična anamneza za inflamatorne bolesti creva (IBD) (ulcerozni kolitis i Kronova bolest)^{11, 12, 13}
 - porodična anamneza za kolorektalni karcinom¹⁰
 - porodična adenomatozna polipoza (FAP)¹⁴
 - nasledni nopolipozni kolorektalni karcinom
 - zračenje¹⁵
 - cistična fibroza¹⁶
 - holecistektomija¹⁷
 - deprivaciona androgena terapija¹⁸

2. Faktori rizika podložni prevenciji:

- ishrana¹⁹
- gojaznost i fizička aktivnost^{20, 21}
- dijabetes i insulinska rezistencija²²
- pušenje^{23, 24, 25}
- alkohol^{26, 27}

Postoje i faktori koji deluju protektivno odnosno smanjuju rizik od pojave kolorektalnog karcinoma. Značajno je istaći pravilnu ishranu i fizičku aktivnost^{20, 21}. Mnogobrojna istraživanja su pokazala da samo prirodna vlakna iz voća kao što su kruška, jabuka, šljiva i povrća kao što su kupus i brokoli imaju zaštitnu ulogu za razliku od vlakana iz žitarica i mekinja koje tu funkciju nemaju¹⁹.

Aspirin i drugi nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL) imaju antikancerogeno dejstvo te smanjuju rizik nastanka kolorektalnog karcinoma usled antiinflamatornog dejstva. Sa obzirom na to da eliminišu slobodne radikale koji nastaju u metaboličkim procesima, imaju antioksidativni efekat²⁸.

Žene koje koriste hormone u menopauzi su u manjem riziku oboljevanja od kolorektalnog karcinoma nego žene koje ih ne koriste²⁹.

Folati smanjuju metilaciju DNK koja je inicijalni faktor u kancerogenezi te ih treba više konzumirati.

Identifikacija i verifikacija faktora rizika kolorektalnog karcinoma omogućava primarnu prevenciju i skrining pacijenata sa povećanim rizikom. Svet to, uz dobru zdravstvenu zaštitu dovodi do ranog otkrivanja bolesti i smanjenja stope mortaliteta.

Preporuke za primarnu prevenciju kolorektalnog karcinoma:

- promena načina života
- primena NSAIL i salicilata
- supstitucija estrogena u trudnoći

- fizička aktivnost
- unos mikroelemenata kao što su folati, vitamini, elektroliti

1.1.3. PREVENCIJA KOLOREKTALNOG KARCINOMA

Primarna prevencija kolorektalnog karcinoma obuhvata isključivanje faktora rizika (pušenje, gojaznost, fizička neaktivnost, unos crvenog mesa) i primenu protektivnih mera i sredstava (fizička aktivnost, ishrana bogata prirodnim vlaknima, D i C vitamin, folati, substitucija hormona). Kolonoskopija, kao vid sekundarne prevencije je najbolji metod ranog otkrivanja kolorektalnog karcinoma za osobe sa naslednim ili porodičnim rizicima, hroničnim upalnim procesima na crevima, sa prethodno utvrđenim benignim tumorima debelog creva (adenomi) i pozitivnim testom na okultno krvarenje u stolici. Iako je kolonoskopija metod koji ima najveću senzitivnost i specifičnost za rano otkrivanje kolorektalnog karcinoma, kao metod skrininga za opštu populaciju u određenoj životnoj dobi (50. – 75. godina) se koriste biohemijski markeri za detekciju krvi i drugih markera u stolici (gvajak test - FOBT, fekalni imunohemijski test – FIT) i u novije vreme i kombinovani DNA test i FIT u stolici^{30, 31}. Multicentrične studije su pokazale da su poslednjim decenijama testovi za rano otkrivanje smanjili mortalitet od kolorektalnog karcinoma za 16 %³²⁻³⁶. Zbog pojave malignih promena u sve mlađoj populaciji, najnovije preporuke Američkog koledža za gastroenterologiju i Američkog udruženja za rak su da se sa skriningom započne od 45. godine života³⁷.

1.2. KOLOREKTALNI KARCINOM – ETIOPATOGENEZA, KLINIČKA SLIKA, DIJAGNOSTIKA I STADIRANJE

1.2.1. ETIOPATOGENEZA KOLOREKTALNIH KARCINOMA

Kolorektalni karcinom se najčešće javlja iz žlezda, epitelnih ćelija debelog creva³⁸. Primarna funkcija kolona je resorpcija vode, elektrolita, minerala i hranjivih materija iz crevnog sadržaja. Kolon sadrži razne mikroorganizme koji svojim delovanjem rastvaraju preostali skrob i proteine. Epitel se sastoji od kripti i treplji koji omogućavaju absorpciju navedenih materija. U dnu kripti se nalaze stem ćelije koje učestvuju u obnavljanju epitela. Ove ćelije se diferenciraju u Paneth-ove ćelije, goblet ćelije, enterocite i enteroendokrine ćelije³⁹. Kada ćelije dospeju na vrh treplji, podležu apoptozi. Proces se odigrava oko 14. dana, a ćelije se izbacuju stolicom. Ovakav mehanizam je strogo kontrolisan gradijentom signalnih proteina od kojih su najčešći Wnt, BMP i TGF- β ^{40,41}. Uzrok nastanka malignog tumora je serija genetskih mutacija koje se odigravaju u njima. Sa tim mutacijama dolazi do abnormalne proliferacije ćelija kao i do njihovog abnormalnog preživljavanja. Posledično dolazi do stvaranja benignog adenoma koji kasnije može evoluirati u karcinom i metastazirati vremenom, adenom-karcinom sekvencom⁴². Kolorektalni karcinom nastaje kao posledica mutacije na genima i aktivacije onkogena kao i inaktivacije tumor supresornih gena. Somatska mutacija najmanje 4 - 5 gena je neophodna za malignu transformaciju. Samo biološko ponašanje tumora znatno više zavisi od višestrukih genetskih mutacija nego od same sekvence mutacija^{43,44}. Posebno mesto u genezi kolorektalnog karcinoma pripada delovanju slobodnih radikala u svakoj fazi kancerogeneze. U odnosu oksidativni stres - kancerogeneza postoji dilema da li je abnormalnost u prooksidativnom i antioksidativnom potencijalu ćelije jedan od uzroka kancerogeneze ili su promene posledica ovog procesa. Mnoga saznanja idu u prilog pretpostavci da je oksidativni stres jedan od uzroka kancerogeneze. Disbalans između slobodnih radikala i sistema antioksidativne zaštite koji prouzrokuje oštećenje ćelijskih struktura predstavlja oksidativni stres. Pod dejstvom slobodnih

radikala dolazi do oštećenja DNK, oksidacije polinezasićenih masnih kiselina i oksidacije aminokiselina u proteinima.

Kolorektalni karcinom nastaje kao posledica interakcije genetskih faktora i faktora spoljašnje sredine i javlja se u nekoliko oblika:

1. Sporadična bolest - Najčešće kod osoba starijih od 50 godina života i čini oko 70% svih slučajeva kolorektalnog karcinoma.

2. Nasledna bolest - Javlja se u manje od 10% pacijenata obolelih od kolorektalnog karcinoma i deli se na dve grupe:

- Grupa nepolipoznih sindroma:

- Lynch sindrom I ili HNPCC - hereditarni nepolipozni kolorektalni karcinom. Uzrok nastanka bolesti je mutacija jednog MMR gena, najčešće hMLH ili hMSH¹⁰

- Lynch sindrom II¹⁰

- Grupa polipoznih sindroma:

- FAP ili familijarna adenomatozna polipoza. Uzrok nastanka bolesti je mutacija APC tumor supresornog gena¹⁴

- Peutz-Jeghers sindrom ili hamartomatozni polipozni sindrom. Uzrok nastanka je mutacija STK1 tumor supresornog gena⁴⁵

3. Familijarna bolest

U ovoj grupi, karcinom se javlja u familijama ali za razliku od naslednih tipova bolesti, kod ovog tipa karcinoma, nema otkrivene genetske predispozicije. Oko 20 - 25% slučajeva karcinoma spada u ovu grupu.

Nastanak kolorektalnog karcinoma zavisi od velikog broja mutacija kao i mutagena i konsenzusom je u 2014. godini podeljen u 4 molekularna podtipa i to: imuni, kanonični, metabolički i mezenhimalni⁴⁶. Desno strani tumori su najčešće imuni i metabolički⁴⁷. Ove molekularne, kao i embriološke, biološke i anatomske razlike u lateralizaciji primarne lokalizacije tumora u značajnoj meri određuju prediktivne faktore, prognozu bolesti i odgovor na biološku terapiju^{46,48}.

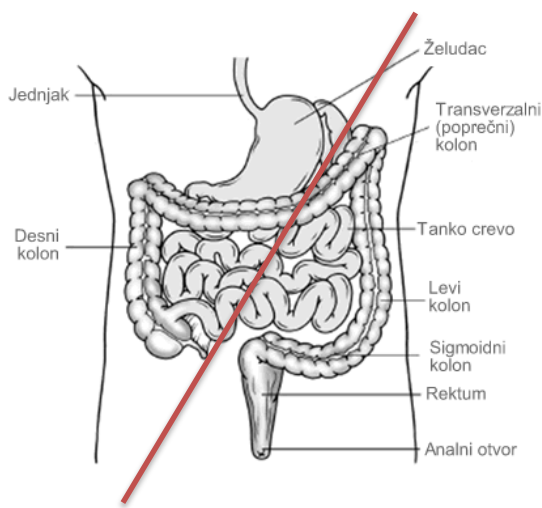
Maligni tumori desnog kolona – proksimalni (cekum, ascendentni kolon i hepatična fleksura)

-češći kod žena

-formiraju sesilne nazubljene lezije

-mucinozni tumori

-imaju lošiju prognozu u zavisnosti od raširenosti tumora u momentu otkrivanja



Maligni tumori levostranog kolona i rektuma – distalni (lienalna fleksura, descendentni i sigmoidni kolon, i rektum)

Grafikon 5. Grafički prikaz lateralizacije primarne lokalizacije kolorektalnog karcinoma

1.2.2. KLINIČKA SLIKA, DIJAGNOSTIKA I STADIRANJE KOLOREKTALNOG KARCINOMA

1.2.2.1. KLINIČKA SLIKA

U kliničkoj slici kolorektalnog karcinoma se prezentuje različit dijapazon znakova i simptoma, počev od okultnog ili vidljivog rektalnog krvarenja, promenama u načinu crevnog pražnjenja, anemiji i pojavi abdominalnog bola do znakova odmakle bolesti u kojoj se pored značajnog gubitka u telesnoj težini pojavljuju i znaci širenja tumora na druge sisteme i organe^{49,50}. Početak bolesti je najčešće asimptomatičan i simptomi se često javljaju u odmakloj fazi bolesti. Samo rektalno krvarenje se može javiti i zbog benignih promena, ali se prilikom dijagnostike i utvrđivanja uzroka rektalnog krvarenja moraju uzeti u obzir svi faktori rizika i ostali kriterijumi za sumnju na malignu bolest (npr. pozitivna porodična anamneza na kolorektalni karcinom, lična anamneza na polipozu i hronične upalne bolesti creva, neobjašnjiv gubitak u telesnoj težini, krv na stolici ili pomešana sa stolicom)⁵¹.

1.2.2.2. DIJAGNOSTIKA

U dijagnostici maligne bolesti, poseban značaj ima dobro uzeta lična i porodična anamneza i klinički pregled, a kada je kolorektalni karcinom u pitanju, neophodno je u sklopu fizikalnog pregleda izvršiti i digitorektalni pregled.

Endoskopske metode imaju primarni značaj u ranom otkrivanju i dijagnostici kolorektalnih karcinoma. U prvom redu to je kolonoskopija kojom se najbolje detektuju maligne i benigne promene na sluznici kolona i rektuma. Za otkrivanje početnih promena je neophodno veoma strpljivo posmatranje mukoznih lezija od strane iskusnog endoskopiste uz prethodnu temeljnu predijagnostičku pripremu. Pored ove metode, u dijagnostici se primenjuju još i rektoskopija i sigmoidoskopija.

Kao imidžing metoda, najčešće se koristi CT (kompjuterizovana tomografija) sa kontrastom radi preciznije dijagnoze benignih promena (polipa) i preciznijeg utvrđivanja lokoregionalnog i udaljenog širenja malignog tumora (metastaze na jetri i plućima)^{52,53}. Procenjeno je da oko 20% novootkrivenih kolorektalnih karcinoma već ima udaljenje metastaze, a najčešće zahvaćeni organi su jetra (17%), peritoneum (5%), pluća (5%) i limfni nodusi (3%)⁵⁴. CT ima poseban značaj u stadiranju i primeni neoadjuvantne terapije sa ciljem potencijalnog smanjivanja lokalno raširenog tumora. Kada je u pitanju karcinom rektuma, u dijagnostici i predviđanju daljih postupaka lečenja prednost ima MRI (magnetna rezonanca)⁵⁵. Pored ovih se koriste i druge imidžing metode, kao što su ultrasonografija abdomena, endorektalni ultrasonografski pregled i radiološki pregledi.

Zbog mogućnosti da se i pored negativnog kolonoskopskog i imidžing (rendgen, CT, MRI) nalaza naknadno dijagnostikuje kolorektalni karcinom, uspostavljen je međunarodni konsenzus o takozvanim „postkolonoskopskom“ i „postimidžing“ kolorektalnom karcinomu, kako bi se definisali kriterijumi za reviziju i praćenje ovih slučajeva⁵⁶.

U laboratorijskoj dijagnostici, pored standardnih hematoloških (krvna slika, koagulacioni status) i biohemijskih analiza krvi (nefrološke i hepatološke analize, albumin), posebno se izdvaja nivo CEA (karcinoembrionski antigen) jer je njegov visok nivo povezan sa lošom prognozom ishoda kolorektalnog

karcinoma⁵². Postoperativni porast njegovih vrednosti u krvi ukazuje na postojanje rezidualnog malignog tkiva.

Patohistološka dijagnostika malignog procesa u bioptičkom ili operativnom materijalu predstavlja verifikaciju dijagnoze kolorektalnog karcinoma. Prema Evropskom vodiču za dijagnostiku i lečenje početnog stadijuma kolorektalnog karcinoma, standardni patohistološki nalaz uzorka treba da obuhvati sledeće: hiruršku proceduru kojom je izvršena resekcija, opis lokalizacije tumora i veličinu, prisustvo ili odsustvo makroskopskih perforacija na tumoru, histološki tip i gradus, prodor tumora u crevni zid i okolne organe (T stadijum), udaljenost tumora od resekcionih margina (proksimalne, distalne i radijalne), prisustvo ili odsustvo tumorskih depozita, limfo-vaskulna i perineuralna invazija, prisustvo krvarenja iz tumora, lokacija i broj uklonjenih regionalnih limfnih žlezda i moguća infiltracija tumorskog tkiva u limfne žlezde (N stadijum), zahvaćenost ostalih dostavljenih organa (npr. peritoneuma) ukoliko su bioptirani ili uklonjeni (M stadijum) i rezultat imunohistohemijskog i PCR testiranja na prisustvo mnogobrojnih tumorskih markera (test popravke neusklađenosti i imunoskor)^{52,57}. Colorektalni karcinomi se na osnovu broja klastera sa ≥ 5 slabo diferentovanih malignih ćelija tumora koje su prisutne na granicama invazije u glandularnim formacijama dele na sledeće graduse: gradus 1. – manje od 5 klastera; gradus 2. – 5-9 klastera; i gradus 3. – 10 i više klastera u uzorku⁵².

1.2.2.3. STADIRANJE

Određivanje stadijuma razvoja kolorektalnog karcinoma izuzetno je značajno u proceni i donošenju odluke o lečenju, kako u početnoj fazi lečenja na osnovu dijagnostičkih pretraga, tako i nakon primenjenog tretmana¹. Preoperativni radiološki stejdžing (eng. staging ili stadiranje) je uobičajeno prvi korak u stadiranju. Određivanja stadijuma bolesti tokom hirurške intervencije podrazumeva palpaciju jetre, lokoregionalni status tumora (probijanje seroze, infiltracija okolnih struktura, uvećani limfni nodusi). Za adekvatnu procenu N-stadijuma bolesti neophodno je ukloniti minimum 12–14 limfnih nodusa. To je naročito bitno kod II stadijuma zbog određivanja eventualne adjuvatne terapije i prognoze bolesti. Određivanje dovoljnog broja limfnih nodusa predstavlja proizvod dobre hirurške tehnike, s jedne strane, kao i minucioznog rada patologa sa druge strane⁵⁸.

Definitivno stadiranje se vrši postoperativno i obuhvata sve nalaze radiološke, intraoperativne, patohistološke i genetičke. Do sada su se uglavnom koristili kategorizacija po Dukes-u ili modifikovana Astler-Coller klasifikacija, međutim, bez preciznijih informacija o stepenu diseminacije maligne bolesti. Zbog toga se danas preporučuje primena TNM klasifikacija kao precizniji i potpuniji sistem određivanja stadijuma kolorektalnog karcinoma⁵⁸⁻⁶⁰.

Tabela 1. Stadiranje kolorektalnog karcinoma

Načini stadiranja	Dubina/ raširenost invazije kolorektalnog karcinoma							
	Mukoza	Submukoza	Mišićni sloj	Subseroza (mm) <1, <5, <15, >15	Perforacija visceralnog peritoneuma	Susedni organ ili tkivo	Metastaze u limfnim nodusima	
Dukes, 1935	A			B			C1	C2
Astler	A	B1		B2		B3	N0	
Coller	C1			C2		C3	N+	
TNM 0	Tis						N0	
I		T1	T2					
II A				T3 a, b, c, d				
II B					T4a			
II C						T4b		
III A		T1	T2				N1	
		T1					N2a	
III B				T3 a, b, c, d	T4a		N1	
			T2	T3 a, b, c, d	N2a		N2a	
		T1	T2				N2b	
III C					T4a		N2a	
				T3 a, b, c, d	T4a		N2b	
						T4b	N1/N2	
IV A	Bilo koji T, bilo koji N, M1a (jedan organ/mesto)							
IV B	Bilo koji T, bilo koji N, M1b (više od jednog organa/mesta)							

*pojašnjenje tabele 1.:

- T – tumor; N – limfni nodus; M – metastaza
- Tis (carcinoma “in situ”) – neinvazivni karcinom
- N1- zahvatanje 1 limfnog nodusa (N1a) ili prisustvo satelitskih tumorskih depozita (TD) u subserozi ili okolnom mezenterijalnom, mezokoličnom i mezoraktnom masnom tkivu;
- N2 – zahvatanje 4-6 limfnih nodusa (N2a) ili 7 i više limfnih nodusa (N2b)
- M1 – postojanje udaljenim metastaza u jednom organu ili mestu (M1a) ili u više od jednog organa/ mesta, uključujući i neregionalne limfne noduse i neregionalne peritonealne depozite

1.3. LEČENJE KOLOREKTALNOG KARCINOMA

1.3.1. ENDOSKOPSKO LEČENJE KOLOREKTALNOG KARCINOMA

Kolorektalni karcinomi u početnom stadijumu razvoja i karcinomi „in situ“ se mogu lokalno lečiti endoskopskim metodama (najčešće kolonoskopija). Incidenca ovako lečenih karcinoma je porasla zahvaljujući programima skrininga na kolorektalni karcinom. Endoskopskom resekcijom se mogu otkloniti maligni polipi u celini, s tim da je neophodno da se izvrši precizna procena dubine submukozne invazije, diferencijacije tumorskog tkiva, limfatične invazije i raširenosti tumora. U istom aktu je potrebna i patohistološka potvrda koja obuhvata određivanje dubinskih i bočnih margina tokom resekcije. U slučaju potrebe, može se izvršiti i adjuvantna hirurška procedura uklanjanja mezenteričnih limfnih

nodusa. Za endoskopsko uklanjanje malignih tumora T1 stadijuma, u zavisnosti od veličine, se koriste sledeće tehnike: endoskopska mukozna resekcija, endoskopska submukozna resekcija i endoskopska resekcija u celini (debljini zida). Ove endoskopske tehnike zahtevaju značajno iskustvo i poznavanje endoskopskih veština^{61,62}, ali su po svojoj prirodi značajno manje invazivne, bezbednije i jeftinije⁶³⁻⁶⁶. I pored tih prednosti, mnogi pacijenti u početnim stadijumima se upućuju direktno na hirurško lečenje⁶⁷.

1.3.2. HIRURŠKO LEČENJE KOLOREKTALNOG KARCINOMA

Operativno lečenje predstavlja najvažniju kariku u terapijskom pristupu obolelima. Rezultati operativnog lečenja se procenjuju kroz učestalost komplikacija i preživljavanje operisanih bolesnika. Komplikacije operativnog lečenja mogu da se razvrstaju na opšte i specifične, uzrokovane samim operativnim lečenjem (surgical site infection), rane i kasne. Specifične komplikacije se dalje dele na infekcije u predelu operativne rane (incisional wound infection) i infekcije prisutne u samoj trbušnoj duplji, uzrokovane dehiscencijom anastomoze i/ili prisustvom apscesnih kolekcija (organ/space infection). Komplikacije operativnog lečenja ne samo da utiču na neposredni postoperativni morbiditet i mortalitet, već produžavaju trajanje hospitalizacije i uvećavaju troškove lečenja i pored stadijuma tumorske bolesti predstavljaju negativni prognostički znak ukupnog preživljavanja obolelih.

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

1.3.2.1 ISTORIJAT KOLOREKTALNE HIRURGIJE

Tebala je u svom revijalnom pregledu prikazao sveobuhvatan istorijat kolorektalne hirurgije⁶⁸. U Ebersovom papirusu koji datira od 1700 godine pre nove ere, nalazi se 33 recepta za tretman anorektalnih oboljenja. Stari Egipćani su uglavnom tretirali ova oboljenja medikamentozno, uz pomoć supozitorija i upotrebom klizmi. Daljim napredovanjem medicine, u tekstovima koji datiraju iz vremena Stare Grčke, počinje i upotreba pored medikamentoznih tremana i ranih hirurških procedura u tretiranju ovih oboljenja. Sam početak kolorektalne hirurgije je opisan oko IV veka p.n.e., i vezuje se za izvođenje creva na prednji trbušni zid- Praksagora (Praxagoras) je izvodio dekompresivne stome kod ileusa. U XVIII veku Aleksis Litre (Alexis Littre) je postavio koncept izvođenja kolostome. Prvu zabeleženu operaciju neoplazme rektuma je izveo Žan Faže (Jean Faget) 1739. godine, kada je uradio prvu ekstraperitonealnu, perinealnu eksciziju karcinoma rektuma, međutim pacijent je ubrzo posle operacije preminuo usled posledica sepse.

Prvu uspešno izvedenu kolostomu izveo je 1776 godine francuski hirurg Anri Pilor (Henry Pillore).

Godine 1823 francuski hirurg Žan Rejbar (Jean Francois Reybard) je izveo prvu resekciju sigmoidnog kolona sa T-T anastomozom. Sam pacijent je preživeo operaciju, međutim, sama operacija je od strane tadašnjih vodećih hirurga okarakterisana kao opasna i preradikalna.

Žak Lisfrank (Jacques Lisfrank) je 13.februara 1826. godine izveo prvu uspešnu operaciju karcinoma rektuma perinealnom ekscizijom.

Karl Majdl (Karl Maydl) lekar češkog porekla, koji je u periodu 1884.-1885. godine boravio u vojnoj bolnici u Beogradu, kreirao je prvu bipolarnu „loop“ kolostomu sa jahačem (koristeći gumeno crevo ili gušćije pero).

Emil Teodor Koher (Emil Theodor Kocher), 1874. godine uradio je prvu sakralnu eksciziju karcinoma rektuma. Teodor Koher je jedini među hirurzima koji je 1909. dobio Nobelovu nagradu, pretežno se bavio hirugijom štitne žlezde.

Hirurzi poput Gusenbauera, Černija i Heinekea su izvodili operacije tako što su tumore kolona eksteriorizovali, abdomen zatvarali, a tumorsku masu sa izmenjenim kolonom resekovali nakon nekoliko dana, praktično su radili operacije u dva vremena. Karl Gusenbauer (Carl Gussenbauer) prvi je, 1879 godine, uradio resekciju rektuma transabdominalnim putem uz slepo zatvaranje distalnog patrljka.

D. Lowson hirurg iz Škotske je 25.marta 1893. godine, publikovao rad u kome se spominje desna hemikolektomija sa primarnom anastomozom. Tako da se ovaj hirurg smatra pionikom u izvođenju ove operativne tehnike.

Francuski hirurg Anri Hartman (Henri Albert Hartmann) je za tumore gornje i srednje trećine rektuma, uveo izvođenje same resekcije tumora, sa slepim zatvaranjem preostalog rektuma, a potom eksteriorizaciju proksimalnog preostalog segmenta kolona na prednji trbušni zid u vidu kolostome. Hartmanova operacija, počevši od 1921.Godine, se i danas primjenjuje u urgentnoj ili palijativnoj hirurgiji.

Braća Čarls Mejo (Charles Horace Mayo) i Vilijam Mejo (William James Mayo), 1906. uvode abdominoperinealnu amputaciju kao zlatni standard za karcinome distalnog rektuma.

Početkom XX veka nezavisno od braće Mejo, Eduard Keni (Edouard Alfred Quenu) i Ernest Miles, proučavaju limfogeno širenje karcinoma rektuma. Prva Majlsova operacija, abdominoperinealna resekcija, je izvedena 1907. godine.

Paul Kraske (Paul Kraske), uradio je amputaciju rektuma presakralnim putem i formiranje sakralnog anusa, ili je uspostavljao kontinuitet digestivnog trakta formiranjem terminoterminalne anastomoze. Ove operacije pratila je velika perioperativna smrtnost, a kasnije veliki broj lokalnih recidiva.

Klod Dixon (Claude F. Dixon) 1948. godine razrađuje tehniku transabdominalne resekcije rektuma za tumorske promene proksimalne trećine rektuma, kao i prelazak na sfinkter prezervirajuće procedure.

Alan Parks (Alan Guyatt Parks) je svojim inovacijama dao veliki doprinos kolorektalnoj hirurgiji. Doprineo je razvoju velikog broja hirurških instrumenata, metodu submukozne hemoroidektomije, klasifikovao perianalne fistule, uveo perianalnu eksciziju tumora rektuma, razvio tehniku koloanalne anastomoze, kao i ilealnog rezervoara u lečenju ulceroznog kolitisa.

Bill Heald, je 1982. godine objavio svoje prve rezultate hirurškog lečenja karcinoma srednje i distalne trećine rektuma tehnikom totalne mezorektalne ekscizije (TME). Primenom TME, korišćenjem automatskih šivača (staplera) i preoperativnom radioterapijom značajno je smanjen procenat lokalnih recidiva, a sa druge strane još više povećan procenat sfinkter prezervirajućih operacija.

Nemački hirurg, Gerhard Bues (Gerhard Buess) 1985. godine je uveo transanalnu endoskopsku mikrohirurgiju (TEM) u kolorektalnu hirurgiju.

M.Jacobs je 1991. godine uradio prvu nisku resekciju rektuma sa totalnom mezorektalnom ekscizijom laparoskopskim pristupom.

1.3.2.2. MODALITETI HIRURŠKOG LEČENJA KOLOREKTALNOG KARCINOMA

1.3.2.2.1. HIRURGIJA KOLONA

Sa obzirom na činjenicu da debelo crevo grubo možemo podeliti u odnosu na samu lokalizaciju tumora, kao i u odnosu na puteve širenja tumora, bilo hematogeno ili limfogeno, u samoj onkološkoj hirurgiji kolona se izdvajaju sledeće operativne procedure^{52,69-72}:

Desna hemikolektomija – resekcija cekuma, ascendentnog kolona i segmenta poprečnog kolona sa tumorom, podrazumeva resekciju delova debelog creva koji opskrbljuje gornja mezenterična arterija (preko odgovarajućih grana ileokolične, desne količne arterije i desne grane srednje količne arterije) uz odgovarajuću pripadajuću limfadenektomiju.

Proširena desna hemikolektomija – resekcija cekuma, ascendentnog kolona i poprečnog kolona sa tumorom, podrazumeva resekciju delova debelog creva koji opskrbljuje gornja mezenterična arterija (preko odgovarajućih grana ileokolične, desne količne arterije i srednje količne arterije) uz odgovarajuću pripadajuću limfadenektomiju.

Leva hemikolektomija – resekcija dela poprečnog, descendentnog i sigmoidnog kolona sa tumorom, podrazumeva resekciju delova debelog creva koji opskrbljuje donja mezenterična arterija (preko odgovarajućih grana leve količne arterije i sigmoidnih arterijskih grana) uz odgovarajuću pripadajuću limfadenektomiju.

Proširena leva hemikolektomija – resekcija poprečnog kolona, descendentnog kolona i sigmoidnog kolona sa tumorom, podrazumeva resekciju delova debelog creva koji opskrbljuje gornja i donja mezenterična arterija (preko odgovarajućih grana srednje količne arterije, leve količne arterije i sigmoidnih arterijskih grana) uz odgovarajuću pripadajuću limfadenektomiju.

Totalna kolektomija – resekcija cekuma, ascendentnog, poprečnog, descendentnog i sigmoidnog kolona sa tumorom, podrazumeva podvezivanje ileokolične, desne i srednje količne arterije sa pratećim venama, podvezivanje donje mezenterične arterije na ishodištu iz aorte, podvezivanje donje mezenterične vene ispod donje ivice pankreasa, kao i pripadajuća limfadenektomija.

1.3.2.2.2. HIRURGIJA REKTUMA

Usled same lokalizacije tumora rektuma, naročito kod muške karlice, specifičnosti njihove limfne drenaže, hirurgija karcinoma rektuma se nameće kao jedna od najzahtevnijih hirurških procedura. Dosadašnje hirurške tehnike su se pokazale kao insuficijentne u samom tretmanu, naročito T3 i T4 stadijuma bolesti, te je uveden preoperativni tretman ovog oboljenja. Preoperativni tretman ovog oboljenja podrazumeva lokoregionalno tretiranje samog tumora rektuma uz pomoć radioterapije, kao i suportivnu preoperativnu hemoterapiju. Ovakav kombinovani preoperativni tretman u velikom broju slučajeva dovodi do takozvanog “downstaging”-a samog tumora i samim tim dovodi do poboljšavanja ishoda lečenja rektalnog karcinoma. Hirurgija srednje i donje trećine rektuma je naročito povezana sa visokim rizikom od nekompletne mezorektalne ekscizije i velikog broja pozitivne cirkumferentne resekcione margine. Ovo dovodi do ne malog broja lokalnih recidiva, narušavanja kvaliteta života pacijenata, te povećanog morbiditeta i mortaliteta.

Pojam TME (Totalna mezorektalna ekscizija) je definisan kao “kompletno uklanjanje limfnih nodusa lokalizovanih u mezorektumu, zajedno sa intaktnom mezorektalnom fascijom koja ih okružuje”. Kompletan TME ima nekoliko koraka koji moraju biti ispunjeni:

- a. Visoko ligiranje AMI

- b. Kompletna mobilizacija lijenalne fleksure
- c. Odvajanje kolona od retroperitonealne refleksije
- d. Oštra disekcija u avaskularnom sloju karlice uz očuvanje pripadajuće visceralne, odnosno mezorektalne fascije.
- e. Odstranjivanje celokupne pelvične masti i limfnog tkiva najmanje 2cm ispod nivoa distalne resekcione margine.

U zavisnosti od lokalizacije samog tumorskog procesa u rektumu, možemo razlikovati sledeće hirurške modalitete:

Resekcija rektuma po Hartmanu podrazumeva resekciju rektuma i mezorektuma, distalni kraj rektuma se slepo zatvara šavovima, a proksimalno se kreira terminalna kolostomija koja po svom karakteru ne mora biti trajna (moguća je kasnija rekonstrukcija).

Sfinkter prezervirajuće operacije bez potrebe za kreiranjem trajne stome su visoka i niska prednja resekcija rektuma.

- Visoka resekcija rektuma je indicirana kod karcinoma proksimalne trećine rektuma i podrazumeva resekciju dela rektuma, transekciju mezorektuma i uspostavljanje anastomoze između preostalog dela rektuma i kolona.
- Niska prednja resekcija je indicirana kod karcinoma donje trećine rektuma i podrazumeva resekciju rektuma, totalnu eksciziju mezorektuma (TME) i kreiranje anastomoze između analnog kanala i kolona.

TaTME (transanalna totalna mezorektalna ekscizija) je procedura koja je nastala kao potreba za unapređivanjem kvaliteta totalne mezorektalne ekscizije. TaTME je hirurška tehnika koja kombinuje abdominalni i transanalni endoskopski pristup, u cilju prevazilaženja ograničenja standardne laparoskopske TME. Trenutno je u toku COLOR III studija koja poredi kratkoročne i dugoročne ishode TaTME i laparoskopske TME za rektalne karcinome.

1.3.2.2.3. LAPAROSKOPIJA U KOLOREKTALNOJ HIRURGIJI

Klasična hirurgija kolorektalnog karcinoma smatrana je zlatnim standardom u hirurškom lečenju ove bolesti. Napretkom tehnologije i savremene medicine dolazi do nastanka i progresije minimalno invazivne hirurgije u lečenju ovog oboljenja. Pojavom novih minimalno invazivnih procedura u lečenju kolorektalnog karcinoma, publikovani su brojni radovi koji su pokazali unapređenje kvaliteta operativne tehnike^{73,74}, a pogotovo prednost u ranom postoperativnom oporavku. Sam početak laparoskopski asistirane kolorektalne hirurgije bio je obećavajući. Rađene su brojne studije koje su potvrdile da je ovakav tip hirurgije manje traumatičan u odnosu na otvorenu hirurgiju. Leung i saradnici su u svojoj studiji ispitivali sistemski odgovor citokina nakon laparoskopski asistirane i klasične resekcije rektosigmoidnog karcinoma kod 34 pacijenta. Dobili su rezultate da je trauma tkiva, koja se ogleda u odgovoru citokina, manja nakon laparoskopski asistirane operacije. Teoretska prednost kod laparoskopskih operacija kolorektalnog karcinoma u odnosu na klasične operacije su manja bolnost operativnih rana, samim tim i manja upotreba analgetika, brže uspostavljanje crevne peristaltike i započinjanje peroralnog unosa, manji procenat infekcija operativnih rana, brža mobilizacija i kraća hospitalizacija pacijenata. Sve navedene prednosti se odnose na rani postoperativni oporavak. Urađene su brojne studije, a u toku su studije koje ispituju da li je laparoskopska hirurgija dorasla otvorenoj hirurgiju u mogućnosti adekvatne onkološke radikalnosti, što je u suštini od najveće važnosti.

1.3.2.2.4. ROBOTIKA U KOLOREKTALNOJ HIRURGIJI

Početak poslednje dekade prošlog veka urađena je prva abdominalna operacija podržana robotskom tehnologijom, a 2002. su prijavljene prve tri kolektomije zbog benignih promena u Americi urađene primenom Da Vinci robot sistema⁷⁵. Ovaj sistem je uveden kako bi se izbegli rizici laparaskopske i otvorene hirurgije. On podrazumeva visok stepen veštine hirurga koji preko konzole upravlja robotom koji obavlja hiruršku proceduru uklanjanja tumora i kontroliše proceduru posmatranjem procesa na video ekranu. Ova tehnologija se pokazala bezbednom za hirurgiju kolona i rektuma i njena ekspanzija se očekuje u budućnosti⁷⁶.

1.3.2.3. ANASTOMOZE U KOLOREKTALNOJ HIRURGIJI

Reč anastomoza potiče od grčkih reči „ana“ što znači „bez“ i „stoma“ što znači „usta ili otvor“. Anastomoza označava proceduru kojom se omogućava spajanje bez ostavljanja otvora šupljih cevastih tkiva, nakon resekcije ili u svrhu by-pass procedure, kao što je gastrointestinalni trakt ili krvni sudovi.

Anastomoze mogu biti^{52,69-72}:

- T-T, termino-terminalne, odnosno „kraj sa krajem“. Ove anastomoze su najpribližnije normalnoj anatomiji i restituciji „ad integrum“, te se kreiraju u svim situacijama kada je to moguće. Jedan od preduslova je da su lumeni dva kraja približno sličnog dijametra.
- T-L, termino-lateralna, odnosno „kraj sa stranom“. U ovom slučaju kraj proksimalnog lumena se spaja sa stranom distalnog lumena. Prednost je što je vaskularizacija distalnog lumena sigurna, a mana je što distalni kraj ima jedan slepo zatvoreni deo, u kome se može zadržavati sadržaj i eventualno dovesti do komplikacija. Veličina anastomoze zavisi od veličine proksimalnog lumena.
- L-T, latero-terminalna, odnosno „strana sa krajem“. U ovom slučaju se strana proksimalnog lumena spaja sa krajem distalnog lumena. Prednost je slična kao u prethodnom slučaju, a mana je još izraženija jer je slepi kraj na proksimalnom crevu, te se sadržaj tu sigurno zadržava i dovodi do komplikacija. Veličina anastomoze zavisi od veličine distalnog lumena.
- L-L, latero-lateralna, odnosno „strana sa stranom“. U ovom slučaju se strana proksimalnog lumena spaja sa stranom distalnog lumena. Dužina anastomoze nije ograničena i pogodna je za veće disproporcije lumena, kao i za creva sa nesigurnom vaskularizacijom.

1.3.2.3.1. RUČNO KREIRANE ANASTOMOZE

Koherova tehnika šivenja crevnih anastomoza u dva sloja gde je prvi sloj produžni šav (tada Catgut-om), a drugi sloj pojedinačni invertujući seromuskularni šavovi neresorptivnim koncem (tada svilom), je imala najbolje rezultate. Ova tehnika je bila dominantna do druge polovine dvadesetog veka. U to vreme u svetu je počela da se koristi originalna Halsted-ova tehnika jednoslojnih anastomoza pojedinačnim ekstramukoznim šavovima sa još boljim rezultatima u velikim randomiziranim studijama. U savremenoj hirurgiji su zastupljene i jednoslojne i dvoslojne anastomoze. Izbor zavisi od odluke hirurga, a zajedničko je svima da se koriste savremeni šavni materijali, monofilamentni (polydioxanone) ili polifilamentni (polyglactin) spororesorptivni konci, debljine 2/0 do 4/0. Najvažnije je poštovati nekoliko osnovnih principa u kreiranju anastomoza^{52,69-72,77}:

- Osigurati dobru prokrvljenost ivica anastomoza. To se postiže pažljivom disekcijom mezenterijuma uz maksimalnu prezervaciju jukstaintestinalne vaskularne arkade. Kod T-T anastomoza, nakon presecanja creva, postojanje krvarenja sa ivica je znak da je zadovoljavajuća prokrvljenost. Kod L-L anastomoza prokrvljenost ne predstavlja problem,

jer se ne preseca mezenterijum creva u nivou kreiranja anastomoza. Dubiozna vaskularizacija je jedan od razloga za kreiranje L-L anastomoza.

- Osigurati da anastomoza nije pod tenzijom. Približavanje ivica koje se spajaju mora biti lagano, bez nategnutosti kako creva tako ni mezenterijuma creva.
- Ukoliko se koriste kleme, kojima se zatvara lumen creva, pazi se da ne dođe do kontaminacije crevnim sadržajem. Koriste se meke, atraumatske crevne kleme, pazi se da se njima ne uhvati mezenterijum, a potrebno je skinuti ih što je ranije moguće.
- Proveriti i obezbediti da je u čitavoj cirkumferenciji anastomoze priljubljena seroza na serozu, te da nigde ne prolabora mukoza.

1.3.2.3.2. STAPLERSKE ANASTOMOZE

Povezivanje delova digestivnog tubusa nakon uklanjanja obolelog segmenta predmet je istraživanja od početka XIX veka. Cilj je bio pronalazak metode koja bi imala najmanji rizik od nastanka komplikacija, pre svega dehiscencije anastomoze. Napori su prvobitno bili usmereni prema intraluminalnim uređajima⁷⁸.

Denan je 1826. godine osmislio kompresionu bešavnu anastomozu creva, tzv. Denanov prsten. Ideja je bila pritisnuti zidove slobodnih krajeva creva, što bi dovelo do posledične nekoze, a potom do zarastanja i spajanja dva lumena. Princip kreiranja ovakve anastomoze podrazumeva primenu dva suprotstavljena prstena koji zarobljavaju slobodne krajeve presečenog creva sa naknadnom ishemijom i eventualnim sleganjem zarobljenog creva, oslobađajući tako prstenove u fekalni tok. Iste godine Antoine Lembert, predložio je ušivanje seroze za serozu creva, kao osnovu za formiranje uspešne crevne anastomoze. Savremeni automatski šivači koriste isti princip. Od druge polovine devetnaestog veka, uvođenjem osnovnih hirurških principa kao i publikovanjem tehnika šivenja, anastomoze na gastrointestinalnom traktu su postale pouzdanije, sa manjim procentom popuštanja te znatno smanjenim morbiditetom i mortalitetom.

Marfi je 1892. godine predstavio mehanički uređaj poznat pod nazivom Marfijevo dugme koji se koristio godinama. Marfijevo dugme sadrži par metalnih prstenova koji drže kružne segmente creva pod stalnim pritiskom. Prstenovi se izbacuju nekoliko dana nakon operacije. Njegov klinički uspeh bio je ograničen, a rezultati su bili osrednji⁷⁸.

Koncept i tehnika mehaničkog tj. automatskog šivenja razvijeni su tek u XX veku. Humer Hultl je 1908. godine u Mađarskoj konstruisao prvi sofisticirani stapler korišćen za resekcije želuca. Osnovni principi staplerske tehnike koje je objavio Hultl, uključujući primenu metalnih klanfi, postavljanje dvostrukog reda klanfi sa obe strane anastomoze i zatvaranje klanfi, koristi se i danas. Hultlov stapler bio je veoma komplikovan za upotrebu. Bio je težak 3,6 kg i pretrpeo je brojne modifikacije⁷⁹.

Kanshin i saradnici su 1984. godine razvili AKA-2 uređaj za kolorektalnu hirurgiju. Naredne godine 1985. Hardi i saradnici predstavili su biofragmentalni anatomske prsten (BAR). Oba uređaja usvojila su koncept Denanove kompresione anastomoze i usvojile neke od osnovnih karakteristika Marfijevog dugmeta. Za razliku od BAR-a, AKA-2 prsten se ne apsorbira i obično se isključi iz anastomoze nakon četiri do šest dana. Napravljen je isključivo za transanalnu primenu⁸⁰.

U Moskvi je 1951. godine započet program razvoja instrumenata za mehaničko šivenje. Ideja programa bila je da instrument treba da postigne bolji biološki rezultat od ručnog šivenja, da izaziva manje oštećenje tkiva i da ne zavisi od umešnosti hirurga. Androsov i Gudov su početkom šeste decenije prošlog veka konstruisali prve automatske šivače koji su se koristili u vaskularnoj hirurgiji. Kalinina i saradnici su objavili razvoj cirkularnog staplera KT-25 koji je našao primenu kod kreiranja niskih kolorektalnih anastomoza. Nakon dalje modifikacije usledila je usavršena verzija SPTU, nazvan "Ruska puška". U

Sjedinjenim Američkim državama usledila je dalja adaptacija staplera, kako bi se obezbedila pouzdana oprema za jednokratnu upotrebu i omogućila njena široka dostupnost⁸¹.

Stapleri su poslednjih decenija usavršeni. Koriste se za različite vrste anastomoza, od slepog zatvaranja šupljeg organa, preko L-L, do T-T anastomoza. Najčešće se koriste za jednokratnu upotrebu, relativno su skupi, ali znatno skraćuju vreme kreiranja anastomoza i samim tim i dužinu operacije. Stapleri ispaljuju dva ili tri reda klamfi, time kreiraju čvrst i pouzdan spoj, a većina simultano i preseca tkiva. Kod kreiranja staplerskih anastomoza, podjednako je bitno poštovati osnovne postulate kreiranja anastomoze.

U zavisnosti od tipa anastomoze postoje različite vrste staplera^{52,69-72,77}:

- Cirkularni stapleri se koriste za kreiranje T-T anastomoza. Najčešće se koriste za anastomoze na rektumu i na jednjaku (kod anastomoza na jednjaku kreira se T-L anastomoza). Odvojena glava staplera se uvodi u jedan kraj creva, a najčešće se fiksira šavom duvankese. Telo staplera se onda uvodi kroz drugi kraj creva koje se anastomozira (kod rektuma kroz anus, a kod anastomoze jednjaka i jejunuma kroz otvor na jejunumu). Taj drugi kraj se isto obezbeđuje šavom duvankese. Ukoliko je slepo zatvoren, telo staplera ima šiljati vrh koji probija crevo. Vrh se spaja sa glavom staplera, zavrtanjem navoja se približe ivice do kraja, te se onda aktivira i ispaljuju dva ili tri reda klamfi i simultano preseče prstenasti višak tkiva na oba kraja. Nakon odvrtnja navoja stapler se izvlači napolje i tada se pregledaju oba staplerska prstena koja moraju biti neprekinutog kontinuiteta. To pokazuje da je spoj napravljen u čitavoj cirkumferenciji.
- Poprečni ili transverzalni stapleri se koriste za kreiranje dva reda dvoslojnih staplerskih linija između kojih se simultano preseca tkivo, te se time prave obostrano slepo zatvoreni krajevi creva. Ovakvi stapleri postoje u različitim dužinama. A za rektum i sa posebnim zakrivljenjem koje omogućava njegovo plasiranje na rektum u skučenom prostoru male karlice.
- Linearni stapleri za intraluminalne anastomoze kreiraju L-L anastomoze. Dve strane staplera se odvajaju, svaka se uvede u po jedan kraj creva koja se spajaju. Potom se dva dela staplera spoje u jedan, zatvori se, aktivira, ispali se po dva reda klamfi, a potom se preseče između njih. Na taj način se kreira dugačka L-L anastomoza. Otvori kroz koje su uvedene polovine staplera se zbrinu šavovima ili novim poprečnim staplerom.

Od ranih devedesetih godina prošlog veka, sa napretkom laparoskopske hirurgije, krenuo je razvoj specifičnih staplera koji mogu biti uvedeni kroz laparoskopske portove, te se mogu kreirati intraabdominalne anastomoze. Takvi laparoskopski stapleri se dobili naziv Endo GIA (što je skraćenica od endoskopske gastrointestinalne anastomoze). Osim za creva postoje i stapleri sa finijim klamfama koji služe za zatvaranje i presecanje većih krvnih sudova tokom laparoskopskih operacija. Iako su izgledom drugačiji, princip rada ovih staplera je isti kao i za otvorenu hirurgiju⁸².

1.3.2.4. KOMPLIKACIJE KOLOREKTALNE HIRURGIJE

Postoperativne komplikacije mogu biti opšte i specifične za određene hirurške procedure.

1.3.2.4.1. OPŠTE KOMPLIKACIJE

Najčešće opšte postoperativne komplikacije uključuju postoperativnu groznicu, atelektazu pluća, infekcije rana, plućnu emboliju i duboku vensku trombozu⁸³. Najveća incidenca javljanja postoperativnih komplikacija je između prvog i trećeg postoperativnog dana. U odnosu na vreme javljanja postoperativne komplikacije se mogu podeliti na: neposredne, rane i kasne⁸⁴.

Neposredne postoperativne komplikacije obuhvataju primarno krvarenje, koje se javlja u toku same operacije i reaktivno krvarenje nastalo kao rezultat postoperativnog skoka krvnog pritiska ili potrošne koagulopatije. Bazalna atelektaza pluća sa manjim zonama kolapsa često prati neposredni postoperativni tok, a rezultat je primene opšte endotrahealne anestezije⁸³. U značajnije postoperativne komplikacije ubrajamo i šok. Najčešći uzroci šoka neposredno postoperativno su veliki gubici krvi intraoperativno, akutni infarkt miokarda i plućna embolija. Usled neadekvatne nadoknade tečnosti može se javiti i oligurija^{85,86}.

Rane postoperativne komplikacije su postoperativna bol, mučnina i povraćanje najčešće kao posledica analgezije ili anestezije, ili pak kao posledica paralitičkog ileusa. U rane postoperativne komplikacije spadaju i sekundarno krvarenje (najčešće kao rezultat infekcije), pneumonija, dehiscencija rane i dehiscencija anastomoze, duboka venska tromboza, akutna retencija urina, urinarna infekcija i paralitički ileus^{84,85,87}.

Kasne postoperativne komplikacije se javljaju kao opstrukcija digestivne cevi zbog intraperitonealnih adhezija ili stenoze digestivne cevi, zatim u vidu postincizione kile i perzistentnog sinusa. Takođe postoji mogućnost nastanka keloidnih ili kozmetički neprihvatljivih ožiljaka^{83,85}.

Prevenција postoperativnih komplikacija u kolorektalnoj hirurgiji podrazumeva redukciju faktora rizika kao što su: kontrola telesne mase, postizanje adekvatnog nutricionog statusa, priprema creva u odabranim slučajevima, korekcija anemije, korigovanje intraoperativnih gubitaka krvi, optimalni tehnički aspekti poput vrste incizije, tehnike disekcije, drenaže i slično, adekvatna postoperativna analgezija, profilaktička primena antibiotika, kraće trajanje operacije, kateterizacija bešike i optimalno vreme vađenja katetera. Preoperativni skrining poremećaja koagulacije od velikog je značaja za prevenciju krvarenja. Preoperativna prevencija faktora rizika duboke venske tromboze i plućne embolije je takođe od velikog značaja u smislu smanjenja opštih hirurških komplikacija⁸³.

1.3.2.4.2. KOMPLIKACIJE ANASTOMOZE

Komplikacije anastomoze obuhvataju širok spektar kliničkih manifestacija, od krvarenja i striktura do dehiscencije i perforacije⁸⁸. (Komplikacije u značajnoj meri mogu ugrožavati život pacijenta, a veoma često zahtevaju i hitnu reoperaciju, što je praćeno produženjem hospitalizacije i većom cenom lečenja. Zbog visokog mortaliteta i morbiditeta, komplikacije se moraju na vreme dijagnostikovati i na adekvatan način tretirati⁸⁹. Najčešće komplikacije anastomoza su^{90,91}:

1. Infekcije
2. Krvarenje sa anastomoze
3. Dehiscencija anastomoze
4. Stenoza anastomoze.

1.3.2.4.2.1. INFEKCIJA

Infekcije predstavljaju vodeći uzrok porasta morbiditeta, produženja hospitalizacije, veće potrošnje lekova i posledično veće cene lečenja. Infekcije udvostručuju stopu mortaliteta. Odatle proističe značaj primarne prevencije infekcije⁹². Kolorektalne operacije su u najboljem slučaju čisto-kontaminirane operativne procedure, sa mogućnošću kontaminacije peritonealne duplje i operativne rane. Kombinacija kontaminirane sredine, opsežnosti hirurškog zahvata i oslabljenih odbrambenih sposobnosti pacijenata (bolesti debelog creva su najčešće karakteristične za starije pacijente), dovodi do visoke učestalosti infekcija⁹³.

Kod otvorene kolorektalne hirurgije incidenca infekcije varira u rasponu od 2-25% i dovodi se u vezu sa većim indeksom telesne mase, muškim polom, insuficijentnom cirkulacijom na linijama resekcije⁹⁴. Faktori rizika zavisni od pacijenta su: godine starosti, malnutricija, dijabetes melitus, bubrežna insuficijencija, hipertenzija i pušenje. U operativne faktore povezane sa većom incidencom infekcije spadaju: trajanje operacije, upotreba veštačkih materijala, plasiranje drenova i neadekvatna tehnika zatvaranja rane. ASA skor veći od III, kontaminacija operativne regije, preoperativna radijacija i preoperativna primena steroida takođe predstavljaju potencijalne prediktivne faktore za nastanak infekcije. Postoje studije koje ukazuju da preoperativna primena kiseonika i preoperativna adekvatna parenteralna nutricija smanjuju učestalost infekcije⁹⁵. Široko je prihvaćeno da laparoskopska hirurgija smanjuje incidencu infekcija⁹⁶.

Tabela 2. Faktori rizika za nastanak infekcije⁹⁷

Faktori pacijenta	Faktori operacije
Godine starosti	Predugo trajanje operacije
Pothranjenost	Neodgovarajuća dezinfekcija kože
Gojaznost	Preoperativno brijanje
Dijabetes mellitus	Neodgovarajuća sterilizacija instrumenata
Pušenje	Hirurška tehnika i gruba manipulacija tkivima

Kliničke manifestacije infekcije podrazumevaju perzistentnu hiperpireksiju, prisustvo lokalizovanog postoperativnog bola, pojavu gnojnih kolekcija i njihovo curenje iz rane, dehiscenciju rane i dehiscenciju anastomoze⁹².

Dijagnoza infekcije postavlja se na osnovu kliničke slike, laboratorijskih nalaza i uzimanja uzoraka za mikrobiološku dijagnostiku. Već kod postojanja sumnje na infekciju neophodno je započeti sa adekvatnom empirijskom antibiotskom terapijom⁹². Značaj antibiotika u profilaksi, prevenciji i lečenju postoperativnih komplikacija zauzima značajno mesto. Međutim i dalje postoji dilema oko dužine primene antibiotka i vrste antibiotika koje treba koristiti. Najveći broj studija ukazuje na povoljan efekat intravenski ordiniranih cefalosporina druge ili treće generacije sa ili bez metronidazola^{98,99}.

1.3.2.4.2.2. KRVARENJE SA ANASTOMOZE

Najčešća postoperativna komplikacija kolorektalne hirurgije je gastrointestinalno krvarenje. Spekter manifestacija se kreće od minorne pojave krvi sa pojavom prve stolice pa sve do ozbiljnog krvarenja koje dovodi do hemodinamske nestabilnosti i zahteva ponavljane transfuzije krvi i krvnih produkata. U najtežim slučajevima zahteva endoskopsku terapiju, angiografsku embolizaciju ili hiruršku reviziju anastomoze¹⁰⁰. Ozbiljnije postoperativno krvarenje u kolorektalnoj hirurgiji relativno se retko sreće. U literaturi je objavljena incidenca javljanja ozbiljnijeg krvarenja od 0,5 do 4,2%¹⁰¹⁻¹⁰⁵. Incidenca javljanja minornog krvarenja je oko 20%¹⁰⁶. Krvarenje se najčešće javlja nakon 4h od operacije pa do devetog postoperativnog dana¹⁰¹.

Rizik od nastanka krvarenja zavisi od vrste i opsežnosti hirurške intervencije, umešnosti operatora i prisutnih komorbiditeta pacijenta. U literaturi se kao najznačajniji faktor rizika za pojavu ozbiljnijeg gastrointestinalnog krvarenja navodi upotreba antikoagulanata i antiagregacione terapije, na prvom mestu upotreba antagonista vitamina K¹⁰⁷. Veća incidenca javljanja krvarenja je nakon upotrebe cirkularnog u

odnosu na linearni stapler, a nema statistički značajne razlike između primene cirkularnog staplera i ručno šivenih anastomoza¹⁰³.

U nekoliko kliničkih studija nađeno je da kolorektalne hirurške intervencije zahtevaju intraoperativnu nadoknadu krvi u 25-75% slučajeva¹⁰⁸. Nadoknada krvi potencijalno može dovesti do brojnih neželjenih reakcija poput transfuzijske reakcije, reakcije donor protiv domaćina, retko i transmisije infektivnih agenasa, kao i modulacije i slabljenja imunog odgovora. Sve ovo dovodi do veće učestalosti i brže pojave recidiva kolorektalnog karcinoma, a udruženo je sa smanjenim petogodišnjim preživljavanjem^{109,110}.

Krvarenje iz kolorektalne anastomoze u najvećem broju slučajeva je samoograničavajuće. Krvarenje je najčešće minimalno i manifestuje se prolaznom pojavom sukrvice u stolici. Često postoji veći broj stolica sa prisutnim tragovima krvi i rektalna iritacija. Krvarenja manjeg stepena često prate i pojavu dehiscencija anastomoza¹⁰⁰.

Obimnija krvarenja praćena su tahikardijom, hipotenzijom, a laboratorijski se verifikuje pad hemoglobina i hematokrita. Ukoliko spontano ne prestane, krvarenje iz anastomoze se leči konzervativno. Sprovode se mere resuscitacije i koriguje se poremećaj hemostaze, ukoliko je on prisutan. Nakon konzervativne terapije krvarenje prestaje u oko 80% slučajeva. Kod ozbiljnog, životno ugrožavajućeg krvarenja uz izraženu hemodinamsku nestabilnost i pretećeg hemoragijskog šoka, terapijske opcije su endoskopija, angiografska embolizacija ili pak hirurška reintervencija¹⁰⁰.

Kolonoskopija ima brojne prednosti u odnosu na hiruršku reoperaciju. Kolonoskopija dovodi do manjeg psihičkog stresa, ne zahteva nužno uvođenje u anesteziju (u najvećem broju slučajeva dovoljna je blaga sedacija), značajno snižava cenu lečenja i pritom se izbegavaju ozbiljne komplikacije koje prate hiruršku reintervenciju. Ipak, postoje ograničenja kolonoskopske intervencije poput opasnosti izvođenja u ranom postoperativnom periodu zbog insuflacije gasa, realne mogućnosti lokalne traume prethodno oštećenih krvnih sudova i rizika od torkvacije. Takođe postoji mogućnost disrupcije i dehiscencije anastomoze nakon kolonoskopske elektrokoagulacije u ranom postoperativnom periodu. U nekoliko kliničkih studija opisana je statistički značajna korelacija između kolonoskopije u ranom postoperativnom periodu i nastanka fistula¹¹¹. Kolonoskopske metode hemostaze i dalje predstavljaju najbezbedniji i najefikasniji metod kontrole anastomotskog krvarenja^{112,113}.

1.3.2.3.6.2.3.DEHISCENCIJA ANASTOMOZE

Definicija dehiscencije anastomoze varira od autora do autora, u zavisnosti od toga da li su korišćeni klinički, radiološki ili neki drugi kriterijumi. Da bi se uveo standard u praćenju i obradi bolesnika i tako ujednačila metodologija pisanja u internacionalnim časopisima, grupa autora „International study group of Rectal Cancer” (Međunarodna grupa za karcinom rektuma) predložila je sledeću definiciju: “Dehiscencija anastomoze je defekt crevnog zida, uključujući šavnu ili staplersku liniju neorektalnog rezervoara, što dovodi do komunikacije između intra i ekstraluminalnog prostora”¹¹⁴.

Dehiscencija anastomoze je komplikacija specifična za digestivnu hirurgiju sa incidencom javljanja od 1,2% do 20,6% u zavisnosti od lokalizacije¹¹⁵. Dehiscencija anastomoze jedna je od najčešćih pratećih komplikacija kolorektalne hirurgije i izaziva opravdanu zabrinutost, jer je njena pojava povezana sa smrtnošću koja je u literaturi navedena u rasponu od 0 do 54,6%¹¹⁵. topa dehiscencije veća je kod anastomoza rektuma (12– 19%), nego kod anastomoza kolona (11%). Takođe, dehiscencija anastomoze povezana je sa većom incidencom lokalnih recidiva i manjim dugoročnim preživljavanjem, a može i negativno uticati na funkcionalni ishod¹¹⁶⁻¹¹⁸.

Dehiscencija anastomoze može biti primarna i sekundarna. Primarna dehiscencija nastaje zbog popuštanja na mestu šava usled neadekvatne hirurške tehnike ili usled nekroze zida creva kod slabije

prokrvljenosti ili tenzije na anastomozi. Sekundarna dehiscencija nastaje kao posledica formiranja hematoma ili ređe apscesa koji dovode do dehiscencije anastomoze sa intraluminalnim pražnjenjem sadržaja.

Poslednjih godina brojne multicentrične studije bavile su se istraživanjima faktora rizika značajnih za nastanak dehiscencije anastomoze¹¹⁹. Mehaničko čišćenje digestivnog trakta smatra se jednim od krucijalnih faktora u prevenciji infekcije nakon elektivne kolorektalne hirurgije, a posledično i u prevenciji dehiscencije anastomoze. Preoperativna profilaktička primena efikasnih antibiotika takođe dovodi do smanjenja morbiditeta i mortaliteta nakon kolorektalnih hirurških procedura. Nivo anastomoze takođe predstavlja faktor rizika za dehiscenciju, pa tako ezofagealne, pankreatiko-enteralne i kolorektalne anastomoze spadaju u red rizičnih anastomoza sa češćim javljanjem dehiscencije¹²⁰.

Genetska predispozicija, imunodeficijencija, gojaznost, muški pol, malnutricija, deficijencija vitamina C, Zn, Fe i cisteina, transfuzije krvi, neoadjuvantna hemioterapija i radioterapija, kao i upotreba steroida takođe predstavljaju faktore rizika za dehiscenciju anastomoze. Dehiscencija se može razviti na terenu neadekvatne primene staplera (kod njegove grube manipulacije ili neuspešnog zatvaranja^{118,120}.

Poslednjih godina uočena je značajna korelacija između preoperativnih vrednosti I-FABP (intestinal fatty acid binding protein) i povećane incidence nastanka dehiscencije anastomoze. Naime I-FABP se sintetiše u enterocitima tankog i debelog creva i oslobađa se prilikom njihovog oštećenja, te je postavljena hipoteza da porast I-FABP predstavlja značajan prediktivni faktor u nastanku dehiscencije anastomoze¹²¹.

Preoperativna i postoperativna primena NSAIL kao inhibitora enzima ciklooksigenaze 2 (COX-2) vrlo je česta u svakodnevnoj kliničkoj praksi, a dovodi se u vezu sa češćim popuštanjem anastomoze. Adekvatna mikrocirkulacijana resekcionim marginama, od ključnog je značaja za zarastanje anastomoze. Faktori koji utiču na mikrocirkulaciju i dovode do oštećenja sitnih krvnih sudova kao što su hipertenzija, pušenje, dijabetes melitus i sl. takođe mogu značajno uticati na incidencu dehiscencije anastomoze¹²¹.

Kontradiktorno je plasiranje drenova nakon kolorektalnih operacija. Mnogi hirurzi vrše dreniranje karličnog prostora po izvođenju kolorektalne ili crevne anastomoze. Razlog postavljanja karlične drenaže je želja da se evakuše kontaminirana krv ili tečnost iz karlice kao i čelijski debris koji predstavljaju idealnu sredinu za razvoj infekcije. Postoje brojni dokazi da se prisustvo drenova duže od 48h dovodi u vezu sa češćim popuštanjem anastomoze. Uprkos tome što mnoge svetske studije dovode u pitanje opravdanost njihove primene, upotreba drenova radi prevencije dehiscencije je još uvek uobičajena^{122,123}.

U značajnije faktore rizika kod kolorektalne hirurgije ubraja se i udaljenost anastomoze od anokutane linije. Postoji veća incidenca dehiscencije ukoliko je anastomoza kreirana na rastojanju manjem od 7cm od anokutane linije. Savremena hirurška tehnika, pažljivo postoperativno praćenje i efikasna antibiotska profilaksa dovode do smanjenja incidence dehiscencije anastomoze.

Dehiscencija anastomoze može biti mala, klinički nemanifestna, a dijagnostikuje se jedino radiološki, kada govorimo o subkliničkim dehiscencijama. Ovakve dehiscencije najčešće se spontano saniraju i ne zahtevaju hirurško lečenje i ne utiču bitno na postoperativni tok. Subklinička dehiscencija anastomoze javlja se u oko 8-52% slučajeva¹¹⁴.

Kliničke manifestacije dehiscencije kolorektalne anastomoze postaju uočljive najčešće od petog do desetog postoperativnog dana, mada se mogu javiti i ranije kod većih operativnih propusta, ili kasnije, ponekad i tri nedelje nakon operacije. Klinički evidentna dehiscencija kreće se u intervalu od 22–25%. Može se manifestovati u vidu: sepse, lokalizovanog ili difuznog peritonitisa, sterkoralne fistule, rektovaginalne fistule i hroničnog presakralnog apscesa ili sinusa¹²⁴.

Rane dehiscencije koje se javljaju u prvih postoperativnih 48 sati najčešće su posledica većih intraoperativnih propusta, burnijeg su kliničkog toka i visoke stope smrtnosti. U tom periodu nisu se formirale intraperitonealne adhezije koje bi onemogućile ili barem usporile širenje fekalnih masa, tako da su najčešće praćene nastankom difuznog peritonitisa. Kod ranog nastanka dehiscencije klinička slika odgovara septičnom stanju sa hiperpireksijom, izrazitom leukocitozom, lokalizovanim ili difuznim peritonitisom, paralitičkim ileusom, tahikardijom i konačno može dovesti do septičkog šoka. Kliničkim pregledom može se identifikovati lokalizovani ili difuzni defans trbušne muskulature, a auskultatorno odsustvo peristaltike^{125,126}.

Kod popuštanja subperitonealnih anastomoza klinička slika je mnogo manje upadljiva sa pojavom produžene febrilnosti postoperativno, uz izraženu leukocitozu. Znaci i simptomi mogu biti prikriveni ili očigledni, a uključuju prisustvo temperature, oligurije, ileusa, dijareje, leukocitoze i peritonitisa. Kod postojanja sumnje na dehiscenciju koja se nalazi u maloj karlici, digitorektalnim pregledom može se eventualno palpirati patološka rezistencija ili čak defekt anastomoze.

Na nativnom pregledu trbuha uočava se distenzija creva sa hidroaeričnim nivoima uz prisustvo slobodnog vazdušnog srpa subfrenično. Kompjuterizovana tomografija abdomena i karlice može se načiniti i sa intravenski, oralno ili rektalno aplikovanim kontrastnim sredstvom i naročito je značajna ako se sumnja na prateći apsces¹²⁷.

Prevenција dehiscencije sa poznavanjem i kontrolom faktora rizika uz perfektnu hiruršku tehniku, (adekvatna ekspozicija preparata, nežan rad sa tkivima, pažljiva disekcija, adekvatna mobilizacija radi smanjenja tenzije na anastomozi, tehnički korektno plasiranje šavova ili adekvatno korišćenje staplera, naravno u uslovima asepse i antiseptice) predstavljaju ključne korake u smanjenju morbiditeta i mortaliteta kolorektalnih hirurških intervencija.

1.3.2.4.2.3. STENOZA ANASTOMOZE

Stenoza kolorektalne anastomoze se definiše kao nemogućnost prolaska endoskopa kalibra 15-20mm kroz anastomotski pristen bez forsiranja, što je ekvivalent kalibru kažiprsta odraslog čoveka¹²⁸.

Opstrukcija sa ranim početkom najčešće se pripisuje tehničkoj grešci ili razvoju edema tkiva, dok su odložene opstrukcije i strikture udružene sa hroničnom inflamacijom. Najznačajniji pojedinačni uzrok nastanka stenoze anastomoze je prethodna dehiscencija. Ukoliko dehiscencija zahvata preko 30% cirkumferencije anastomoze, nastanak stenoze je gotovo neminovan^{128,129}. Patofiziološki mehanizam nastanka striktura podrazumeva prisustvo lokalne inflamacije koja stimulacijom fibroblasta dovodi do hiperprodukcije kolagena i njegovog usporenog remodelovanja^{130,131}.

Poslednjih godina kontrolisane randomizirane studije su ukazale da upotreba cirkularnih staplera u poređenju sa linearnim staplerom i ručnim šivenjem povećava incidencu nastanka striktura anastomoze. U velikim kliničkim serijama navodi se učestalost striktura od 9% nakon upotrebe cirkularnih staplera. Naime, upotrebom cirkularnih staplera može doći do formiranja granulacione membrane koja je meka i vulnerabilna. Što je manji dijametar cirkularnog staplera veća je verovatnoća da će novoformirano granulaciono tkivo izazvati simptome opstrukcije. Iz tog razloga najbolje je koristiti cirkularni stapler najvećeg mogućeg dijametara, koliko to dozvoljava dijametar lumena creva. Pojedini autori navode veću učestalost stenoza kod termino-terminalnih u odnosu na latero-terminalne anastomoze. Procenat pojave stenoza veći je kod niskih resekcija rektuma u odnosu na visoke¹⁰³.

Kliničke prezentacije su različite u zavisnosti od vremena razvoja simptoma nakon operacije. Značaj stenoze anastomoze varira u zavisnosti od anatomske lokalizacije stenoze i stepena luminalne opstrukcije. Stenoze većeg stepena lako su prepoznatljive na osnovu izražene simptomatologije, dok

stenoze nižeg stepena mogu proći neopaženo. Najveći broj ranih stenoza kolorektalne anastomoze protiče asimptomatski i spontano se dilatira. Kliničke manifestacije stenoza većeg stepena najčešće se javljaju u toku prve postoperativne godine u vidu izražene opstipacije, otežane defekacije uz stolicu uskog kalibra.

Dijagonoza stenoze anastomoze postavlja se na osnovu kliničke prezentacije, digitorektalnog pregleda kod stenoza niskih anastomoza, endoskopskim pregledom ili radiološkim kontrastnim snimanjem. Neke stenoze su tanke i membranozne, te se lako dilatiraju ponovljenim dilatacijama prstom, plastičnim dilatatorima ili balon dilatacijom. Procenat uspešnosti dilatacije veći je ukoliko je lečenje započeto neposredno nakon nastanka stenoze. Kod postojanja rigidnih i dugih stenoza dilatacija se vrši upotrebom Hegerovih dilatatora, hirurški transanalnom strikturoplastikom ili laserskim nožem. Kod malog procenta neuspešnih dilatacija ili njihovih komplikacija neophodno je učiniti revizionu hiruršku proceduru koja se ponekad može završiti kreiranjem definitivne stome^{132,133}.

1.3.3. HEMORADIOTERAPIJA, SISTEMSKA I BIOLOŠKA TERAPIJA KOLOREKTALNIH KARCINOMA

1.3.3.1. HEMORADIOTERAPIJA

U zavisnosti od stadijuma i kvaliteta obavljenje hirurške procedure, preoperativna radio-terapija i hemoradioterapija je pokazala najbolje efekte u smislu smanjenja veličine tumora za 15-20%¹³⁴. Ovo smanjenje se najčešće postiže dozom od 45-50 gray-a u 25-28 frakcija, pojačanom fluoropirimidonom. U Evropi se primenjuje i kratak kurs od 5 doza po 5 gray-a. Period do operacije je različit, ali se najčešće kreće se od 8 do 10 nedelja¹³⁵. Pored pozitivnog terapijskog odgovora, hemoradioterapija ima poseban značaj u prezervaciji integriteta rektuma kod pojedinih pacijenata¹³⁶. U slučaju bilo kakve remisije, radikalne reoperacije su izvodljive. Postoji trend primene radioterapije u početnim stadijumima rektalnog kancera, što je dovelo do prezervacije rektuma u 50-60% slučajeva. Hemoradioterapija ima poseban značaj za terapiju metastatskih promena¹³⁷.

1.3.3.2. SISTEMSKA I BIOLOŠKA TERAPIJA

Sistemska terapija podrazumeva sveobuhvatnu terapiju kolorektalnog karcinoma koja uključuje, pored hemoradioterapije, hirurške terapije i adjuvantnu hemioterapiju i biološku terapiju.

Adjuvantna hemoterapija bazirana na fluoropiridaminu je pokazala dobre rezultate u preživljavanju nakon operacije tumora u stadijumu III i II (visoko rizični i manje diferentovani tumori). Studije su pokazale da kombinacija fluoropiridamina (fluorouracil ili kapecitabin) i oksaliplatina može uspostaviti kao novi standard¹³⁸⁻¹⁴⁰. Prethodni režimi adjuvantne terapije u trajanju od 6 meseci su posebno dovedeni u pitanje zbog neurotoksičnih efekata citostatika, pa je randomiziranim kliničkim studijama potvrđeno da redukovanje ovog perioda na tri meseca neće dovesti do smanjenih terapijskih efekata kod nisko rizičnih karcinoma kolorektuma u III stadijumu¹⁴¹. Sistemska terapija koja pored hemoterapije uključuje i biološku terapiju kod pacijenata sa metastatskim stadijumima bolesti, zahteva individualizovani pristup u zavisnosti od specifičnih markera povezanih sa pacijentom i malignim tumorom.

Jedan od prvih bioloških agenasa koji je primenjen u terapiji metastatskih formi kolorektalnog karcinoma su bila monoklonska antitela (bevacizumab) koja su targetirala receptor za vaskularni endotelijalni faktor rasta (vascular endothelial growth factor receptor - VEGFR)¹⁴². Pored ovog su se pojavili i drugi lekovi (cetuximab i panitumumab) koji sadrže monoklonska antitela koja blokiraju receptore tumorskog rasta

(epidermal growth factor receptor - EGFR)¹⁴³. Međutim, ključnu ulogu u terapijskim efektima ovih lekova ima genetska osnova, stepen mutacije i embriološke razlike u razvoju tkiva (razlike u levostranim i desnostranim tumorima kolona i rektuma)¹⁴⁴. Perspektive i efekti vezana za biološku terapiju metastatskih tumora kolona i rektuma su predmet mnogobrojnih istraživanja.

1.3.4. KVALITET ŽIVOTA I PROGNOZA OBOLELIH OD KOLOREKTALNOG KARCINOMA

Kvalitet života pacijenata sa kolorektalnim karcinomom je svakako umanjen, bilo direktnim ili indirektnim posledicama bolesti. Direktne su svakako vezane za abdominalnu bol, malaksalost, anemiju i promenu digestivnog habitusa. Mnogobrojne nuspojave lečenja mogu da stvaraju smetnje bez obzira na stepen razvoja bolesti, što dovodi do toga da pacijenti nisu u mogućnosti da vode aktivan i socijalno i ekonomski produktivan život. Posebnu pažnju zahtevaju pacijenti sa 70 i više godina¹⁴⁵, koji sa svojim komorbiditetom i drugim fiziološkim karakteristikama starosti zahtevaju poseban terapijski pristup. Na kvalitet života posebno utiče mogućnost izbegavanja stome, odnosno obezbeđivanje postoperativnog integriteta kod karcinoma rektuma. Radijacioni tretman rektalnog karcinoma često dovodi i do disfunkcija susednih organa (mokrenje, seksualne funkcije)¹⁴⁶. Nuspojave hemoterapije, kao što su neurotoksičnost i hepatotoksičnost takođe indirektno značajno umanjuje kvalitet života pacijenata¹⁴⁷.

Petogodišnja relativna stopa preživljavanje kod kolorektalnog karcinoma iznosi 64,7% (period 2011.-2017.)⁶. U odnosu na stadijum započetog lečenja, relativna stopa preživljavanja u početnom stadijumu je 90,6%, u fazi regionalnog širenja 72,2%, u fazi udaljenog i metastatskog širenja 14,7%, a kod pacijenata sa neutvrđenim stadijumom relativna stopa preživljavanja iznosi 39%. Istraživanja su pokazala da primarna prevencija i usvajanje zdravih stilova života, može i u odmaklim stadijumima lečenih pacijenata od kolorektalnog karcinoma da umani rizik od umiranja za 33% u odnosu na one koji su nastavili sa rizima¹⁴⁸.

2.CILJEVI ISTRAŽIVANJA

1. Ispitati distribuciju, lokalizaciju i stadijum bolesti kolorektalnog karcinoma u odnosu na demografske parametre ispitanika (starost, pol), kao i histološke tipove, histološke karakteristike i gradus primarnih tumora prema važećim kriterijumima Svetske Zdravstvene Organizacije u odnosu na anatomske lokalizaciju i demografske parametre ispitanika.
2. Ispitati preoperativne podatke, ASA skor, albuminemiju, vrednosti hemoglobina, urgentnost operacije, sumnju na zahvaćenost susednih organa i preoperativnu radio/hemioterapiju.
3. Ispitati intraoperativne podatke o trajanju operacije, o gubicima krvi i davanju intraoperativno ili postoperativno transfuzuje krvi, o tipu anastomoze, kao i o intraoperativno verifikovanoj zahvaćenosti susednih organa i/ili prisustva metastaza na jetri.
4. Ispitati postoperativne podatke o komplikacijama, dužini boravka u intenzivnoj nezi, brzini uspostavljanja peristaltike, brzini uspostavljanja nesmetanog peroralnog unosa, pojavi popuštanja anastomoze sa svim detaljima lečenja i TNM stadijum sa detaljnim karakteristikama tumora.
5. Odrediti faktore koji su pojedinačno ili udruženo statistički značajno povezani sa pojavom popuštanja anastomoze, te ukoliko postoji izdvojiti tip anastomoze sa najmanjom učestalošću komplikacija.

3.MATERIJAL I METODE

Istraživanje je sprovedeno po tipu retrospektivne studije na Klinici za hirurgiju Kliničko Bolničkog Centra Zemun u periodu od januara 2013. do decembra 2017. godine. Izvor podataka je bila medicinska dokumentacija pacijenata obuhvaćenih istaživanjem (istorije bolesti, operativni protokol, protokol anestezije, protokol histopatoloških analiza i dijagnostički protokoli).

3.1. KARAKTERISTIKE ISPITANIKA

Analizirane su istorije bolesti svih pacijenata koji su na klinici za hirurgiju operisani zbog kolorektalnih karcinoma u periodu istraživanja. Istraživanjem su bili obuhvaćeni pacijenti kod kojih je učinjena elektivna procedura resekcije kolorektalnog karcinoma sa primarnom anastomozom kod svih lokalizacija i stadijuma bolesti, izvedena od strane četiri hirurga sa iskustvom u kolorektalnoj hirurgiji (DJ, VŠ, DS, NM). Kriterijumi za isključivanje su bili: starost pacijenata ispod 18 godina, preoperativna anesteziološka procena sa ASA skorom 5 ili 6 i urgentnost operativne procedure. U završnu analizu uključeno je 153 pacijenta. Istraživanjem su obuhvaćene demografske karakteristike pacijenata (pol i starost).

3.2.METODOLOGIJA I KARAKTERISTIKE HIRURŠKOG LEČENJA

Kod svih pacijenata koji su obuhvaćeni hirurškim lečenjem kolorektalnog karcinoma primenjen je standardni preoperativni protokol koji podrazumeva antitrombotičku profilaksu niskomolekularnim heparinima i antibiotsku profilaksu za koju je korišćen metronidazol (500 mg) i jedna doza cefalosporina treće generacije intravenski na početku operacije. Postoperativno, svi pacijenti su primali metronidazol (3 puta dnevno 3 dana), cefalosporine treće generacije (5 dana) i niskomolekularni heparin (do uspešne vertikalizacije pacijenta).

Svi pacijenti preoperativno su pregledani od strane kardiologa i anesteziologa radi dobijanja saglasnosti za izvođenje operativnog zahvata i procene stanja pacijenta prema ASA klasifikaciji (American Society of Anesthesiologists) (Američko udruženje anesteziologa)¹⁴⁹.

Dan pre operativnog lečenja sprovedena je mehanička priprema creva primenom laksativa makrogol 4000 - Fortrans®-a.

U zavisnosti od lokalizacije primarnog procesa, učinjene su sledeće procedure: desna hemikolektomija, proširena desna hemikolektomija, leva hemikolektomija, subtotalna kolektomija, prednja visoka resekcija rektuma, prednja niska resekcija rektuma i ultra-niska resekcija rektuma^{69,77}. Sve procedure su sprovedene uz poštovanje onkoloških principa.

Kod pacijenata sa tumorskom promenom lokalizovanom u predelu cekuma ili ascendentog kolona rađena je desna hemikolektomija. Nakon detaljne eksploracije trbušne duplje, sledila je kompletna mobilizacija ascendentog kolona, identifikovan je i prezerviran desni ureter kao i desni gonadalni krvni sudovi, nakon čega su na svojim ishodištima ligirani i presečeni magistralni krvni sudovi: a. i v. ileocolica, a. i v. colica dextra kao i desna grana a. i v. colicae mediae. Nastavljala se disekcija ascendentnog kolona kao i hepatične fleksure. Resekcija ileuma je učinjena na oko 20cm proksimalno od Bauhinijeve valvule, a transverznog kolona na 10-20 cm distalno od hepatične fleksure. Kontinuitet digestivnog trakta se uspostavljao najčešće kreiranjem ručno šivene ileo-transverso anastomoze.

Kod pacijenata sa tumorom hepatične fleksure ili proksimalne trećine transverznog kolona je rađena proširena desna hemikolektomija. Uz proceduru kao za desnu hemikolektomiju, dodatno je

ligirana i a. i v. colica media na ishodištu, a ileo-transverzo anastomoza je učinjena na distalnom delu transversalnog kolona u skladu sa kvalitetom njegove prokrvljenosti.

Kod subtotalne kolektomije, koja je rađena kod bolesnika sa tumorom srednje i distalne trećine transversalnog kolona i lijenalne fleksure, procedura je u prvom delu ista kao za proširenu desnu hemikolektomiju, s tim da se oslobađa i sigmoidni i descendentni kolon, kao i lijenalna fleksura, te se ligira a. i v. colica sinistra neposredno nakon ishodišta iz a. i v. mesentericae inf. Proksimalna resekcija digestivnog trakta je oko 20 cm proksimalno od Bauhinijeve valvule, a distalno u nivou sigmoidnog kolona. Kontinuitet digestivnog trakta se uspostavlja najčešće kreiranjem ručno šivene ileo-kolo anastomoze.

Kod pacijenata sa tumorom descendentnog ili sigmoidnog kolona je rađena leva hemikolektomija. Nakon detaljne eksploracije trbušne duplje, sledila je kompletna mobilizacija sigmoidnog i descendentnog kolona, identifikovan je i prezerviran levi ureter kao i levi gonadalni krvni sudovi. Donja mezenterična vena je podvezivana visoko, ispod donje ivice pankreasa, dok je arterija mesenterica inf. podvezivana 1 cm ispod njenog ishodišta iz aorte. Ovako visoko podvezivanje mezenteričnih krvnih sudova omogućuje dobru mobilizaciju levog kolona i uslove za formiranje vrlo niske kolorektalne anastomoze bez tenzije. Nakon ligiranja donjih mezenteričnih krvnih sudova sledila je mobilizacija lijenalne fleksure. Potom je sledila resekcija transversuma u njegovom distalnom delu kao i rektuma u regiji promotorijuma. Kontinuitet digestivnog trakta se uspostavlja najčešće kreiranjem termino-terminalne kolorektalne anastomoze cirkularnim staplerom.

Kod bolesnika sa tumorom proksimalne i srednje trećine rektuma rađena je prednja niska resekcija rektuma. Po mobilizaciji sigmoidnog i descendentnog kolona ligirani su krvni sudovi (a. i v. rectalis superior), uz identifikaciju i prezervaciju levog uretera. Rektum se preparisao sa intaktnom mezorektalnom fascijom i presecao iznad poda karlice sa čitavim mezorektumom (TME, totalna mezorektalna ekscizija), a minimum 4 centimetra distalno od tumorske promene. Najčešće je za to korišćen linearni stapler (dvostruka stapler tehnika), a ređe je ručno kreiran obodni šav pre presecanja. Kolon se resekovao sa proksimalnom linijom u nivou sigmoidnog dela kolona (u zavisnosti od suficijentnosti vaskularizacije) i plasirala se glava staplera. Rekonstrukcija kontinuiteta digestivnog trakta se ostvarivala kreiranjem kolo-rekto T-T anastomoze pomoću cirkularnog staplera.

Kod bolesnika sa tumorom distalne trećine rektuma, rađena je ultraniska resekcija rektuma, kod koje je procedura ista kao kod prednje niske . s tim što se distalna resekciona ivica spuštala još distalnije, odnosno u intersfinkterični prostor.

Kod bolesnika sa tumorom rektosigmoidnog prelaza rađena je prednja gornja resekcija rektuma, odnosno po mobilizaciji sigmoidnog i descendentnog kolona ligirani su krvni sudovi (a. i v. mesenterica inf. ali distalno od ishodišta a. i v. colicae sin. koja je obavezno sačuvana), uz identifikaciju i prezervaciju levog uretera. Rektum se preparisao sa intaktnom mezorektalnom fascijom ali ne do poda karlice već je rađena transekcija mezorektuma i rektum se presecao otprilike 4-5 cm distalno od tumorske promene, zajedno sa delom mezorektuma (PME, parcijalna mezorektalna ekscizija).

Nakon kreiranja anastomoze, njena suficijentnost je bila proverena hidroaeričnom probom. Mala karlica je ispunjena sterilnim fiziološkim rastvorom u količini dovoljnoj da se anastomoza nalazi pod vodom. U rektum je insufliran vazduh kroz anus pomoću šprica sa širokim nastavkom (50-100 ml). Insulfacija se vršila dok se rektum nije proširio. Pojava mehurića na mestu anastomoze predstavljala je pozitivnu probu. Ako mehurića nije bilo, proba je smatrana negativnom. U slučajevima kada je proba bila pozitivna, nedostatak na anastomozi je rešavan dodatnim pojedinačnim ekstramukoznim šavovima. Potom je rekonstruisana anastomoza ponovo proveravana.

Izvođenje bipolarne protektivne ileostome nije bio deo standardne procedure kod rektalnih anastomoza, već je eventualno izvođenje bilo bazirano na proceni hirurga.

Nakon operacije, pacijenti su smeštani u jedinicu intenzivnog lečenja klinike za hirurgiju. Hemodinamski stabilni bolesnici koji nisu zahtevali dalji monitoring, prevođeni su na odeljenje, najčešće prvog postoperativnog dana.

Za dijagnostiku dehiscencije anastomoze korišćeni su klinički parametri, laboratorijske i biohemijske analize, endoskopija i radiografske metode. Klinički parametri koji su praćeni postoperativno i korišćeni za dijagnostiku dehiscencije anastomoze su: odsustvo crevne peristaltike, bolovi u trbuhu, povišena telesna temperatura iznad 38°C, ubrzana srčana frekvencija, pojava zamućenog, purulentnog ili fekalnog sadržaja na abdominalni dren, pojava crevnog sadržaja na operativnoj rani. Laboratorijske i biohemijske analize koje su korišćene za dijagnostiku dehiscencije kolorektalnih anastomoza su: vrednosti leukocita u krvi, C reaktivnog proteina. Od radioloških metoda za postavljanje dijagnoze dehiscencije anastomoza koristili smo EHO abdomena i karlice i/ili CT abdomena i male karlice.

Da bi se obezbedio isti metodološki pristup i operativna tehnika, sve operacije su izvedene od strane jednog od četiri specijaliste opšte hirurgije sa prosečnim iskustvom od 20 godina u kolorektalnoj hirurgiji.

Istraživanjem su obuhvaćene sledeće varijable povezane sa hirurškim lečenjem kolorektalnog karcinoma:

- preoperativne karakteristike pacijenata - prisustvo komorbiditeta, ASA skor, vrednost serumskih albumina, vrednost hemoglobina, dijagnostički nalaz zahvaćenosti okolnih organa imidžing metodama, primena preoperativne radio odnosno hemoterapije i primena preoperativne transfuzije krvi;
- karakteristike intraoperativnog toka - trajanje operacije, učinjena multiorganska resekcija, tip anastomoze, izvođenje protektivne ileostome, primena intraoperativna transfuzija krvi;
- karakteristike postoperativnog toka - dužina hospitalizacije, primena postoperativne transfuzije pune krvi, davanje sveže smrznute plazme, brzina uspostavljanja peristaltike, period započinjanja nesmetanog peroralnog unosa (broj postoperativnih dana), period do pojave prve stolice (broj postoperativnih dana);
- karakteristike tumora - lokalizacija primarnog tumora, veličina tumora, TNM stadijum tumora, stadijum tumora po Dukes-u, histološki gradus tumora;

3.3. STATISTIČKA OBRADA PODATAKA

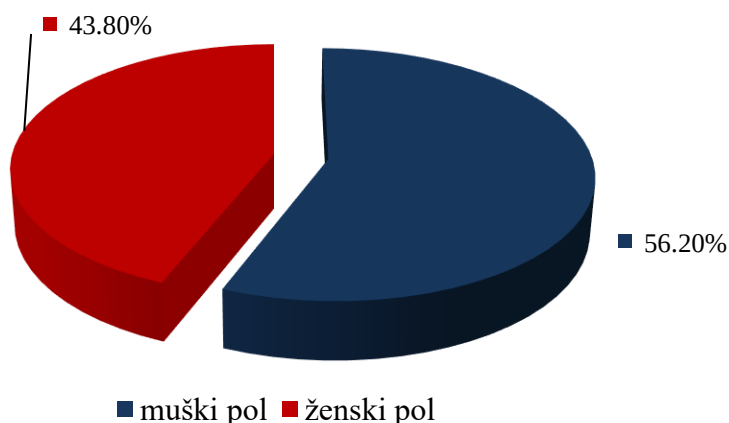
Statistička obrada podataka izvršena je pomoću SPSS softverskog paketa, verzija 22.0. U opisivanju parametara ispitivane populacije korišćene su standardne metode deskriptivne statistike (srednja vrednost, standardna devijacija, procentno predstavljanje). Procena normalnosti raspodele podataka izvršena je Shapiro-Wilk testom. Za komparativne statističke analize karakteristika ispitanika korišćeni su Pearsonov hi-kvadrat test ili Fisherov test tačne verovatnoće, za kategorijalne podatke, odnosno t-test ili Mann-Whitney test za numeričke podatke. Za procenu prediktorske vrednosti varijabli korišćen je model logističke regresije sa ishodom varijablom „popuštanje anastomoze DA/NE“.

Testiranje statističkih hipoteza bilo je obavljeno na nivou statističke značajnosti od 0.05.

4. REZULTATI

4.1. ANALIZA DEMOGRAFSKIH KARAKTERISTIKA PACIJENATA SA KOLOREKTALNIM KARCINOMOM

Istraživanjem su ukupno bila obuhvaćena 153 pacijenta, od koji je bilo 86 (56,2%) pacijenata muškog pola i 67 (43,8%) pacijenata ženskog pola. Iako je u ispitivanoj grupi pacijenata bilo više pacijenata muškog pola, ova razlika nije dostigla statističku značajnost ($\chi^2 = 2.359$, $p=0.125$).



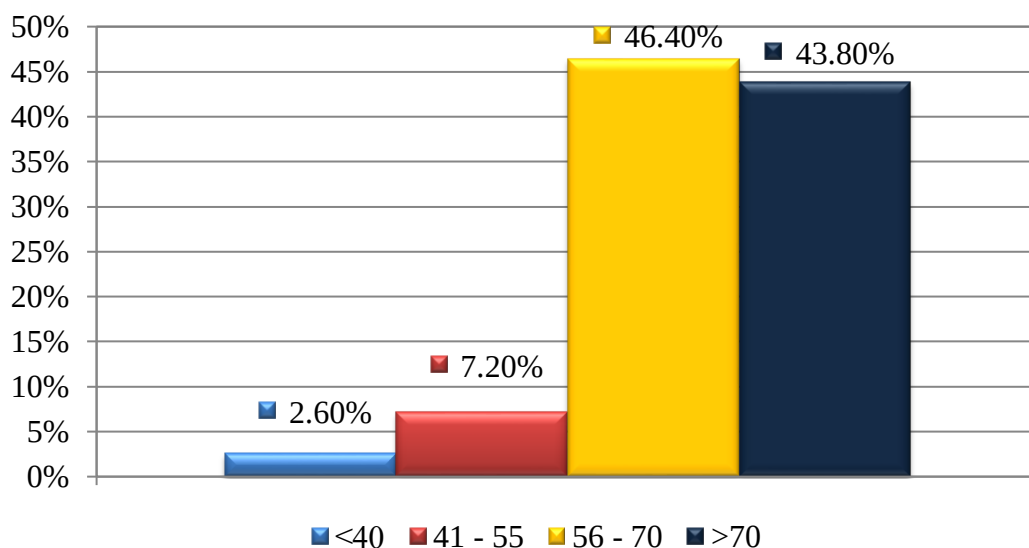
Grafikon 6. Distribucija pacijenata po polu

Prosečna starost pacijenata je 67,5 +/- 10,99 godina. U tabeli 3. je prikazana distribucija pacijenata po starosnim grupama.

Tabela 3. Distribucija pacijenata po starosnim grupama

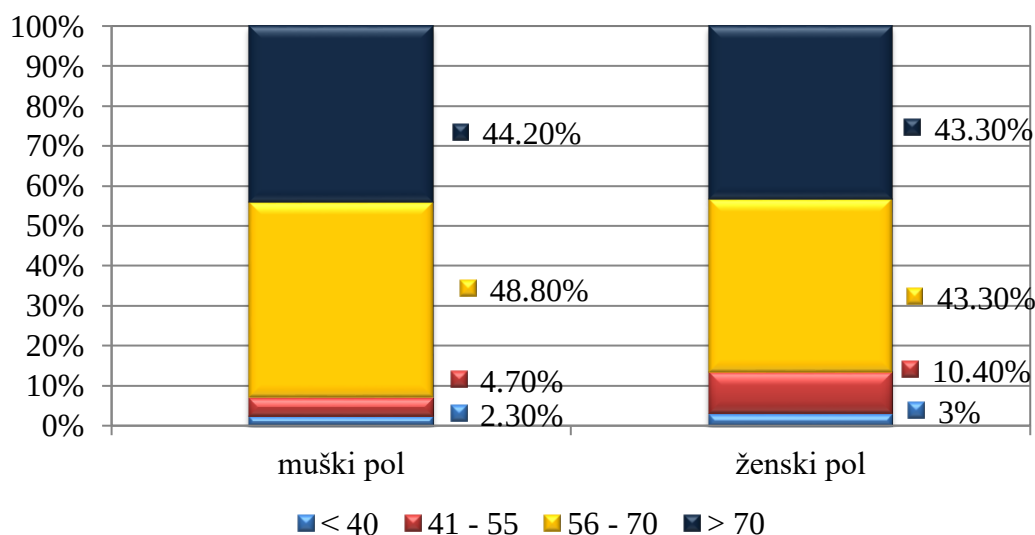
Starosne grupe pacijenata	Broj	%
≤ 40 godina	4	2.6
Od 41 do 70 godina	82	53.6
>70 godina	67	43.8
Ukupno	153	100.0

Značajno više pacijenata je bilo u starijem životnom dobu ($\chi^2 = 99.732$, $p < 0.0005$), dok između dve grupe pacijenata mlađeg starosnog doba ($\chi^2 = 3.267$, $p = 0.071$) i dve grupe pacijenata starijeg doba ($\chi^2 = 0.116$, $p = 0.733$) nije postojala značajna razlika.



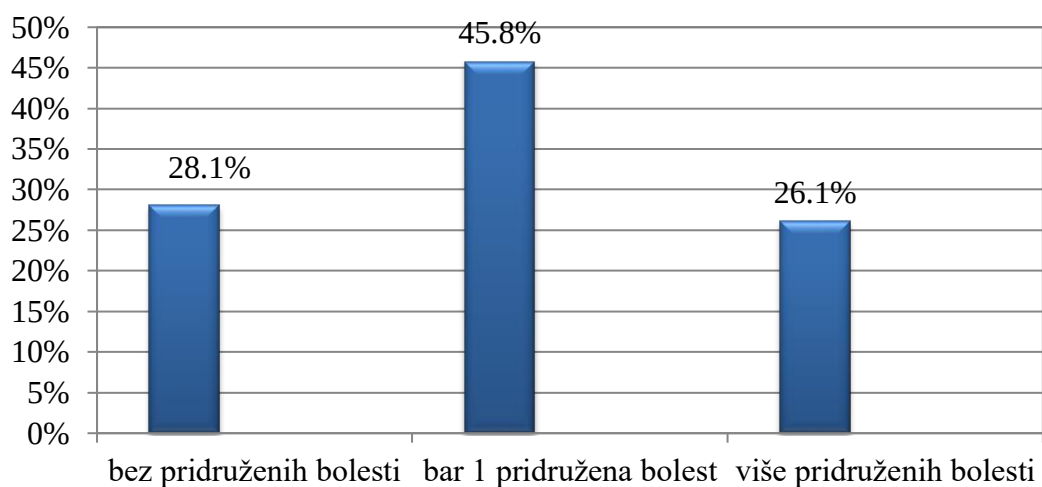
Grafikon 7. Distribucija pacijenata po starosnim grupama

Između pacijenata muškog i ženskog pola nije postojala razlika u distribuciji pacijenata po starosnim kategorijama. ($\chi^2 = 2.080$, $p = 0.556$).



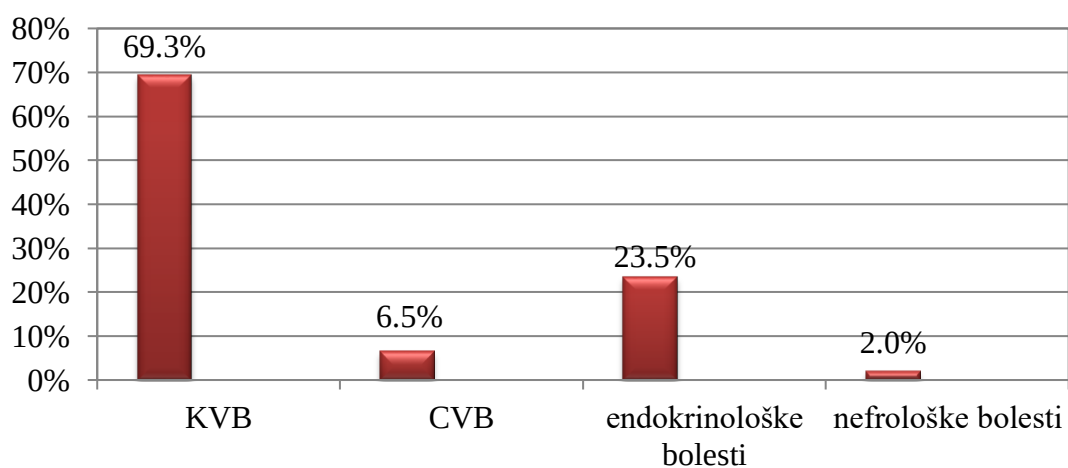
Grafikon 8. Distribucija pacijenata po polu i starosnim kategorijama

U ispitivanom komorbiditetu pacijenata su se javljale kardiovaskularna, cerebrovaskularna, nefrološka i endokrinološka oboljenja. Analizom je utvrđeno da je 71,9% pacijenata imalo jednu ili više pridruženih bolesti.



Grafikon 9. Učestalost komorbiditeta

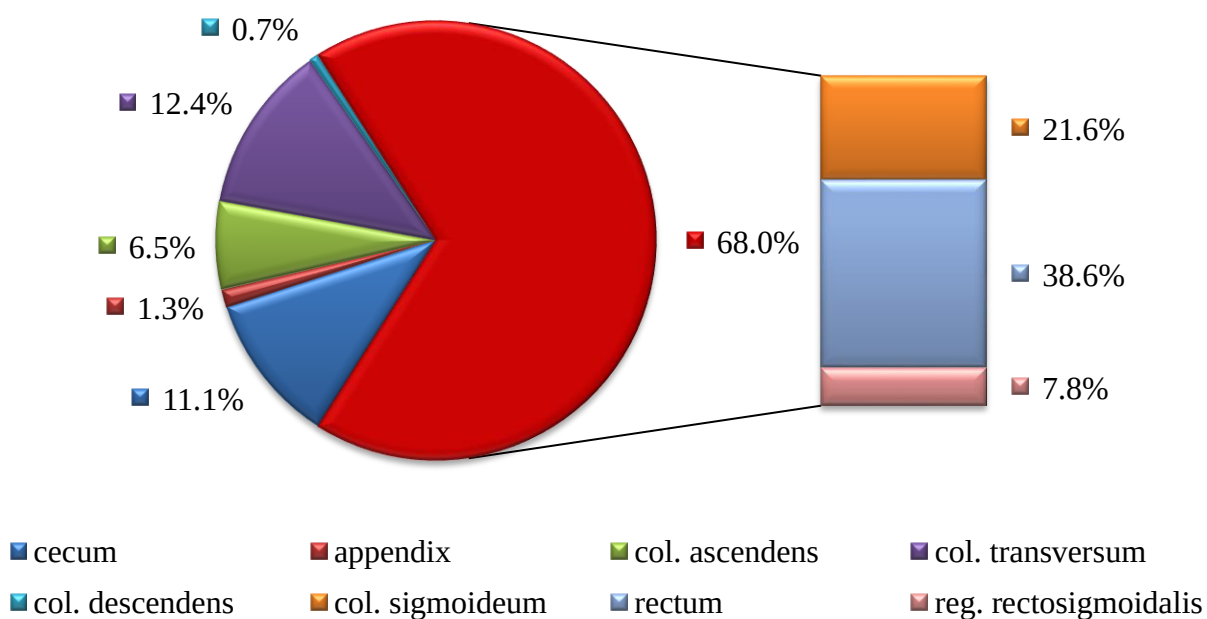
Kardiovaskularne bolesti su imale najveće učešće (69,3%) u komorbiditetu pacijenata.



Grafikon 10. Distribucija pridruženih oboljenja kod pacijenata

4.2. ANALIZA KARAKTERISTIKA TUMORA U ODNOSU NA DEMOGRAFSKE KARAKTERISTIKE PACIJENATA SA KOLOREKTALNIM KARCINOMOM

Analizom primarne lokalizacije tumora utvrđeno je da je primarna lokalizacija tumora značajno češće bila prisutna na distalnim (rektum, sigma i rektosigmoidni kolon) nego na proksimalnim partijama creva ($\chi^2 = 19.771$, $p < 0.0005$), a u okviru ove lokalizacije, značajno češće je bio lokalizovan na rektumu ($\chi^2 = 31.981$, $p < 0.0005$).



Grafikon 11. Distribucija lokalizacije primarnog tumora

Pacijenti muškog i ženskog pola nisu se međusobno razlikovali po učestalosti različitih lokalizacija primarnog tumora, kao ni po veličini tumora, TMN klasifikaciji, stepenu uznapredovalosti bolesti (Stadijum po Dukes-u) i histološkom gradusu.

Tabela 4. Karakteristike tumora u odnosu na pol

	muški pol (n = 86)	ženski pol (n = 67)	p
lokalizacija tumora n (%)			
rektosigmoidni kolon	63 (73,3)	41 (61,2)	0.113*
proksimalne partije kolona	23 (26,7)	26 (38,8)	
veličina tumora u cm³ mediana (min – max)	86,5 (2 – 498)	70,0 (2 – 446)	0.565**
TNM klasifikacija			
T, n (%)			0.276*
1	8 (9,3)	11 (16,4)	
2	13 (15,1)	11 (16,4)	
3	53 (61,6)	41 (61,2)	
4	12 (14,0)	4 (6,0)	
N, n (%)			0.095*
0	43 (50,0)	45 (67,2)	
1	25 (29,1)	14 (20,9)	
2	18 (20,9)	8 (11,9)	
M, n (%)			0.363*
0	79 (91,9)	64 (95,5)	
1	7 (8,1)	3 (4,5)	
Stadijumi po Dukes-u, n (%)			0.250*
A	11 (12,8)	13 (19,4)	
B	31 (36,0)	30 (44,8)	
C	36 (41,9)	21 (31,3)	
D	8 (9,3)	3 (4,5)	
Histološki gradus, n (%)			0.241*
G1	24 (27,9)	27 (40,3)	
G2	52 (60,5)	35 (52,2)	
G3	10 (11,6)	5 (7,5)	

* χ^2 ; **Man-Vitni U test

Analizom primarne lokalizacije tumora utvrđeno je da se pacijenti mlađeg i starijeg životnog doba (stariji i mlađi od 70 godina) nisu međusobno razlikovali po učestalosti različitih lokalizacija primarnog tumora. Kod mlađih pacijenata primarni tumor je bio značajno manje zapremine nego kod starijih pacijenata. Statistički značajna razlika je postojala i u učestalosti histološkog gradusa tumora u odnosu na starosne kategorije pacijenata i to u korist G1 kod mlađih u odnosu na starije. Analiza standardizovanih rezidualnih vrednosti je pokazala da su u grupi mlađih pacijenata značajno češće dijagnostikovani dobro

diferentovani tumori (2,2), a značajno ređe slabo diferentovani tumori (-1,9) nego u grupi pacijenata starije životne dobi. Razlika u učestalosti srednje diferentovanih tumora nije postojala.

Tabela 5. Karakteristike tumora u odnosu na starost pacijenata

	≤ 70 (n = 86)	> 70 (n = 67)	p
lokalizacija tumora n (%)			
rektosigmoidni kolon	63 (73,3)	41 (61,2)	0.113*
proksimalne partije kolona	23 (26,7)	26 (38,8)	
veličina tumora u cm³ mediana (min – max)	62,0 (2 – 498)	100,0 (2 – 400)	0.045**
TNM klasifikacija			
T, n (%)			0.178*
1	15 (17,4)	4 (6,0)	
2	14 (16,3)	10 (14,9)	
3	49 (57,0)	45 (67,2)	
4	8 (9,3)	8 (11,9)	
N, n (%)			0.738*
0	48 (55,8)	40 (59,7)	
1	24 (27,9)	15 (22,4)	
2	14 (16,3)	12 (17,9)	
M, n (%)			0.682*
0	81 (94,2)	62 (92,5)	
1	5 (5,8)	5 (7,5)	
Stadijumi po Dukes-u, n (%)			0.330*
A	16 (18,6)	8 (11,9)	
B	30 (34,9)	31 (46,3)	
C	35 (40,7)	22 (32,8)	
D	5 (5,8)	6 (9,0)	
Histološki gradus, n (%)			0.034*
G1	35 (40,7)	16 (23,9)	
G2	46 (53,5)	41 (61,2)	
G3	5 (5,8)	10 (14,9)	

* χ^2 ; **Man-Vitni U test

4.3. ANALIZA DEMOGRAFSKIH KARAKTERISTIKA PACIJENATA I TOKA HIRURŠKOG LEČENJA U ODNOSU NA PRIMARNU LOKALIZACIJU KOLOREKTALNOG KARCINOMA

Zbog specifičnih pristupa i ishoda u hiruškome lečenju, analizirani su karakteristike pacijenata i toka hiruškog lečenja malignih tumora u odnosu na primarnu lokalizaciju i to posebno tumora u proksimalnim partijama kolona i rektosigmoidalnoj regiji (distalne partije). Prisustvo tumora u rektosigmoidalnoj regiji nije bilo značajno u odnosu na demografske karakteristike pacijenata.

Tabela 6. Prisustvo tumora u rektosigmoidalnoj regiji u odnosu na demografske karakteristike pacijenata

		Tumori u rekto-sigmoidalnoj regiji (n = 104)	Tumori proksimalnih partija kolona (n = 49)	p
Pol n (%)	muški	63 (60,6)	23 (46,9)	0.079*
	ženski	41 (39,4)	26 (53,1)	
starost $\bar{X} \pm SD$		66,4 $\pm$ 12,0	69,8 $\pm$ 7,9	0.074**

* χ^2 test; ** t-test

Analiza parametara vezanih za preoperativno stanje pacijenata (nivo serumskih albumina, nivo hemoglobina, ASA skor, preoprativno dijagnostikovana zahvaćenost okolnih organa, preoperativna primena radio i/ili hemoterapije i transfuzije krvi) je pokazala da su pacijenti kod kojih je primarna lokalizacija tumora bila na rektumu i rektosigmoidnom kolonu imali značajno više vrednosti serumskih albumina i hemoglobina i značajno ređe su primali transfuziju pune krvi nego pacijenti kod kojih je primarni tumor bio lokalizovan na proksimalnijim partijama kolona.

Tabela 7. Preoperativne karakteristike pacijenata u odnosu na lokalizaciju tumora

	Tumori u rekto-sigmoidalnoj regiji (n = 104)	Tumori proksimalnih partija kolona (n = 49)	p
ASA score median (min – max)	3 (1 – 4)	3 (1 – 4)	0.057*
s albumini (g/l) $\bar{X} \pm SD$	38,5 $\pm$ 5,8	35,2 $\pm$ 6,9	0.003**
hemoglobin (g/l) $\bar{X} \pm SD$	124,7 $\pm$ 16,9	111,8 $\pm$ 18,6	<0.0005**
zahvaćenost okolnih organa n (%)	21 (20,2)	16 (32,7)	0.093***
preoperativna radio/hemoterapija n (%)	3 (2,9)	3 (6,1)	0.336***
preoperativna transfuzija pune krvi n (%)	2 (1,9)	9 (18,4)	<0.0005***

*Man-Vitni U test; ** t-test; *** χ^2 test; RS – rektum i rektosigmoidni kolon

Kod pacijenata kod kojih je primarna lokalizacija tumora bila na rektumu i rektosigmoidnom kolonu značajno češće je rađena staplerska, a kod pacijenata sa primarnom lokalizacijom tumora na proksimalnim partijama kolona češće manuelna anastomoza. Analiza ostalih varijabli intraoperativnog toka pacijenata sa tumorima rektosigmoidalne regije nije pokazala statistički značajne razlike.

Tabela 8. Intraoperativni tok u odnosu na lokalizaciju tumora

	Tumori u rekto-sigmoidalnoj regiji (n = 104)	Tumori proksimalnih partija kolona (n = 49)	p
trajanje operacije (minuti) $\bar{X} \pm SD$	135,1 $\pm$ 40,3	124,2 $\pm$ 32,9	0.103*
multiorganska resekcija n (%)	16 (15,4)	9 (18,4)	0.642**
tip anastomoze n (%)	staplerska manuelna	4 (8,2) 45 (91,8)	<0.0005**
intraoperativna transfuzija pune krvi n (%)	18 (17,3)	9 (18,4)	

* t-test; ** χ^2 test;

Kod pacijenata kod kojih je primarna lokalizacija tumora bila na rektumu i rektosigmoidnom kolonu češće je postojala potreba za postoperativnom transfuzijom pune krvi ($p=0.002$), nego kod pacijenata kod kojih je primarni tumor bio lokalizovan proksimalnije. Pacijenti se nisu razlikovali po ostalim varijablama postoperativnog toka.

Tabela 9. Postoperativni tok u odnosu na lokalizaciju tumora

	Tumori u rekto-sigmoidalnoj regiji (n = 104)	Tumori proksimalnih partija kolona (n = 49)	p
dužina hospitalizacije u danima $\bar{X} \pm SD$	12,3 $\pm$ 5,7	12,0 $\pm$ 5,4	0.781*
postoperativna transfuzija pune krvi n (%)	14 (13,5)	17 (34,7)	0.002**
davanje sveže smrznute plazme n (%)	9 (8,7)	6 (12,2)	0.486**
uspostavljanje peristaltike (postoper. dan) median (min – max)	2 (1 – 6)	2 (1 – 5)	0.220***
uspostavljanje nesmetanog peroralnog unosa (postoper. dan) median (min – max)	3 (1 – 12)	3 (2 – 7)	0.198***
uspostavljanje stolice (postoper. dan) median (min – max)	3 (0 – 10)	4 (0 – 8)	0.254***

* t-test; ** χ^2 test; *** Man-Vitni U test

Analiza veličine tumora je bila značajno manja kod pacijenata kod kojih je primarna lokalizacija tumora bila na rektumu i rektosigmoidnom kolonu ($p=0.002$) u odnosu na tumore ostalih lokacija. U ostalim karakteristikama tumora nije bilo razlike u odnosu na primarnu lokalizaciju tumora.

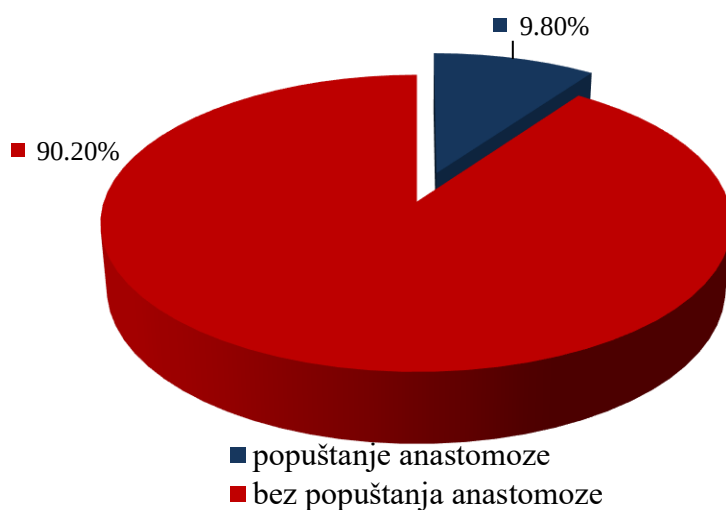
Tabela 10. Karakteristike tumora u odnosu na lokalizaciju tumora

	Tumori u rekto-sigmoidalnoj regiji (n = 104)	Tumori proksimalnih partija kolona (n = 49)	p
veličina tumora u cm³ mediana (min – max)	62 (1 – 498)	110 (6 – 446)	0.002*
TNM klasifikacija			
T, n (%)			0.425**
1	14 (13,5)	5 (10,2)	
2	14 (13,5)	10 (20,4)	
3	67 (64,4)	27 (55,1)	
4	9 (8,7)	7 (14,3)	
N, n (%)			0.975**
0	60 (57,7)	28 (57,1)	
1	25 (25,0)	13 (26,5)	
2	18 (17,3)	8 (16,3)	
M, n (%)			0.399**
0	96 (92,3)	47 (95,9)	
1	8 (7,7)	2 (4,1)	
Stadijumi po Dukes-u, n (%)			0.966**
A	17 (16,3)	7 (14,3)	
B	41 (39,4)	20 (40,8)	
C	38 (36,5)	19 (38,8)	
D	8 (7,7)	39 (6,1)	
Histološki gradus, n (%)			0.887**
G1	36 (34,6)	15 (30,6)	
G2	58 (55,8)	29 (59,2)	
G3	10 (9,6)	5 (10,2)	

* Man-Vitni U test; ** χ^2

4.4. ANALIZA POJAVE POPUŠTANJA ANASTOMOZE NAKON OPERACIJE KOLOREKTALNIH KARCINOMA

Pojava popuštanja anastomoze nakon operacije kolorektalnih karcinoma je bila prisutna kod 9,8% pacijenata.



Grafikon 12. Učestalost popuštanja anastomoze nakon hirurškog zahvata

U tabeli 11. je prikazana distribucija pacijenata sa popuštanjem anastomoze u odnosu na primarnu lokalizaciju tumora. Statističkom analizom ove distribucije nije uočena statsitički značajna razlika.

Tabela 11. Distribucija pacijenata sa popuštanjem anastomoze u odnosu na primarnu lokalizaciju tumora

Lokalizacija tumora	Ukupan broj operisanih pacijenata	Broj pacijenata bez popuštanja anastomoze	Broj pacijenata sa popuštanjem anastomoze
	n (%)	n (%)	n (%)
Cekum	17 (11,1%)	16 (94,1%)	1 (5,9%)
Kolon ascendens	10 (6,5%)	8 (80%)	2 (20%)
Kolon transversum	19 (12,4%)	18 (94,7%)	1 (5,3%)
Kolon descendens	1 (0,7%)	1 (100%)	0 (0%)
Sigmoidalni deo	33 (21,6%)	32 (97%)	1 (3,0%)
Rektum	59 (38,6%)	50 (84,7%)	9 (15,3%)
Rektosigmoidalni deo	12 (7,8%)	11 (91,7%)	1 (8,3%)
Apendiks	2 (1,3%)	2 (100%)	0 (0%)
Ukupno	153 (100%)	138 (90,2%)	15 (9,8%)

(χ^2 test = 5.964, $p = 0.544$)

Učestalost pojava popuštanja anastomoze u odnosu na demografske karakteristike pacijenata nije pokazala statistički značajne razlike.

Tabela 12. Pojava popuštanja anastomoze u odnosu na demografske karakteristike pacijenata

		popuštanje anastomoze (n = 15)	bez popuštanja anastomoze (n = 138)	p
Pol n (%)	muški	12 (14,0)	74 (86,0)	0.051*
	ženski	3 (4,5)	64 (95,5)	
starost $\bar{X} \pm SD$		70,3 $\pm$ 7,2	67,1 $\pm$ 11,3	0.288**

* χ^2 test; ** t-test

Analiza parametara vezanih za preoperativno stanje pacijenata (nivo serumskih albumina, nivo hemoglobina, ASA skor, preoperativno dijagnostikovana zahvaćenost okolnih organa, preoperativna primena radio i/ili hemoterapije i transfuzije krvi) je pokazala da oni nisu značajno uticali na učestalost pojave popuštanja anastomoze.

Tabela 13. Pojava popuštanja anastomoze u odnosu na preoperativne karakteristike pacijenata

	popuštanje anastomoze (n = 15)	bez popuštanja anastomoze (n = 138)	p
ASA score median (min – max)	3 (1 – 3)	3 (1 – 4)	0.728*
s albumini (g/l) $\bar{X} \pm SD$	37,1 $\pm$ 5,4	36,5 $\pm$ 9,0	0.805**
hemoglobin (g/l) $\bar{X} \pm SD$	122,8 $\pm$ 18,2	118,7 $\pm$ 23,4	0.511**
zahvaćenost okolnih organa n (%)	6 (40)	31 (22,5)	0.199***
preoperativna radio/hemoterapija n (%)	0 (0,0)	6 (4,3)	1.000****
preoperativna transfuzija pune krvi n (%)	2 (13,3)	9 (6,5)	0.294***

*Man-Vitni U test; ** t-test; *** χ^2 test; **** Fišerov test tačne verovatnoće

Analiza varijabli vezanih za intraoperativni tok je pokazala da je do popuštanja anastomoze značajno češće došlo kod pacijenata kod kojih je rađena multiorganska resekcija (p=0.009). U ostalim varijablama intraoperativnog toka nije postojala razlika vezana za popuštanje anastomoze između posmatranih grupa pacijenata.

Tabela 14. Pojava popuštanja anastomoze u odnosu na intraoperativni tok

	popuštanje anastomoze (n = 15)	bez popuštanja anastomoze (n = 138)	p
trajanje operacije u minutima $\bar{X} \pm SD$	122,5 ± 27,2	132,4 ± 39,2	0.356*
multiorganska resekcija n (%)	6 (40,0)	19 (13,8)	0.009**
tip anastomoze n (%)	staplerska 11 (73,3)	92 (66,7)	0.601**
	manuelna 4 (26,7)	46 (33,3)	
ileostoma n (%)	1 (6,7)	20 (14,5)	0.695**
intraoperativna transfuzija pune krvi n (%)	3 (20,0)	24 (17,4)	0.730**

* t-test; ** χ^2 test;

Analiza varijabli vezanih za postoperativni tok kod pacijenata sa popuštanjem anastomoze je pokazala da su njihovi peristaltika (p=0.019) i nesmetani peroralni unos (p=0.004) značajno kasnije uspostavljeni, a period hospitalizacije (p=0,001) bio značajno duži u odnosu na pacijente bez popuštanja anastomoze.

Tabela 15. Postoperativni tok kod pacijenata sa i bez popuštanja anastomoze

	popuštanje anastomoze (n = 15)	bez popuštanja anastomoze (n = 138)	p
dužina hospitalizacije (dani) $\bar{X} \pm SD$	20,3 ± 7,1	11,3 ± 4,6	0.001*
postoperativna transfuzija pune krvi n (%)	4 (26,7)	27 (19,6)	0.616**
davanje sveže smrznute plazme n (%)	3 (20,0)	12 (8,7)	0.162**
uspostavljanje peristaltike (postoper. dan) median (min – max)	3 (1 – 5)	2 (1 – 6)	0.019***
uspostavljanje nesmetanog peroralnog unosa (postoper. dan) median (min – max)	4 (2 – 12)	3 (1 – 8)	0.004***
uspostavljanje stolice (postoper. dan) median (min – max)	4 (0 – 10)	4 (0 – 9)	0.930***

* t-test; ** χ^2 test; *** Man-Vitni U test

Analiza karakteristika tumora kod pacijenata kod kojih je došlo do popuštanja anastomoze nisu se značajno razlikovale od karakteristika tumora kod pacijenata kod kojih nije došlo do popuštanja anastomoze.

Tabela 16. Karakteristike tumora kod pacijenata sa i bez popuštanja anastomoze

		popuštanje anastomoze (n = 15)	bez popuštanja anastomoze (n = 138)	p
lokalizacija tumora n (%)	rektosigmoidni kolon	10 (66,7)	61 (44,2)	0.098*
	proksimalne partije kolona	5 (33,3)	77 (55,8)	
veličina tumora u cm³ mediana (min – max)		80 (2 – 498)	70 (2 – 337)	0.971**
TNM klasifikacija				
T, n (%)				0.139*
1		1 (6,7)	18 (13,0)	
2		1 (6,7)	23 (16,7)	
3		9 (60,0)	85 (61,6)	
4		4 (26,7)	12 (8,7)	
N, n (%)				0.387*
0		9 (60,0)	79 (57,2)	
1		2 (13,3)	37 (26,8)	
2		4 (26,7)	22 (15,9)	
M, n (%)				0.262*
0		13 (86,7)	130 (94,2)	
1		2 (13,3)	8 (9,8)	
Stadijumi po Dukes-u, n (%)				0.801*
A		2 (13,3)	22 (15,9)	
B		6 (40,0)	55 (39,9)	
C		5 (33,3)	52 (37,7)	
D		2 (13,3)	9 (6,5)	
Histološki gradus, n (%)				0.057*
G1		3 (20,0)	48 (34,8)	
G2		8 (53,3)	79 (57,2)	
G3		4 (26,7)	11 (8,0)	

* χ^2 ; **Man-Vitni U test

4.5. ANALIZA POJAVE POPUŠTANJA ANASTOMOZA NAKON OPERACIJE KARCINOMA U ODNOSU NA PRIMARNU LOKALIZACIJU KOLOREKTALNOG KARCINOMA

Analiza parametara vezanih za preoperativno stanje pacijenata (nivo serumskih albumina, nivo hemoglobina, ASA skor, preoprativno dijagnostikovana zahvaćenost okolnih organa, preoperativna primena radio i/ili hemoterapije i transfuzije krvi) kod kojih je došlo do popuštanja anastomoze je pokazala da se oni nisu se razlikovali od preoperativnih parametara kod pacijenata kod kojih nije registrovano popuštanje anastomoze, kako u grupi sa primarnim tumorom u rektosigmoidnoj regiji, tako i u grupi sa primarnim tumorom na proksimalnijim regijama kolona.

Tabela 17. Pojava popuštanja anastomoze na različitim nivoima resekcije u odnosu na preoperativne karakteristike pacijenata

	Tumori rektosigmoidalne regije (n=104)			Tumori ostalih lokalizacija (n=49)		
	popuštanje anastomoze (n=11)	bez popuštanja (n=93)	p	popuštanje anastomoze (n=4)	bez popuštanja (n=45)	p
ASA score median (min – max)	3 (2 – 3)	3 (1 – 4)	0.456	2,5 (1 – 3)	3 (2 – 4)	0.166*
s albumini (g/l) $\bar{X} \pm SD$	38,4 $\pm$ 3,2	38,5 $\pm$ 6,1	0.935	33,5 $\pm$ 8,8	35,4 $\pm$ 6,8	0.601**
hemoglobin (g/l) $\bar{X} \pm SD$	126,4 $\pm$ 16,6	124,5 $\pm$ 16,9	0.730	113,0 $\pm$ 21,2	111,7 $\pm$ 18,6	0.894**
zahvaćenost okolnih organa n (%)	4 (36,4)	17 (18,3)	0.158	2 (50,0)	14 (31,1)	0.440***
preoperativna radio/hemoterapija n (%)	0 (0,0)	3 (3,2)	0.713	0 (0,0)	3 (6,7)	0.770****
preoperativna transfuzija pune krvi n (%)	0 (0,0)	2 (2,2)	0.799 *****	2 (50,0)	7 (15,6)	0.088***

*Man-Vitni U test; ** t-test; *** χ^2 test; **** Fišerov test tačne verovatnoće

U grupi sa primarnim tumorom u rektosigmoidnoj regiji nije bilo razlike u varijablama intraoperativnog toka kod pacijenata kod kojih je došlo do popuštanja anastomoze i pacijenata kod kojih nije registrovano popuštanje anastomoze. U grupi sa primarnim tumorom u proksimalnijim regijama kolona, multiorganska resekcija je češće rađena kod pacijenata kod kojih je došlo do popuštanja anastomoze nego kod pacijenata kod kojih nije registrovano popuštanje anastomoze.

Tabela 18. Pojava popuštanja anastomoze na različitim nivoima resekcije u odnosu na intraoperativni tok

Tumori rektosigmoidalne regije (n=104)				Tumori ostalih lokalizacija (n=49)		
	popuštanje anastomoze (n=11)	bez popuštanja (n=93)	p	popuštanje anastomoze (n=4)	bez popuštanja (n=45)	p
trajanje operacije (minuti) $\bar{X} \pm SD$	117,0 $\pm$ 20,3	137,0 $\pm$ 41,5	0.137	136,2 $\pm$ 40,3	123,1 $\pm$ 32,4	0.449*
multiorganska resekcija n (%)	3 (27.3)	13 (14.0)	0.248	3 (75.0)	6 (13.3)	0.002**
tip anastomoze n (%)	staplerska 2 (18,2) manuelna 9 (81,8)	31 (33,3) 62 (66,7)	0.307	2 (50,0) 2 (50,0)	6 (13,3) 39 (86,7)	0.057**
ileostoma n (%)	1 (9,1)	20 (21,5)	0.332	0 (0,0)	0 (0,0)	/
intraoperativna transfuzija pune krvi n (%)	2 (18.2)	39 (41.9)	0.127	1 (25.0)	25 (55.6)	0.241**

* t-test; ** χ^2 test

Analiza parametara postoperativnog toka je pokazala da su pacijenti kod kojih je došlo do popuštanja anastomoze duže su bili hospitalizovani bez obzira na lokalizaciju primarnog tumora. Kod pacijenata sa primarnim tumorom u proksimalnim regijama kolona nije bilo razlike u ostalim posmatranim varijablama postoperativnog toka između pacijenata sa i bez popuštanja anastomoze, dok je kod pacijenata sa primarnim tumorom u rektosigmoidnoj regiji peroralni unos uspostavljen značajno ranije kod pacijenata kod kojih nije došlo do popuštanja anastomoze nego kod pacijenata kod kojih je registrovano popuštanje anastomoze.

Tabela 19. Postoperativni tok kod pacijenata sa i bez popuštanja anastomoze na različitim nivoima resekcije

	Tumori rektosigmoidalne regije (n=104)			Tumori ostalih lokalizacija (n=49)		
	popuštanje anastomoze (n=11)	bez popuštanja (n=93)	p	popuštanje anastomoze (n=4)	bez popuštanja (n=45)	p
dužina hospitalizacije (dani) $\bar{X} \pm SD$	18,7 $\pm$ 6,0	11,5 $\pm$ 5,1	<0.0005	24,7 $\pm$ 8,8	10,9 $\pm$ 3,2	<0.0005*
postoperativna transfuzija pune krvi n (%)	2 (18,2)	12 (12,9)	0.628	2 (50,0)	15 (33,3)	0.502**
davanje sveže smrznute plazme n (%)	2 (18,2)	7 (7,5)	0.235	1 (25,0)	5 (11,1)	0.417**
uspostavljanje peristaltike (postoper. dan) median (min – max)	2,5 (1 – 5)	2 (1 – 6)	0.090	3 (2 – 5)	2 (1 – 4)	0.083***
uspostavljanje nesmetanog peroralnog unosa (postoper. dan) median (min – max)	4 (2 – 12)	3 (1 – 8)	0.001	3 (2 – 5)	3 (2 – 7)	0.277***
uspostavljanje stolice (postoper. dan) median (min – max)	3 (2 – 3)	3 (1 – 4)	0.368	3 (2 – 8)	4 (1 – 8)	0.217***

* t-test; ** χ^2 test; *** Man-Vitni U test

U grupi pacijenata kod kojih je primarni tumor bio lokalizovan u rektosigmoidnoj regiji postojala je razlika učestalosti različitih histoloških gradusa tumora u korist popuštanja anastomoze kod tumora viših gradusa (p=0.006). Analiza standardizovanih rezidualnih vrednosti je pokazala da su slabodiferentovani

tumori bili češći u grupi pacijenata kod kojih je došlo do popuštanja anastomoze (2,9). Razlika u učestalosti ostalih histoloških gradusa nije postojala.

U grupi pacijenata kod kojih je primarni tumor bio lokalizovan u proksimalnim partijama kolona prisustvo udaljenih metastaza je češće registrovano kod pacijenata kod kojih je došlo do popuštanja anastomoze ($p=0.027$).

Ostale karakteristike tumora nisu se razlikovale kod pacijenata sa i bez popuštanja anastomoze ni u grupi pacijenata sa primarnim tumorom u rektosigmoidnoj regiji ni kod pacijenata sa primarnim tumorom u proksimalnijim partijama kolona.

Tabela 20. Karakteristike tumora kod pacijenata sa i bez popuštanja anastomoze u odnosu na primarnu lokalizaciju tumora

	Tumori rektosigmoidalne regije (n=104)			Tumori ostalih lokalizacija (n=49)		
	popuštanje anastomoze (n=11)	bez popuštanja (n=93)		popuštanje anastomoze (n=4)	bez popuštanja (n=45)	
veličina tumora u cm³, mediana (min – max)	67 (1 – 337)	60 (2 – 498)	0.516	233,5 (47 – 333)	110 (6 – 446)	0.294*
TNM klasifikacija						
T, n (%)						
1	1 (9,1)	13 (14,0)	0.141	0 (0,0)	5 (11,1)	0.573**
2	1 (9,1)	13 (14,0)		0 (0,0)	10 (22,2)	
3	6 (54,5)	61 (65,6)		3 (75,0)	24 (53,3)	
4	3 (27,3)	6 (6,5)		1 (25,0)	6 (13,3)	
N, n (%)						
0	5 (45,5)	55 (59,1)	0.209	4 (100,0)	24 (53,3)	0.195**
1	2 (18,2)	24 (25,8)		0 (0,0)	13 (28,9)	
2	4 (36,4)	14 (15,1)		0 (0,0)	8 (17,8)	
M, n (%)						
0	10 (90,9)	86 (92,5)	0.854	3 (75,0)	44 (97,8)	0.027**
1	1 (9,1)	7 (7,5)		1 (25,0)	1 (2,2)	
Stadijumi po Dukes-u, n (%)						
A	2 (18,2)	15 (16,1)	0.853	0 (0,0)	7 (15,6)	0.107**
B	3 (27,3)	38 (40,9)		3 (75,0)	17 (37,8)	
C	5 (45,5)	33 (35,5)		0 (0,0)	19 (42,2)	
D	1 (9,1)	7 (7,5)		1 (25,0)	2 (4,4)	
Histološki gradus, n (%)						
G1	2 (18,2)	34 (36,6)	0.006	1 (25,0)	14 (31,1)	0.714**
G2	5 (45,5)	53 (57,0)		3 (75,0)	26 (57,8)	
G3	4 (36,4)	6 (6,5)		0 (0,0)	5 (11,1)	

* Man-Vitni U test; ** χ^2 test

4.6. ANALIZA PREDIKTORA POPUŠTANJA ANASTOMOZE NAKON OPERACIJE KOLOREKTALNOG KARCINOMA

Za ispitivanje prediktorske sposobnosti ispitivanih varijabli da predvidi pojavu popuštanja anastomoze kod operisanih pacijenata korišćen je model logističke regresije sa zavisnom varijablom „popuštanje anastomoze DA/NE“. Nakon isključivanja varijabli koje su imale jaku međukorelaciju sa drugim prediktorskim varijablama, kao nezavisne varijable u model su uključene varijable koje su u pojedinačnim analizama dostigle statističku značajnost (multiorganska resekcija, brzina uspostavljanja peristaltike, uspostavljanje normalnog peroralnog unosa i histološki gradus tumora).

Primenjen na celokupan uzorak, model sa svim prediktorima je bio statistički značajan ($p < 0.005$) i pravilno je klasifikovao 92,2% pacijenata, uz pozitivnu prediktivnu vrednost od 80% i negativnu prediktivnu vrednost od 92,6%.

Od nezavisnih varijabli koje su bile uključene u model, statističku značajnost su imale dve varijable – učinjena multiorganska resekcija i postoperativni dan započinjanja peroralnog unosa. Učinjena multiorganska resekcija četiri puta je povećavala verovatnoću popuštanja anastomoze, a svaki dan odlaganja peroralnog unosa povećavao je verovatnoću popuštanja anastomoze za 47%.

Tabela 21. Predviđanje verovatnoće popuštanja anastomoze

prediktivna vrednost modela = 92,2%; χ^2 modela = 20.734; p modela < 0.00005					
	B	SE	p	OR	CI₉₅
multiorganska resekcija	1.441	0.641	0.025	4.224	1.203 – 14.835
uspostavljanje peristaltike	0.363	0.276	0.189	1.437	0.837 – 2.469
uspostavljanje nesmetanog peroralnog unosa	0.386	0.158	0.014	1.471	1.080 – 2.003
histološki gradus tumora	0.898	0.501	0.073	2.455	0.920 – 6.550

Primenjen na uzorak pacijenata sa primarnim tumorom u rektosigmoidnoj regiji, model je takođe bio statistički značajan ($p = 0.001$) i pravilno je klasifikovao 91,3% ispitanika, sa pozitivnom prediktivnom vrednošću od 75% i negativnom prediktivnom vrednošću od 92%.

Od nezavisnih varijabli koje su bile uključene u model, statističku značajnost imale su dve varijable – postoperativni dan započinjanja peroralnog unosa i histološki gradus tumora. Svaki gradus slabije diferentovanosti primarnog tumora četiri puta je povećavao verovatnoću popuštanja anastomoze, a svaki dan odlaganja peroralnog unosa povećavao je verovatnoću popuštanja anastomoze za 86%.

Tabela 22. Predviđanje verovatnoće popuštanja anastomoze kod pacijenata sa primarnim tumorima u rektosigmoidnoj regiji

prediktivna vrednost modela = 91,3%; χ^2 modela = 19.635; p modela 0.001					
	B	SE	p	OR	CI₉₅
multiorganska resekcija uspostavljanje peristaltike uspostavljanje nesmetanog peroralnog unosa histološki gradus tumora	0.958	0.832	0.249	2.608	0.510 – 13.328
	0.034	0.327	0.918	1.034	0.544 – 1.964
	0.621	0.228	0.006	1.861	1.190 – 2.910
	1.438	0.624	0.021	4.212	1.241 – 14.297

5. DISKUSIJA

Kolorektalni karcinom je najčešći primarni maligni tumor gastrointestinalnog trakta. Treći je najčešće dijagnostikovani karcinom posle raka pluća i raka dojke. Kolorektalni karcinom se kod muškaraca javlja 1,5 puta češće nego kod žena, 3-4 puta češće u razvijenim zemljama nego zemljama u razvoju. Standardizovana incidenca po godištu u svetu za oba pola je 19,7, za muški 23,6, ženski 16,3 na 100.000^{150,151}. U našu studiju uključeno je 153 pacijenta, od toga 86 muškog pola i 67 ženskog pola, što je u skladu sa stopom incidence kolorektalnog karcinoma u svetu, ali ova razlika nije dostigla statističku značajnost, $p=0.125$.

Pacijente smo grupisali prema starosnim kategorijama, značajno više pacijenata bilo je u starijem životnom dobu (>56 godina) i to 90,20% ($p < 0.0005$), što je u skladu sa incidencom javljanja kolorektalnog karcinoma u svetu. Većina pacijenata sa sporadičnim karcinomom je starija od 50 godina, pri čemu je 75% pacijenata sa karcinomom rektuma i 80% pacijenata sa karcinomom kolona u vreme postavljanja dijagnoze starije od 60 godina¹⁵⁰⁻¹⁵².

Takođe smo pacijente grupisali prema polu i starosnim kategorijama. Između pacijenata muškog i ženskog pola nije postojala razlika u distribuciji po starosnim kategorijama.

Procenjuje se da je kolorektalni karcinom drugi najsmrtonosniji karcinom sa oko 881.000 smrtnih slučajeva godišnje od kojih je 551.000 vezano za karcinom kolona i 310.000 vezano za karcinom rektuma. Kumulativni rizik od umiranja, od 0 do 74 godine, za karcinom kolona je 0,66% kod muškaraca i 0,44% kod žena. Kumulativni rizik od umiranja, od 0 do 74, godine za karcinom rektuma je 0,46% kod muškaraca i 0,26% kod žena. Svetska standardizovana stopa smrtnosti za oba pola na 100,000 je 8,9^{150,151}.

Širom sveta, mortalitet usled kolorektalnog karcinoma povećan je za 57% između 1990. i 2013. godine. Od 1980-ih, u nekoliko zemalja Evrope, Severne Amerike i Azije, mortalitet je imao tendenciju smanjenja. Ovo smanjenje se može pripisati razvoju endoskopskih procedura, koje su poboljšale dijagnostiku i lečenje u ranim stadijumima bolesti^{150,151}.

Većina naših pacijenata u trenutku postavljanja dijagnoze imala je jednu ili više pridruženih bolesti (71,9%). Od toga najčešće kardiovaskularne i endokrinološke bolesti.

U našoj grupi ispitanika, primarni tumor je značajno češće bio lokalizovan na distalnim parijama creva, čak 68% (rektum, sigma i rektosigmoidni kolon), nego na proksimalnim partijama creva ($\chi^2 = 19.771$, $p < 0.0005$). U okviru distalnih partija najčešća lokalizacija bila je rektum (38,6%) ($\chi^2 = 31.981$, $p < 0.0005$), zatim sigmoidni kolon (21,6%) i na kraju rektosigmoidni prelaz (7,8%).

Pacijenti muškog i ženskog pola nisu se međusobno razlikovali po učestalosti različitih lokalizacija primarnog tumora, kao ni po veličini tumora i stepenu uznapredovalosti bolesti. U brojnim naučnoistraživačkim radovima opisuju se statistički značajne razlike u lokalizaciji tumora u zavisnosti od pola. Postoji niz hipoteza koje pokušavaju da objasne razlike u lokalizaciji tumora i zašto žene razvijaju karcinome proksimalnije od muškaraca. Ovo uključuje različito embriološko poreklo proksimalnog i distalnog creva, varijacije u koncentraciji žučnih soli, nivo oksigenacije i mikrobno okruženje na različitim lokacijama unutar debelog creva. Žene generalno žive duže od muškaraca, a sa starenjem dolazi do pomeranja karcinoma debelog creva prema proksimalnom. Uticaj polnih hormona je takođe značajan¹⁵²⁻¹⁵⁷.

Postoji nekoliko morfoloških i genetskih razlika između proksimalnog i distalnog karcinoma debelog creva koje ističu razlike u lokaciji. Morfološki posmatrano ravni, sesilni i nazubljeni adenomi i karcinomi češće se nalaze u proksimalnom debelom crevu i teško ih je kolonoskopski uočiti. Polipoidni adenomi i

karcinomi češći su u distalnom crevu. Genetski posmatrano, hipermetilacija gena za reparaciju molekula DNK (MLH1) uzrokuje nestabilnost mikrosatelita, što je češća pojava kod karcinoma proksimalnog debelog creva. Ovi tumori su diploidni i uglavnom nemaju mutacije P53 gena. Ovi sporadični mikrosatelitski nestabilni karcinomi takođe su povezani sa V600E mutacijom BRAF-a. Hromozomski nestabilni tumori češći su u distalnom debelom crevu, aneuploidni su i vođeni bialelnom inaktivacijom gena APC i P53^{152,157,158}.

U našoj studiji pacijenti mlađeg i starijeg životnog doba nisu se međusobno razlikovali po učestalosti različitih lokalizacija primarnog tumora. Kod mlađih pacijenata primarni tumor je bio značajno manje zapremine nego kod starijih pacijenata. Razlika je postojala i u učestalosti histološkog gradusa tumora. Analiza standardizovanih rezidualnih vrednosti je pokazala da su u grupi mlađih pacijenata značajno češće dijagnostikovani dobro diferentovani tumori, a značajno ređe slabo diferentovani tumori, nego u grupi pacijenata starije životne dobi. Razlika u učestalosti srednje diferentovanih tumora nije postojala.

Poznavanje faktora rizika za nastanak kolorektalnog karcinoma izuzetno je značajno za smanjenje incidence na svetskom nivou. Kolorektalni karcinom je multifaktorska bolest u kojoj se međusobno prepliću somatska genetika, epigenetika, ishrana, način života i faktori okoline^{158,159}.

Nepromenljivi faktori rizika na koje nemamo uticaja uključuju godine života, pol, rasu i genetsku predispoziciju. Pojava kolorektalnog karcinoma u mlađem uzrastu i/ili pojava kolorektalnog karcinoma kod pacijenata sa pozitivnom porodičnom anamnezom mogu označavati nasledni oblik kolorektalnog karcinoma, jer 1 od 5 osoba mlađih od 50 godina sa kolorektalnim karcinomom pokazuje mutaciju gena (MSH2, MLH1, MSH6, PMS2, APC, MUTIH, SMAD4, BRCA1, P53, CHEK2). Međutim, oko polovine ovih mladih pacijenata nema pozitivnu porodičnu anamnezu i sve je više mladih pacijenata sa kolorektalnim karcinomom bez prepoznatljivih mutacija tumor-supresorskih gena ili proto-onkogen^{152,159-162}.

Promenljivi faktori rizika, na koje možemo uticati, uključuju promene u ishrani koje deluju na mikrobiom creva i gojaznost, fizičku aktivnost, upotrebu duvana, prekomerno konzumiranje alkohola, hormonsku terapiju u menopauzi, kao i socioekonomski status, obrazovanje i stope korišćenja skrininga¹⁶⁰.

Operativno lečenje predstavlja najvažniji vid lečenja obolelih od kolorektalnog karcinoma. Rezultati operativnog lečenja procenjuju se kroz učestalost komplikacija i preživljavanje operisanih bolesnika. Komplikacije operativnog lečenja mogu se podeliti na opšte i specifične, odnosno uzrokovane samim operativnim lečenjem, kao i na rane i kasne. Odluka o načinu lečenja donosi se u odnosu na starost pacijenta, prisustvo komorbiditeta, opšte stanje pacijenta i stadijuma kolorektalnog karcinoma¹⁶³.

Komplikacije anastomoze predstavljaju najznačajnije komplikacije kolorektalne hirurgije. Obuhvataju širok spektar kliničkih manifestacija, od krvarenja i striktura do dehiscencije i perforacije. Dehiscencija anastomoze je po život opasna komplikacija koja se u kolorektalnoj hirurgiji javlja sa učestalošću od 1 do 19%⁶⁴. U zavisnosti od mesta kreiranja anastomoze incidenca se menja. Za entero-enteralne anastomoze ona je najniža i iznosi 1-2%, kolo-količna 2-3%, kolo-rektalna ima najveću stopu incidence (5-19%). U našoj grupi ispitanika postoperativno kod 9,80% ispitanika došlo je do dehiscencije anastomoze. Nije postojala razlika u učestalosti pojave popuštanja anastomoze u odnosu na demografske karakteristike pacijenata (starost i pol) i u odnosu na primarnu lokalizaciju tumora. U većem broju kliničkih ispitivanja nađena je veća incidenca popuštanja ekstrapéritonealnih niskih kolo-rektalnih anastomoza kod osoba muškog pola. Razlog je najverovatnije tehnički izazov zbog uske muške karlice, jer ne postoji statistički značajna razlika u incidenci, popuštanja intrapéritonealnih anastomoza među polovima.

Kod pacijenata kod kojih je došlo do popuštanja anastomoze, značajno češće je rađena multiorganska resekcija. U ostalim varijablama intraoperativnog toka nije postojala razlika između posmatranih grupa pacijenata.

Zahvaljujući napretku hirurške tehnike i primeni radioterapije došlo je do porasta sfinkter prezervirajućih operacija kod karcinoma rektuma, ali i do porasta učestalosti dehiscencije kolorektalnih anastomoza. Kod pacijenata kod kojih je došlo do popuštanja anastomoze kasnije je uspostavljena peristaltika i nesmetan peroralni unos i značajno duže su bili hospitalizovani nego pacijenti bez popuštanja anastomoze. Ovo se može objasniti činjenicom da je proces zarastanja organa gastrointestinalnog trakta određen njihovom građom. Postoperativno se oštećeni delovi mukoze reparišu migracijom i hiperplazijom epitelnih ćelija pri čemu se defekt pokriva i obnavlja se intraluminalna barijera prema infektivnom crevnom sadržaju. Pravilna apozicija mukoze omogućava njeno zarastanje unutar tri dana. Submukoza je najznačajniji sloj koji najviše doprinosi čvrstoći formirane anastomoze gastrointestinalnog trakta^{114,165-167}.

Za čvrstinu kreirane kolorektalne anastomoze odgovorna je mreža kolagenih vlakana u submukozi. Prvih nekoliko dana preovladava razgradnja kolagena, kao posledica porasta aktivnosti kolagenaza u području anastomoze i u tom periodu čvrstina anastomoze zavisi isključivo od čvrstine učinjenih šavova. Nakon toga započinje sinteza veće količine kolagena od strane glatkih mišićnih ćelija i fibroblasta, pri čemu čvrstina i integritet anastomoze zavise od količine vezivnog tkiva. Produkcija kolagena različita je u pojedinim delovima gastrointestinalnog trakta, veća je u tankom crevu u poređenju sa kolonom.

U submukoznom sloju, koji je najvažniji za čvrstinu anastomoze preovladava kolagen tipa I (oko 68%), nakon čega slede kolagen tipa III (20%) i tipa V (12%). Mišićni sloj je sastavljen od glatkih mišićnih ćelija i kolagenih vlakana. Izvor novog kolagena predstavljaju fibroblasti, ali i glatke mišićne ćelije imaju sposobnost sinteze kolagena. Hipoproteinemija i hipovitaminoza vitamina C imaju direktan uticaj na zarastanje anastomoze preko poremećaja sinteze kolagena. Vitamin A, C i B6, cink, bakar neophodni su za sintezu kolagena i unakrsno povezivanje kolagenih vlakana.

Mišićni sloj je pokriven tankim slojem seroze, i pravilna apozicija seroznog sloja tokom kreiranja anastomoze je od suštinskog značaja za uspešno zarastanje kolorektalne anastomoze.

Čvrstina anastomoze formirane na tankom crevu približava se čvrstini zdravog tkiva unutar četiri nedelje, dok kod anastomoza na kolonu i nakon četiri meseca ona je svega 75% čvrstine zdravog tkiva. Završni proces tokom zarastanja anastomoze je maturacija novoformirane anastomoze, koja je praćena transformacijom novostvorenog kolagena u deblje snopove i kontraktilne jedinice¹⁶⁸⁻¹⁷².

Prisustvo crevnog sadržaja, peristaltika, infektivna sredina sa aerobnim i anaerobnim bakterijama imaju uticaj na proces zarastanja u gastrointestinalnom traktu. Na proces zarastanja u digestivnom sistemu utiče i smanjena oksigenacija tkiva usled smanjene perfuzije tkiva.

U ranom postoperativnom toku neophodno je izbegavati hipovolemiju i obezbediti adekvatan srčani minutni volumen uz odgovarajuću saturaciju tkiva kiseonikom. Adekvatna saturacija tkiva kiseonikom je od presudnog značaja za sintezu kolagena, jer kada je parcijalni pritisak kiseonika u tkivima manji od 40 mm Hg stuba, ne dolazi do formiranja zrelog kolagena.

Pri parcijalnom pritisku manjem od 10 mm Hg stuba u potpunosti se prekidaju sinteza faktora rasta i procesi angiogeneze i epitelizacije, te je dehiscencija anastomoze u ovakvim uslovima neminovna. Anemija sama po sebi, uz očuvanu perfuziju tkiva, ne dovodi do poremećaja zarastanja rana. Vrednost hematokrita manja od 15% od normalnih vrednosti uz očuvani minutni volumen srca i bez periferne vazokonstrikcije je bez uticaja na pojavu dehiscencije anastomoze^{169,170}.

Etiologija dehiscencije anastomoze još uvek nije potpuno razjašnjena. Brojni faktori utiču na zarastanje intestinalne anastomoze i svi se mogu podeliti u tri grupe: sistemski, lokalni i tehnički faktori.

Sistemski faktori su: starost bolesnika, postojanje metaboličkih poremećaja, prisutvo anemije, ishrana bolesnika, gojaznost, postojanje hroničnih inflamatornih bolesti creva, ranija izloženost bolesnika radioaktivnom zračenju, dugotrajna primena kortikosteroidne i imunosupresivne terapije, sepsa kao i prisutna maligna bolest.

Lokalni faktori od uticaja na zarastanje crevne anastomoze su hipoksija i hipoksemija, hipovolemija, operativna trauma, prisustvo lokalizovane infekcije, prisutna crevna opstrukcija i ranija izoženost radioaktivnom zračenju¹⁷³.

Tehnički faktori od značaja za zarastanje crevnih anastomoza su: vrsta operativne tehnike, primenjeni šavni materijal, vrsta i tip staplera koji se primenjuju. Iskustvo hirurga u kolorektalnoj hirurgiji takođe predstavlja značajan faktor za ishod operacije¹⁷⁴.

Hirurški faktori poput postojanje tenzije na anastomozi i neadekvatna hirurška tehnika, ukoliko se intraoperativno verifikuju, mogu se modifikovati. Predloženi su različiti testovi za ispitivanje mehaničkog integriteta anastomoze. Najznačajniji je test insuflacije vazduha. Neka istraživanja sugerišu i aplikaciju fiziološkog rastvora ili metilen plave boje same ili u kombinaciji sa insuflacijom vazduha. Intraoperativna kolonoskopija je još jedna od mogućih metoda. Svi testovi za proveru mehaničkog integriteta anastomoze smanjuju stopu postoperativne dehiscencije anastomoze. Međutim negativni rezultati ispitivanja integriteta ne garantuju neometan postoperativni tok¹⁷⁵⁻¹⁷⁷.

Insuficijentna vaskularizacija na proksimalnom ili distalnom kraju anastomoze, takođe je jedan dobro poznat faktor koji je odgovoran za dehiscenciju anastomoze. Procena vitalnosti creva i snabdevenost krvlju procenjuje se vizuelnim pregledom. Boja zida creva, peristaltika, pulsacije marginalnih arterija ili krvarenje resekovane ivice creva smatraju se kliničkim pokazateljima dobre vaskularizacije. Međutim, ovo je vrlo subjektivno i ne procenjuje uvek adekvatno mikroperfuziju zida creva. Intraoperativna fluorescentna angiografija sa indocijanin zelenim (ICG-FA) predložena je kao objektivnija alternativa koja precizno procenjuje mikroperfuziju. Nedavno objavljena studija pokazuje veoma obećavajuće rezultate za ovu tehniku, budući da je stopa dehiscencije anastomoze smanjena dvostruko (3,5% naspram 7,4%, respektivno, $P = 0.002$) kada se koristila ICG. Upotreba ICG -a u studiji dovela je do promene mesta resekcije creva kod 10,8% pacijenata. Ovi rezultati su ohrabrujući, ali kao i kod izolovanog testiranja mehaničkog integriteta, izolovano testiranje vaskularizacije zida creva na mestu anastomoze ne garantuje uredan postoperativni tok¹⁷⁸⁻¹⁸⁰.

Visina anastomoze u odnosu na analni sfinkter je odavno prepoznata kao nezavisan prognostički faktor za pojavu dehiscencije. Vignali (Vignali) i saradnici u svome radu analizirali su 1014 staplerskih kolorektalnih anastomoza. Na osnovu njihove analize dehiscencija anastomoze se javlja kod 7,7% pacijenata kada je anastomoza kreirana na visini do 7 cm od analnog sfinktera. Ukoliko je anastomoza kreirana iznad 7 cm od analnog sfinktera učestalost dehiscencija iznosila je 1,0%. Kod tumora srednje i distalne trećine rektuma totalna mezorektalna ekscizija (TME) je danas prihvaćena kao obavezni uslov radikalnosti¹⁸¹. Ovo je dovelo do češćeg formiranja veoma niskih anastomoza koje su praćene sa više dehiscencija. Razlog slabijeg zarastanja niskih kolorektalnih anastomoza je posledica uticaja više faktora, kao što su: suboptimalna vaskularizacija zbog odstranjenja mezorektuma, otežan pristup i rad u dubini tesne karlice, kontrahovan sfinkter neposredno ispod anastomoze i prisustvo hemoragičnog sadržaja u neposrednoj okolini podložnog infekciji. Zbog toga je učestalost dehiscencija značajno veća kada je učinjena TME u odnosu na parcijalnu mezorektalnu eksciziju (PME), 8,1:1,3%. Kod prednje visoke resekcije rektuma ispod anastomoze ostaje dovoljno creva koje se može distendirati i tako prilagoditi na nadolazeći fekalni bolus. Istovremeno, još postoji i normalan rektoanalni refleks koji će omogućiti relaksaciju sfinktera i evakuaciju fecesa. Kod niske suprasfinkterične resekcije rektuma sa TME sve to

ne postoji, te se nadolazeći feces pod pritiskom peristaltičkog talasa nađe pred zatvorenim sfinkterom koji se ne relaksira, te se anastomoza nađe izložena povećanom pritisku. Ovaj pritisak može dovesti do dehiscencije anastomoze¹⁸².

Pre više od tri decenije, predloženo je da postoje dve različite kategorije kolorektalnog karcinoma na osnovu lokalizacije tumora (proksimalno ili distalno od lienalne fleksure kolona)⁴⁷. ao što je već rečeno, karcinomi ova dva anatomska segmenta pokazuju različitu molekularno-genetičku etiologiju. Otkrivene su različite genetičke abnormalnosti. Proksimalni karcinomi povezani su sa mikrosatelitskom nestabilnošću, dok su karcinomi distalnih partija povezani sa specifičnim hromozomskim abnormalnostima.

Karcinom rektuma, iako sličan onom u kolonu, pokazuje svoje jedinstvene karakteristike. Ove razlike se mogu delimično pripisati različitom embriološkom poreklu i različitim fiziološkim karakteristikama. Postoje statistički značajne razlike u načinu lečenja i prognozi tumora proksimalnog i distalnog kolona, naročito rektuma. Broj garnitura hromozoma u tumoru se pokazao kao važan prognostički faktor. Tumori sa 2n brojem hromozoma (diploidni) imaju bolju prognozu od aneuploidnih tumora i značajno se češće javljaju proksimalno od lienalne fleksure. Abnormalna ekspresija P53 gena značajno je češća u rektalnom nego u karcinomu kolona, što je povezano s lošijim preživljavanjem. Pored TNM klasifikacije koja predstavlja važan prognostički faktor u kolorektalnoj hirurgiji, kod karcinoma rektuma važno mesto zauzima i obrazac rasta tumora i njegovo lateralno širenje. Precizno određivanje granice resekcije kod karcinoma rektuma važno je za određivanje lokalnog rizika od recidiva bilo nakon konzervativne operacije ili nakon totalne mezorektalne ekscizije (TME).

Razlika u terapijskom pristupu takođe je evidentna. Adjuvantna preoperativna radioterapija je visoko efikasna za karcinom rektuma smanjenjem recidiva bolesti i povećanjem ukupnog preživljavanja, dok pacijenti sa karcinomom kolona imaju veću korist od adjuvantne hemioterapije¹⁸³⁻¹⁸⁶.

U našoj studiji pacijenti kod kojih je primarna lokalizacija tumora bila na rektumu i rekto-sigmoidnom kolonu, preoperativno su imali značajno više vrednosti serumskih albumina i hemoglobina i značajno ređe su primali transfuziju pune krvi nego pacijenti kod kojih je primarni tumor bio lokalizovan na proksimalnijim partijama kolona. Kod njih je češće rađena staplerska, a kod pacijenata sa primarnom lokalizacijom tumora na proksimalnim partijama kolona češće manuelna anastomoza.

Kod pacijenata kod kojih je primarna lokalizacija tumora bila na rektumu i rektosigmoidnom kolonu češće je postojala potreba za postoperativnom transfuzijom krvi nego kod pacijenata kod kojih je primarni tumor bio lokalizovan proksimalnije.

Primarni tumori su bili značajno manji kod pacijenata kod kojih je primarna lokalizacija tumora bila na rektumu i rekto-sigmoidnom kolonu. U grupi pacijenata kod kojih je primarni tumor bio lokalizovan u rektosigmoidnoj regiji postojala je razlika učestalosti različitih histoloških gradusa tumora. Analiza standardizovanih rezidualnih vrednosti je pokazala da su slabo diferentovani tumori bili češći u grupi pacijenata kod kojih je došlo do popuštanja anastomoze. Razlika u učestalosti ostalih histoloških gradusa nije postojala. U grupi pacijenata kod kojih je primarni tumor bio lokalizovan u proksimalnim partijama kolona prisustvo udaljenih metastaza je češće registrovano kod pacijenata kod kojih je došlo do popuštanja anastomoze. Učinjena multiorganska resekcija, kao i svaki gradus slabije diferentovanosti tumora četiri puta su povećavali verovatnoću popuštanja anastomoze, a svaki dan odlaganja peroralnog unosa povećavao je verovatnoću popuštanja anastomoze za 47%. Istraživanja su pokazala da je visok stepen histopatološkog gradusa kolorektalnog karcinoma značajno povezan sa limfnom invazijom^{187,188}, što može da ukaže na povezanost visokog gradusa sa pojavom popuštanjem anastomoze u našem uzorku.

Komplikacije operativnog lečenja utiču na postoperativni mortalitet i morbiditet, produžavaju trajanje hospitalizacije i povećavaju troškove lečenja. U našoj studiji pacijenti kod kojih je došlo do popuštanja anastomoze duže su bili hospitalizovani bez obzira na lokalizaciju primarnog tumora.

Kada su u pitanju prediktivni faktori za nastanak popuštanja i komplikacija anastomoze McDermot sa autorima u svom revijalnom pregledu ističe da muški pol, gojaznost, bubrežna bolest i radioterapija u ličnoj anamnezi imaju značajnu preoperativnu predikciju, dok intraoperativnu transfuzija i trajanje operacije duže od 4 sata imaju značajnu intraoperativnu predikciju¹⁸⁹. On takođe ističe prediktivnost za popuštanje anastomoze karakteristike tumora, kao što su distalna lokacija, veličina veća od 3 cm, uznapredovalost procesa i prisustvo metastaza¹⁸⁷. Kada je u pitanju laparoskopska hirurška metoda, u revijalnom pregledu Sciuto-a i autora, utvrđeno je na osnovu analize mnogobrojnih radova da nema značajnih smanjenja u incidenci popuštanja anastomoza u odnosu na operativni pristup, ali da najveći broj radova opisuje faktore rizika za levostrane anastomoze (muški pol, distalna pozicija), dok mali broj opisuje rizike kod desnostrane kolektomije¹⁶⁶. U pomenutim revijalnim pregledima, a i najnovijim radovima se ističe prediktivnost biomarkera za popuštanje anastomoze. Gray i autori izdvajaju biomarkere ishemičnog metabolizma, markere inflamacije (CRP) i prisustvo bakterija merene u krvi i periotonealnoj tečnosti, ali i mogućnostima da se isti detektuju u perianastomotičnom tkivu (perianastomotički senzor), što smatra značajnim izazovom u biomedicinskoj tehnologiji. Imajući u vidu veliki broj epigenetskih, genetskih i drugih eksternih faktora, on ističe da je personalizovan pristup u lečenju kolorektalnog karcinoma jedan od rešenja za buduću prevenciju komplikacija u kolorektalnoj hirurgiji¹⁹⁰.

U našem uzorku, prediktivni faktori nisu bili povezani sa intraoperativnim tehnikama i vrstom primenjene anastomoze. Oni se u opštem uzorku sa popuštanjem anastomoze najvećim delom poklapaju sa zaključcima iz revijalnih pregleda povezanih sa prirodom tumora, što se odnosi na potrebu izvođenja složenog operativnog zahvata koji obuhvata multiorgansku resekciju. U uzorku pacijenata sa primarnom lokalizacijom u rektosigmoidnoj regiji, nizak stepen diferencijacije tumora je dovodio do višestruke verovatnoće popuštanja anastomoze.

6. ZAKLJUČCI

Na osnovu rezultata dobijenih ovim istraživanjem mogu se izvesti sledeći zaključci:

1. Pacijenti muškog i ženskog pola nisu se međusobno razlikovali po učestalosti različitih lokalizacija primarnog tumora, kao ni po veličini tumora, TMN klasifikaciji, stepenu uznapredovalosti bolesti (Stadijum po Dukes-u) i histološkom gradusu. Pacijenti mlađeg i starijeg životnog doba (stariji i mlađi od 70 godina) različitih lokalizacija primarnog tumora se nisu međusobno razlikovali po učestalosti. Kod mlađih pacijenata primarni tumor je bio značajno manje zapremine nego kod starijih pacijenata. Statistički značajna razlika je postojala i u učestalosti histološkog gradusa tumora u odnosu na starosne kategorije pacijenata i to u korist G1 kod mlađih u odnosu na starije. Standardizovana rezidualna vrednost je pokazala da su u grupi mlađih pacijenata značajno češće dijagnostikovani dobro diferentovani tumori (2,2), a značajno ređe slabo diferentovani tumori (-1,9) nego u grupi pacijenata starije životne dobi. Razlika u učestalosti srednje diferentovanih tumora nije postojala.
2. Pacijenti sa primarnom lokalizacijom tumora na rektumu i rektosigmoidnom kolonu su imali značajno više vrednosti serumskih albumina i hemoglobina i značajno ređe su primali transfuziju pune krvi u preoperativnom toku nego pacijenti kod kojih je primarni tumor bio lokalizovan na proksimalnijim partijama kolona. Parametri vezani za preoperativno stanje pacijenata (nivo serumskih albumina, nivo hemoglobina, ASA skor, preoperativno dijagnostikovana zahvaćenost okolnih organa, preoperativna primena radio i/ili hemoterapije i transfuzije krvi) nisu značajno uticali na učestalost pojave popuštanja anastomoze. Preoperativni parametri pacijenata kod kojih je došlo do popuštanja anastomoze se nisu razlikovali od preoperativnih parametara pacijenata bez popuštanje anastomoza.
3. Kod pacijenata kod kojih je primarna lokalizacija tumora bila na rektumu i rektosigmoidnom kolonu značajno češće je rađena staplerska, a kod pacijenata sa primarnom lokalizacijom tumora na proksimalnim partijama kolona češće manuelna anastomoza. Veličine tumora je bila značajno manja kod pacijenata kod kojih je primarna lokalizacija tumora bila na rektumu i rektosigmoidnom kolonu u odnosu na tumore ostalih lokacija. Učestalost pojava popuštanja anastomoze u odnosu na demografske karakteristike pacijenata i primarnu lokalizaciju tumora nije pokazala statistički značajne razlike. Karakteristika tumora kod pacijenata kod kojih je došlo do popuštanja anastomoze nisu se značajno razlikovale od karakteristika tumora kod pacijenata kod kojih nije došlo do popuštanja anastomoze. U grupi sa primarnim tumorom u proksimalnijim regijama kolona, multiorganska resekcija je češće rađena kod pacijenata kod kojih je došlo do popuštanja anastomoze nego kod pacijenata kod kojih nije registrovano popuštanje anastomoze. U grupi pacijenata kod kojih je primarni tumor bio lokalizovan u rektosigmoidnoj regiji postojala je razlika učestalosti različitih histoloških gradusa tumora u korist popuštanja anastomoze kod tumora viših gradusa. Analiza standardizovanih rezidualnih vrednosti je pokazala da su slabodiferentovani tumori bili češći u grupi pacijenata kod kojih je došlo do popuštanja anastomoze (2,9). U grupi pacijenata kod kojih je primarni tumor bio lokalizovan u proksimalnim partijama kolona prisustvo udaljenih metastaza je češće registrovano kod pacijenata kod kojih je došlo do popuštanja anastomoze.
4. U postoperativnom toku je kod pacijenata sa primarnom lokalizacijom tumora na rektumu i rektosigmoidnom kolonu češće postojala potreba za postoperativnom transfuzijom pune krvi, nego kod pacijenata kod kojih je primarni tumor bio lokalizovan proksimalnije. U

postoperativnom toku kod pacijenata sa popuštanjem anastomoze, peristaltika i nesmetani peroralni unos su značajno kasnije uspostavljeni, a period hospitalizacije je bio značajno duži u odnosu na pacijente bez popuštanja anastomoze.

5. Primenjen na celokupan uzorak, model sa svim prediktorima za popuštanje anastomoze je bio statistički značajan i pravilno je klasifikovao 92,2% pacijenata, uz pozitivnu prediktivnu vrednost od 80% i negativnu prediktivnu vrednost od 92,6%. Od nezavisnih varijabli koje su bile uključene u model, statističku značajnost su imale dve varijable – učinjena multiorganska resekcija i postoperativni dan započinjanja peroralnog unosa. Učinjena multiorganska resekcija četiri puta je povećavala verovatnoću popuštanja anastomoze, a svaki dan odlaganja peroralnog unosa povećavao je verovatnoću popuštanja anastomoze za 47%. Primenjen na uzorak pacijenata sa primarnim tumorom u rektosigmoidnoj regiji, model je takođe bio statistički značajan i pravilno je klasifikovao 91,3% ispitanika, sa pozitivnom prediktivnom vrednošću od 75% i negativnom prediktivnom vrednošću od 92%. Od nezavisnih varijabli koje su bile uključene u model statističku značajnost imale su dve varijable – histološki gradus tumora i postoperativni dan započinjanja peroralnog unosa. Svaki gradus slabije diferentovanosti primarnog tumora četiri puta je povećavao verovatnoću popuštanja anastomoze, a svaki dan odlaganja peroralnog unosa povećavao je verovatnoću popuštanja anastomoze za 86%. Popuštanje anastomoze nije zavisilo od tipa rekonstrukcije intestinalnog kontinuiteta nakon resekcije kolorektalnog karcinoma, već od potrebe za izvođenjem složenog operativnog zahvata koji obuhvata multiorgansku resekciju kod većeg stepena raširenosti tumora bez obzira na njegovu primarnu lokalizaciju. Slabo diferentovani maligni tumor u rektosigmoidnoj regiji je dovodio do višestruke verovatnoće popuštanja anastomoze, bez uticaja tipa intraoperativne rekonstrukcije intestinalnog kontinuiteta.

7. LITERATURA

1. Dekker E, Tanis PJ, Vleugels JLA, Kasi PM, Wallace MB. Colorectal cancer. *Lancet*. 2019 Oct 19;394(10207):1467-1480. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32319-0. PMID: 31631858.
2. Colorectal cancer, GLOBOCAN, 2020. [10_8_9-Colorectum-fact-sheet.pdf \(iarc.fr\)](http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/10_8_9-Colorectum-fact-sheet.pdf)
3. World Source: Globocan 2020, [900-world-fact-sheets.pdf \(iarc.fr\)](http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/10_8_9-Colorectum-fact-sheet.pdf)
4. Ferlay J, Ervik M, Lam F, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2018. Available from: http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/10_8_9-Colorectum-fact-sheet.pdf
5. Dyba T. et al. The European cancer burden in 2020: Incidence and mortality estimates for 40 countries and 25 major cancers. *European Journal of Cancer*. 157; 2021. 308e347.
6. Cancer Stat Facts: Colorectal Cancer. 2021. U.S. Department of Health and Human Services. National Institutes of Health. National Cancer Institute. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/colorect.html>
7. Incidencija i mortalitet od raka u Centralnoj Srbiji 2019. Institut za zaštitu zdravlja Srbije “Dr Milan Jovanović Batut”, Centar za prevenciju i kontrolu nezaraznih oboljenja, Registar za rak u Centralnoj Srbiji. Izveštaj br. 19. Beograd, 2021. ISBN 978-86-7358-111-8.
8. Estimated age-standardized incidence and mortality rates (World) in 2020, colorectum, both sexes, all ages. GLOBOCAN, 2020. https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-multi-bars?v=2020&mode=population&mode_population=countries&population=900&populations=900&key=asr&ssex=0&cancer=41&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=55&group_cancer=1&include_nmsc=1&include_nmsc_other=1&type_multiple=%257B%2522inc%2522%253Atrue%252C%2522mort%2522%253Atrue%252C%2522prev%2522%253Afalse%257D&orientation=horizontal&type_sort=0&type_nb_items=%257B%2522top%2522%253Atrue%252C%2522bottom%2522%253Afalse%257D
9. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68: 394-424.
10. De Rosa M, Pace U, Rega D, et al. Genetics, diagnosis and management of colorectal cancer (Review). *Oncol Rep* 2015; 34:1087-96.
11. Lutgens MW, van Oijen MG, van der Heijden GJ, et al. Declining risk of colorectal cancer in inflammatory bowel disease: an updated meta-analysis of population-based cohort studies. *Inflamm Bowel Dis*. 2013; 19: 789-99.
12. Olen O, Askling J, Sachs MC, et al. Childhood onset inflammatory bowel disease and risk of cancer: a Swedish nationwide cohort study 1964-2014. *BMJ*. 2017; 358: j3951.
13. Jess T, Rungoe C, Peyrin-Biroulet L. Risk of colorectal cancer in patients with ulcerative colitis: a meta-analysis of population-based cohort studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* .2012;10: 639-45.
14. Ricciardiello L, Ahnen DJ, Lynch PM. Chemoprevention of hereditary colon cancers: time for new strategies. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016; 13: 352-61.

15. Desautels D, Czaykowski P, Nugent Z, et al. Risk of colorectal cancer after the diagnosis of prostate cancer: a population-based study. *Cancer*. 2016; 122: 1254-60.
16. Yamada A, Komaki Y, Komaki F, et al. Risk of gastrointestinal cancers in patients with cystic fibrosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet. Oncol* 2018; 19: 758-67.
17. Zhang Y, Liu H, Li L, et al. Cholecystectomy can increase the risk of colorectal cancer: a meta-analysis of 10 cohort studies. *PLoS One* 2017; 12: e0181852.
18. Gillissen S, Templeton A, Marra G, et al. Risk of colorectal cancer in men on long-term androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2010; 102: 1760-70
19. O’Keefe SJ. Diet, microorganisms and their metabolites, and colon cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016; 13: 691-706.
20. Karahalios A, Simpson JA, Baglietto L, et al. Change in weight and waist circumference and risk of colorectal cancer: results from the Melbourne Collaborative Cohort Study. *BMC Cancer* 2016; 16: 157.
21. Robsahm TE, Aagnes B, Hjartaker A, et al. Body mass index, physical activity, and colorectal cancer by anatomical subsites: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Eur J Cancer Prev*. 2013; 22: 492-505.
22. Jiang Y, Ben Q, Shen H, et al. Diabetes mellitus and incidence and mortality of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Eur J Epidemiol* 2011; 26:863-76.
23. Botteri E, Iodice S, Bagnardi V, et al. Smoking and colorectal cancer: a meta-analysis. *JAMA* 2008; 300: 2765-78.
24. Limsui D, Vierkant RA, Tillmans LS, et al. Cigarette smoking and colorectal cancer risk by molecularly defined subtypes. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102: 1012-22.
25. Ordonez-Mena JM, Walter V, Schottker B, et al. Impact of pre diagnostic smoking and smoking cessation on colorectal cancer prognosis: a meta-analysis of individual patient data from cohorts within the CHANCES consortium. *Ann Oncol*. 2018; 29:472-83.
26. Bagnardi V, Rota M, Botteri E, et al. Alcohol consumption and site-specific cancer risk: a comprehensive dose-response meta-analysis. *Br J Cancer* 2015; 112: 580-93.
27. Fedirko V, Tramacere I, Bagnardi V, et al. Alcohol drinking and colorectal cancer risk: an overall and dose-response meta analysis of published studies. *Ann Oncol* 2011; 22: 1958-72.
28. Rothwell PM, Wilson M, Elwin CE, et al. Long-term effect of aspirin on colorectal cancer incidence and mortality: 20-year follow-up of five randomised trials. *Lancet* 2010; 376: 1741-50.
29. Hildebrand JS, Jacobs EJ, Campbell PT, et al. Colorectal cancer incidence and postmenopausal hormone use by type, recency, and duration in cancer prevention study II. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009; 18: 2835-41.
30. Cabebe EC. Colorectal Cancer Guidelines, <https://emedicine.medscape.com/article/2500006-overview>
31. Lauby-Secretan B, Vilahur N, Bianchini F, Guha N, Straif K. The IARC perspective on colorectal cancer screening. *N Engl J Med*. 2018; 378: 1734–40.

32. Hewitson P, Glasziou P, Watson E, Towler B, Irwig L. Cochrane systematic review of colorectal cancer screening using the fecal occult blood test (hemoccult): an update. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 1541–49.
33. Chiu HM, Chen SL, Yen AM, et al. Effectiveness of fecal immunochemical testing in reducing colorectal cancer mortality from the One Million Taiwanese Screening Program. *Cancer* 2015; 121: 3221–29.
34. Giorgi Rossi P, Vicentini M, Sacchettini C, et al. Impact of screening program on incidence of colorectal cancer: a cohort study in Italy. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 1359–66.
35. Ventura L, Mantellini P, Grazzini G, et al. The impact of immunochemical faecal occult blood testing on colorectal cancer incidence. *Dig Liver Dis* 2014; 46: 82–86.
36. Zorzi M, Fedeli U, Schievano E, et al. Impact on colorectal cancer mortality of screening programmes based on the faecal immunochemical test. *Gut* 2015; 64: 784–90.
37. American Cancer Society Guideline for Colorectal Cancer Screening.
<https://www.cancer.org/cancer/colon-rectal-cancer/detection-diagnosis-staging/acs-recommendations.html>
38. Ewing I, Hurley JJ, Josephides E, Millar A. The molecular genetics of colorectal cancer. *Frontline Gastroenterol* 2014; 5: 26–30.
39. Peifer M. Developmental biology: colon construction. *Nature* 2002; 420: 274–5.
40. Kosinski C, Li VS, Chan AS, et al. Gene expression patterns of human colon tops and basal crypts and BMP antagonists as intestinal stem cell niche factors. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104:15418–23.
41. Medema JP, Vermeulen L. Microenvironmental regulation of stem cells in intestinal homeostasis and cancer. *Nature* 2011; 474: 318–26.
42. Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, et al. Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N Engl J Med* 1988; 319:525–32.
43. Stryker SJ, Wolff BG, Culp CE, et al. Natural history of untreated colonic polyps. *Gastroenterology* 1987; 93: 1009–13.
44. Stewart SL, Wike JM, Kato I, et al. A population-based study of colorectal cancer histology in the United States, 1998–2001. *Cancer* 2006; 107: 1128–41.
45. Calva D, Howe JR. Hamartomatous polyposis syndromes. *Surg Clin North Am* 2008; 88: 779–817.
46. Guinney J, Dienstmann R, Wang X, et al. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nat Med* 2015; 21: 1350–56.
47. Lee MS, Menter DG, Kopetz S. Right versus left colon cancer biology: integrating the consensus molecular subtypes. *J Natl Compr Canc Netw* 2017; 15: 411–19.
48. Venook AP, Niedzwiecki D, Innocenti F, et al. Impact of primary (1°) tumor location on overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): analysis of CALGB/SWOG 80405 (Alliance). *J Clin Oncol* 2016; 34 (suppl 15): 3504.
49. McDermott FT, Hughes ESR, Pihl E, et al. Prognosis in relation to symptom duration in colon cancer. *Br J Surg.* 1981;68:846–849.

50. Ford AC, Veldhuyzen van Zanten SJ, Rodgers CC, et al. Diagnostic utility of alarm features for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2008; 57: 1545-1553.
51. Fijten GH, Starmans R, Muris JW, Schouten HJ, Blijham GH, Knottnerus JA. Predictive value of signs and symptoms for colorectal cancer in patients with rectal bleeding in general practice. *Fam Pract* 1995; 12: 279–86.
52. Argilés G, Tabernero J, Labianca R, Hochhauser D, Salazar R, Iveson T, Laurent-Puig P, Quirke P, Yoshino T, Taieb J, Martinelli E, Arnold D. Localised colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. ESMO Guidelines Committee: April 2002, last update May 2020. *Ann Oncol*. 2013;24(suppl 6):vi64-vi72.
53. Nerad E, Lahaye MJ, Maas M, et al. Diagnostic accuracy of CT for local staging of colon cancer: a systematic review and meta-analysis. *AJR Am J Roentgenol* 2016; 207: 984–95.
54. van der Geest LG, Lam-Boer J, Koopman M, et al. Nationwide trends in incidence, treatment and survival of colorectal cancer patients with synchronous metastases. *Clin Exp Metastasis*. 2015;32:457-465.
55. Beets-Tan RGH, Lambregts DMJ, Maas M, et al. Magnetic resonance imaging for clinical management of rectal cancer: updated recommendations from the 2016 European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR) consensus meeting. *Eur Radiol* 2018; 28: 1465–75.
56. Rutter MD, Beintaris I, Valori R, Chiu HM, Corley DA, Cuatrecasas M, Dekker E, Forsberg A, Gore-Booth J, Haug U, Kaminski MF, Matsuda T, Meijer GA, Morris E, Plumb AA, Rabeneck L, Robertson DJ, Schoen RE, Singh H, Tinmouth J, Young GP, Sanduleanu S. World Endoscopy Organization Consensus Statements on Post-Colonoscopy and Post-Imaging Colorectal Cancer. *Gastroenterology*. 2018 Sep;155(3):909-925.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2018.05.038. Epub 2018 Jun 27. PMID: 29958856.
57. Washington MK, Berlin J, Branton P, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with primary carcinoma of the colon and rectum. *Arch Pathol Lab Med*. 2009;133:1539-1551.
58. Republička stručna komisija za izradu i implementaciju Vodiča dobre kliničke prakse. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje raka kolona i rektuma. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije; Agencija za akreditaciju zdravstvenih ustanova Srbije; Beograd. 2013.
59. Carolyn C. Compton MD, PhD; Frederick L. Greene, MD CA The Staging of Colorectal Cancer: 2004 and Beyond *Cancer J Clin* 2004;54:295–308.
60. Gaillard, F., Helebrandt, M. Colorectal cancer (staging). Reference article, Radiopaedia.org. (accessed on 21 Jan 2022) <https://doi.org/10.53347/rID-1148>
61. Bhurwal A, Bartel MJ, Heckman MG, et al. Endoscopic mucosal resection: learning curve for large nonpolypoid colorectal neoplasia. *Gastrointest Endosc* 2016; 84: 959–68.e7.
62. Ferlitsch M, Moss A, Hassan C, et al. Colorectal polypectomy and endoscopic mucosal resection (EMR): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) clinical guideline. *Endoscopy* 2017; 49: 270–97.
63. Jayanna M, Burgess NG, Singh R, et al. Cost analysis of endoscopic mucosal resection vs surgery for large laterally spreading colorectal lesions. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14: 271–78.e2.

64. Ahlenstiel G, Hourigan LF, Brown G, et al. Actual endoscopic versus predicted surgical mortality for treatment of advanced mucosal neoplasia of the colon. *Gastrointest Endosc* 2014; 80: 668–76.
65. Law R, Das A, Gregory D, et al. Endoscopic resection is cost-effective compared with laparoscopic resection in the management of complex colon polyps: an economic analysis. *Gastrointest Endosc*. 2016; 83: 1248–57.
66. Raju GS, Lum PJ, Ross WA, et al. Outcome of EMR as an alternative to surgery in patients with complex colon polyps. *Gastrointest Endosc*. 2016; 84: 315–25.
67. Moss A, Nalankilli K. Completing the circle of informed consent for EMR versus surgery for nonmalignant large or complex colorectal polyps. *Gastrointest Endosc* 2016; 84: 304–06.
68. Tebala GD. History of colorectal surgery: A comprehensive historical review from the ancient Egyptians to the surgical robot. *Int J Colorectal Dis*. 2015 Jun;30(6):723-48. doi: 10.1007/s00384-015-2152-7. Epub 2015 Feb 17. PMID: 25687247.
69. Krivokapić Z. Karcinom rektuma. Beograd: Zavod za udžbenike, 2012.
70. You YN, Hardiman KM, Bafford A, Poylin V, Francone TD, Davis K, Paquette IM, Steele SR, Feingold DL; On Behalf of the Clinical Practice Guidelines Committee of the American Society of Colon and Rectal Surgeons. The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Management of Rectal Cancer. *Dis Colon Rectum*. 2020 Sep;63(9):1191-1222.
71. Migaly J, Bafford AC, Francone TD, Gaertner WB, Eskicioglu C, Bordeianou L, Feingold DL, Steele SR; Clinical Practice Guidelines Committee of the American Society of Colon and Rectal Surgeons. The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Use of Bowel Preparation in Elective Colon and Rectal Surgery. *Dis Colon Rectum*. 2019 Jan;62(1):3-8. Erratum in: *Dis Colon Rectum*. 2019 Oct;62(10):e436.
72. Van Cutsem E, Cervantes A, Nordlinger B, Arnold D; ESMO Guidelines Working Group. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2014 Sep;25 Suppl 3:iii1-9. Epub 2014 Sep 4. Erratum in: *Ann Oncol*. 2015 Sep;26 Suppl 5:v174-7.
73. Parker JM, Feldmann TF, Cologne KG. Advances in Laparoscopic Colorectal Surgery. *Surg Clin North Am*. 2017 Jun;97(3):547-560.
74. Jones OM, Lindsey I, Cunningham C. Laparoscopic colorectal surgery. *BMJ*. 2011 Dec 28;343:d8029.
75. Baik SH. Robotic colorectal surgery. *Yonsei Med J*. 2008 Dec 31;49(6):891-6. doi: 10.3349/ymj.2008.49.6.891. PMID: 19108010; PMCID: PMC2628019.
76. Manigrasso M, Vertaldi S, Anoldo P, D'Amore A, Mareello A, Sorrentino C, Chini A, Aprea S, D'Angelo S, D'Alesio N, Musella M, Vitiello A, De Palma GD, Milone M. Robotic Colorectal Cancer Surgery. How to Reach Expertise? A Single Surgeon-Experience. *J Pers Med*. 2021 Jun 30;11(7):621. doi: 10.3390/jpm11070621. PMID: 34208988; PMCID: PMC8307843.
77. Stevović D. Anastomoze debelog crijeva. Medicinska knjiga, Beograd. 1983.
78. Robicsek F. Development of the surgical stapling device. *Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 41:207-15.

79. Hultl H. Zweite Kongress der Gesellschaft für Chirurgie, Budapest, May 1908. Pester Med-Chir Presse 1909; 45:108-10.
80. Hardy KJ. Non-suture anastomosis: the historical development. Aust N Z J Surg 1990; 60:625-33.
81. Kalinina TV. The use of the apparatuses PKS 25 mm and SK in the Clinic. In mechanical sutures in surgery of the gastrointestinal tract. Moscow, 1964.
82. Moritz E, Achleitner D, Holbling N, Miller K, Speil T, Weber F. Single vs double stapling technique in colorectal surgery. A prospective randomized trial. Dis Colon Rectum 1991; 34:495-7.
83. Kirchhoff P, Clavien PA, Hahnloser D. Complications in colorectal surgery: risk factors and preventive strategies. Patient Saf Surg. 2010 Mar 25;4(1):5.
84. Willacy H, Tidy C, Common Postoperative Complications, Adv Surg. 2020.
85. Thompson JS, Baxter BT, Allison JG, et al; Temporal patterns of postoperative complications. Arch Surg. 2003 Jun 138(6):596-602
86. Nason KS; Acute Intraoperative Pulmonary Aspiration. Thorac Surg Clin. 2015 (3):301-7.
87. Jackson J, Davies P, Leggett N, et al; Systematic review of interventions for the prevention and treatment of postoperative urinary retention. BJS Open. 2018 Nov 193(1):11-23.
88. Guyton KL, Hyman NH, Alverdy JC. Prevention of Perioperative Anastomotic Healing Complications: Anastomotic Stricture and Anastomotic Leak. Adv Surg. 2016 Sep;50(1):129-41.
89. Chen C. The art of bowel anastomosis. Scand J Surg. 2012;101(4):238–240.
90. Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD, de SE, Pekolj J, Slankamenac K, Bassi C, Graf R, Vonlanthen R, Padbury R, Cameron JL, Makuuchi M: The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. Ann Surg. 2009, 250: 187-196.
91. Dindo D, Demartines N, Clavien PA: Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. Ann Surg. 2004, 240: 205-213.
92. Bhangu A, Singh P, Lundy J, Bowley M, Systemic review and meta-analysis of randomized clinical trials comparing primary vs delayed primary skin closure in contaminated and dirty abdominal incisions, JAMA surg. 2013;148(8):779-86.
93. Heriot AG, Tekkis PP, Smith JJ, Cohen CR, Montgomery A, Audisio RA, Thompson MR, Stamatakis JD: Prediction of postoperative mortality in elderly patients with colorectal cancer. Dis Colon Rectum. 2006, 49: 816-824.
94. Markus PM, Martell J, Leister I, Horstmann O, Brinker J, Becker H: Predicting postoperative morbidity by clinical assessment. Br J Surg. 2005, 92: 101-106.
95. Brasel K, McRitchie D, Dellinger P: Canadian Association of General Surgeons and American College of Surgeons Evidence Based Reviews in Surgery. 21: the risk of surgical site infection is reduced with perioperative oxygen. Can J Surg. 2007, 50: 214-216.
96. Kozol RA, Hyman N, Strong S, Whelan RL, Cha C, Longo WE: Minimizing risk in colon and rectal surgery. Am J Surg. 2007, 194: 576-587.

97. Konishi T, Watanabe T, Kishimoto J, Nagawa H: Elective colon and rectal surgery differ in risk factors for wound infection: results of prospective surveillance. *Ann Surg.* 2006, 244: 758-763.
98. Fujita S, Saito N, Yamada T, Takii Y, Kondo K, Ohue M, Ikeda E, Moriya Y: Randomized, multicenter trial of antibiotic prophylaxis in elective colorectal surgery: single dose vs 3 doses of a second-generation cephalosporin without metronidazole and oral antibiotics. *Arch Surg.* 2007, 142: 657-661.
99. Weber WP, Marti WR, Zwahlen M, Misteli H, Rosenthal R, Reck S, Fueglistaler P, Bolli M, Trampuz A, Oertli D, Widmer AF: The timing of surgical antimicrobial prophylaxis. *Ann Surg.* 2008, 247: 918-926.
100. Gómez EFS, Valls FV, Basany EE et al, Postoperative Small Bowel and Colonic Anastomotic Bleeding. Therapeutic Management and Complications, Elsevier. 2014;92(7):463-467.
101. Martínez-Serrano M-A, Parés D, Pera M, Pascual M, Courtier R, Egea MJG, et al. Management of lower gastrointestinal bleeding after colorectal resection and stapled anastomosis. *Tech Coloproctol.* 2009;13:49–53.
102. Malik AH, East JE, Buchanan GN, Kennedy RH. Endoscopic haemostasis of staple-line haemorrhage following colorectal resection. *Color Dis.* 2008;10:616–8.
103. Neutzling CB, Lustosa SA, Proenca IM, da Silva EM, Matos D. Stapled versus handsewn methods for colorectal anastomosis surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;1:1.
104. Cirocco WC, Golub RW. Endoscopic treatment of postoperative hemorrhage from a stapled colorectal anastomosis. *Am Surg.* 1995;61:460–3.
105. Terasaki M, Tanaka S, Shigita K, Asayama N, Nishiyama S, Hayashi N, et al. Risk factors for delayed bleeding after endoscopic submucosal dissection for colorectal neoplasms. *Int J Colorectal Dis.* 2014;29:877–82.
106. Hébert et al. Incidence and risk factors for anastomotic bleeding in lower gastrointestinal surgery *BMC Res Notes* (2019) 12:378.
107. Harada H, Nakahara R, Murakami D, Suehiro S, Nagasaka T, Ujihara T, Sagami R, Katsuyama Y, Hayasaka K, Tounou S, Amano Y. The effect of anticoagulants on delayed bleeding after colorectal endoscopic submucosal dissection. *Surg Endosc.* 2020 Aug;34(8):3330-3337.
108. Tartter P. Blood transfusion and infectious complications following colorectal cancer surgery. *British journal of surgery* 1988;75:789–92.
109. Benoist S, Panis Y, Panneon V, Alves A, Valleur P, Predictive factors for perioperative blood transfusion in rectal resection for cancer: a univariate analysis of a group of 212 patients, *Surgery*, 2001; 129:433-439
110. Cata J, Wang H, Gottumkala V, Reuben J, Sessle D, Inflammatory response, immunosuppression and cancer recurrence after perioperative blood transfusions, *Br J Anaesth.* 2013; 110(5):690-701.
111. Hasan A, Kapila A, Litchfield J, Saleem A, Murthy R, Young M. Rectocutaneous Fistula as a Complication of Diagnostic Colonoscopy, *American Journal of Gastroenterology.* October 2013; Volume 108; S619-S620.
112. Cirocco WC, Golub RW, Endoscopic treatment of post-operative hemorrhage from a stapled colorectal anastomosis, *Am Surg.* 1995, 61:460-463.

113. Malik AH, East JE, Buchanan GN, Kennedy RH, Endoscopy haemostasis of staple-line haemorrhage following colorectal resection, *Colorectal Di*; 2008. 10(6):616.
114. Rahbari NN, Weitz J, Hohenberger W, et al. Definition and grading of anastomotic leakage following anterior resection of the rectum: a proposal by the international study group of Rectal Cancer. *Surgery* 2010; 147 (3):339-51.
115. Cong ZJ, Hu LH, Xing JJ, Bian ZQ, Fu CG, Yu ED, Li ZS, Zhong M. Incidence and mortality of anastomotic dehiscence requiring reoperation after rectal carcinoma resection. *Int Surg*. 2014 Mar-Apr;99(2):112-9.
116. Enker WE, Merchant N, Cohen AM, Lanouette NM, Swallow C, Guillem J, et al. Safety and efficacy of low anterior resection for rectal cancer: 681 consecutive cases from a specialty service. *Ann Surg* 1999; 230(4): 544–52.
117. Vignali A, Gianotti L, Braga M, Radaelli G, Malvezzi L, Di Carlo V. Altered microperfusion at the rectal stump is predictive for rectal anastomotic leak. *Dis Colon Rectum* 2000; 43(1): 76–82. 15.
118. Rullier E, Laurent C, Garrelon JL, Michel P, Saric J, Parneix M. Risk factors for anastomotic leakage after resection of rectal cancer. *Br J Surg* 1998; 85(3): 355–8.
119. Vasiliu EC, Zarnescu NO, Costea R, Neagu S. Review of Risk Factors for Anastomotic Leakage in Colorectal Surgery. *Chirurgia (Bucur)*. 2015 Jul-Aug;110(4):319-26.
120. Konishi T, Watanabe T, Kishimoto J, Nagawa H. Risk factors for anastomotic leakage after surgery for colorectal cancer: results of prospective surveillance. *J Am Coll Surg*. 2006;202(3):439–444.
121. Jongen ACHM, Bosmans WAM, Kartal S, Lubbers T, Sosef M, Slotter GD, Stoot JH, van Schoten FJ, Predictive factors for anastomotic leakage after colorectal surgery: study protocol for a prospective observational study (Reveal study), *JMIR Res Protoc*. 2016; 5(2):90.
122. Hilsabeck JR. The presacral space as a collector of fluid accumulations following rectal anastomosis: tolerance of rectal anastomosis to closed suction pelvic drainage. *Dis Colon Rectum* 1982; 25(7): 680–4. 27.
123. Urbach DR, Kennedy ED, Cohen MM. Colon and rectal anastomoses do not require routine drainage: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg* 1999; 229(2): 174–80.
124. Detry RJ, Kartheuser A, Delriviere L, et al. Use of the circular stapler in 1000 consecutive colorectal anastomoses: experience of one surgical team. *Surgery* 1995;117:140-5.
125. Golub R, Golub RW, Cantu R Jr, Stein HD. A multivariate analysis of factors contributing to leakage of intestinal anastomoses. *J Am Coll Surg* 1997; 184(4): 364–72. 18.
126. Karanjia ND, Corder AP, Holdsworth PJ, Heald RJ. Risk of peritonitis and fatal septicaemia and the need to defunction the low anastomosis. *Br J Surg* 1991; 78(2): 196–8.
127. Nicksa GA, Dring RV, Johnson KH, Sardella WV, Vignati PV, Cohen JL: Anastomotic leaks: what is the best diagnostic imaging study?. *Dis Colon Rectum*. 2007, 50: 197-203.
128. Kumar A, Daga R, Vijayaragavan P, et al. Anterior resection for rectal carcinoma risk factors for anastomotic leak and strictures. *World J Gastroenterol* 2011;17:11:1475-9.

129. Graffner H, Fredlund P, Olsson SA, et al. Protective colostomy in low anterior resection of the rectum using the EEA stapling instrument: a randomized study. *Dis Colon Rectum* 1983;28:9:921-5.
130. Yauw ST, Wever KE, Hoesseini A, Ritskes-Hoitinga M, van Goor H. Systematic review of experimental studies on intestinal anastomosis. *Br J Surg.* 2015;102(7):726–734.
131. Rehn M, Krarup PM, Christensen LH, Seidelin JB, Ågren MS, Syk I. GM6001 Increases Anastomotic Leakage following Colonic Obstruction Possibly by Impeding Epithelialization. *Surg Infect (Larchmt).* 2015 Dec;16(6):702-8.
132. Suchan KL, Mulder A, Manegold BC. Endoscopic treatment of postoperative colorectal anastomotic strictures. *Surg Endosc* 2003; 17:7:1110-13. 65.
133. Lin SC, Sy E, Lin BW, Lee JC. Management of colorectal anastomotic strictures using multidiameter balloon dilatation. *J Soc Colon Rectal Surgeon* 2009;20:62-8.
134. Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, et al. Rectal cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018; 29 (suppl 4): 22–40.
135. Du D, Su Z, Wang D, Liu W, Wei Z. Optimal interval to surgery after neoadjuvant chemoradiotherapy in rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Colorectal Cancer* 2018; 17: 13–24.
136. van der Valk MJM, Hilling DE, Bastiaannet E, et al. Long-term outcomes of clinical complete responders after neoadjuvant treatment for rectal cancer in the International Watch & Wait Database (IWWD): an international multicentre registry study. *Lancet* 2018; 391: 2537–45.
137. Ryan JE, Warrier SK, Lynch AC, Ramsay RG, Phillips WA, Heriot AG. Predicting pathological complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer: a systematic review. *Colorectal Dis* 2016; 18: 234–46.
138. Haller DG, Tabernero J, Maroun J, et al. Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1465–71.
139. Kuebler JP, Wieand HS, O’Connell MJ, et al. Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: results from NSABP C-07. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2198–204.
140. Yothers G, O’Connell MJ, Allegra CJ, et al. Oxaliplatin as adjuvant therapy for colon cancer: updated results of NSABP C-07 trial, including survival and subset analyses. *J Clin Oncol* 2011;29: 3768–74.
141. Grothey A, Sobrero AF, Shields AF, et al. Duration of adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer. *N Engl J Med* 2018; 378: 1177–88.
142. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2335–42.
143. Martins M, Mansinho A, Cruz-Duarte R, Martins SL, Costa L. Anti-EGFR Therapy to Treat Metastatic Colorectal Cancer: Not for All. *Adv Exp Med Biol.* 2018;1110:113-131.
144. Venook AP, Niedzwiecki D, Innocenti F, et al. Impact of primary (1o) tumor location on overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): analysis of CALGB/SWOG 80405 (Alliance). *J Clin Oncol* 2016; 34 (suppl 15): 3504.

145. Boakye D, Rillmann B, Walter V, Jansen L, Hoffmeister M, Brenner H. Impact of comorbidity and frailty on prognosis in colorectal cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2018; 64: 30–39.
146. Lange MM, van de Velde CJ. Urinary and sexual dysfunction after rectal cancer treatment. *Nat Rev Urol* 2011; 8: 51–57.
147. Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2343–51.
148. Van Blarigan EL, Fuchs CS, Niedzwiecki D, et al. Association of survival with adherence to the American Cancer Society nutrition and physical activity guidelines for cancer survivors after colon cancer diagnosis: the CALGB 89803/alliance trial. *JAMA Oncol* 2018; 4: 783–90.
149. Doyle DJ, Goyal A, Bansal P, Garmon EH. American Society of Anesthesiologists Classification. 2021 Oct 9. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–. PMID: 28722969.
150. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 May;71(3):209-249.
151. Siegel RL, Miller KD, Fedewa SA, Ahnen DJ, Meester RGS, Barzi A, Jemal A. Colorectal cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin*. 2017 May 6;67(3):177-193. doi: 10.3322/caac.21395. Epub 2017 Mar 1. PMID: 28248415.
152. Takada H, Ohsawa T, Iwamoto S, et al. Changing site distribution of colorectal cancer in Japan. *Dis Colon Rectum* 2002;45:1249-54.
153. Grady WM, Carethers JM. Genomic and epigenetic instability in colorectal cancer pathogenesis. *Gastroenterology* 2008;135:1079-99.
154. Carethers JM, Jung BH. Genetics and genetic biomarkers in sporadic colorectal cancer. *Gastroenterology* 2015;149:1177-90.e3.
155. Carethers JM. Screening for colorectal cancer in African Americans: Determinants and rationale for an earlier age to commence screening. *Dig Dis Sci* 2015;60:711-21.
156. Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med* 2015;372:2509-20.
157. Koi M, Carethers JM. The colorectal cancer immune microenvironment and approach to immunotherapies. *Future Oncology* 2017;13:1633-47.
158. Carethers JM. One colon lumen but two organs. *Gastroenterology* 2011;141:411-2.
159. Rex DK, Boland CR, Dominitz JA, et al. Colorectal Cancer Screening: Recommendations for Physicians and Patients From the U.S. Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology* 2017;153:307-23.
160. Ashktorab H, Brim H, Kupfer SS, et al. Racial disparity in gastrointestinal cancer risk. *Gastroenterology* 2017;153:910-23.
161. Carethers JM, Stoffel EM. Lynch syndrome and Lynch syndrome mimics: the growing complex landscape of hereditary colon cancer. *World J Gastroenterol* 2015;21:9253-61.]
162. Stoffel EM, Koeppe E, Everett J, et al. Germline Genetic Features of Young Individuals With Colorectal Cancer. *Gastroenterology* 2018;154:897-905.e1.

163. Frasson M, Flor-Lorente B, Rodríguez JLR, Granero-Castro P, Hervás D, Alvarez Rico MA, et al. Risk factors for anastomotic leak after colon resection for cancer. *Ann Surg.* 2015;262(2):321–330.
164. Clavien PA, Barkun J, De Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD, et al. The Clavien–Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg.* 2009;250(2):187–196.
165. Dekker JWT, Liefers GJ, van Otterloo JCdM, Putter H, Tollenaar RA. Predicting the risk of anastomotic leakage in left-sided colorectal surgery using a colon leakage score. *J Surg Res.*
166. Sciuto A, Merola G, De Palma GD, Sodo M, Pirozzi F, Bracale UM, et al. Predictive factors for anastomotic leakage after laparoscopic colorectal surgery. *World J Gastroenterol.* 2018;24(21):2247.
167. Shogan BD, Carlisle EM, Alverdy JC, Umanskiy K. Do we really know why colorectal anastomoses leak? *J Gastrointest Surg.* 2013;17(9):1698–1707. 11. Nasir Khan MU, Abir F, Longo W, Kozol R. Anastomotic disruption after large bowel resection. *World J Gastroenterol WJG.* 2006;12(16):2497.
168. Trencheva K, Morrissey KP, Wells M, Mancuso CA, Lee SW, Sonoda T, et al. Identifying important predictors for anastomotic leak after colon and rectal resection: prospective study on 616 patients. *Ann Surg.* 2013;257(1):108–113.
169. Thornton M, Joshi H, Vimalachandran C, Heath R, Carter P, Gur U, et al. Management and outcome of colorectal anastomotic leaks. *Int J Colorectal Dis.* 2011;26(3):313–320.
170. Law WL, Choi HK, Lee YM, Ho JW, Seto CL. Anastomotic leakage is associated with poor long-term outcome in patients after curative colorectal resection for malignancy. *J Gastrointest Surg.* 2007;11(1):8–15.
171. Segelman J, Mattsson I, Jung B, Nilsson P, Palmer G, Buchli C. Risk factors for anastomotic leakage following ileosigmoid or ileorectal anastomosis. *Colorectal Dis.* 2018;20(4):304–311.
172. Kream J, Ludwig KA, Ridolfi TJ, Peterson CY. Achieving low anastomotic leak rates utilizing clinical perfusion assessment. *Surgery.* 2016;160(4):960–967.
173. Tang R, Chen HH, Wang YL. Risk factors for surgical site infection after elective resection of the colon and rectum: a single-center prospective study of 2,809 consecutive patients. *Ann. Surg.* 2001;234:181–189.
174. Docherty JG, McGregor JR, Akyol AM. Comparison of manually constructed and stapled anastomoses in colorectal surgery: West of Scotland and Highland Anastomosis Study Group. *Ann. Surg.* 1995;221:176–184.
175. Telem DA, Chin EH, Nguyen SQ, et al. Risk factors for anastomotic leak following colorectal surgery. A case-control study. *Arch Surg* 2010; 145:4:371-6.
176. Platell C, Barwood N, Dorfmann G, Makin G. The incidence of anastomotic leaks in patients undergoing colorectal surgery. *Colorectal Dis* 2007; 9: 71-9.
177. Beard JD, Nicholson ML, Sayers RD, Lioyd D, Everson NM. Intraoperative air testing of colorectal anastomoses: a prospective, randomized trial. *Br J Surg.* 1990; 77:1095-7.
178. Yalin R, Aktan O, Yegen C, Dosluoglu H, Okboy N. Importance of testing stapled rectal anastomoses with air. *Eur J Surg.* 1993; 159:49-51.

179. Ivanov D, Cvijanović R, Gvozdenović Lj. Intraoperativna vodena proba kolorektalnih anastomoza .Srpski arhiv za celokupno lekarstvo. 2011; 139: 333-338.
180. Schmidt O, Merkel S, Hohenberger W. Anastomotic leakage after low rectal stapler anastomosis: significance of intraoperative anastomotic testing. Eur J Surg Oncol. 2003; 29:239-243.
181. Vignali A, Fazio VW, Lavery IC et al. Factors associated with the occurrence in stapled rectal anastomoses: a review of 1014 patients. J Am Coll Surg 1997; 185(2): 105-1.
182. Law WL, Chu KW. Anterior resection for rectal cancer with mesorectal excision – a prospective evolution of 622 patients. Ann Surg 2004; 240:260-68.
183. Ziegler MA, Catto JA, Riggs TW, Gates ER, Grodsky MB, Wasvary HJ. Risk factors for anastomotic leak and mortality in diabetic patients undergoing colectomy: analysis from a statewide surgical quality collaborative. Arch Surg. 2012;147(7):600–605.
184. Walker KG, Bell SW, Rickard MJ. Anastomotic leakage is predictive of diminished survival after potentially curative resection for colorectal cancer. Ann. Surg. 2004;240:255–259.
185. Fielding LP, Stewart-Brown S, Blesovsky L. Anastomotic integrity after operations for large-bowel cancer: a multicentre study. Br. Med. J. 1980;281:411–414.
186. Ruggiero R, Sparavigna L, Docimo G. Post-operative peritonitis due to anastomotic dehiscence after colonic resection. Multicentric experience, retrospective analysis of risk factors and review of the literature, Ann Ital Chir. 2011;82:369–375.
187. Ueno H, Kajiwarra Y, Shimazaki H, Shinto E, Hashiguchi Y, Nakanishi K, et al. New criteria for histologic grading of colorectal cancer. Am J Surg Pathol. 2012;36:193–201.
188. Ueno H, Hase K, Hashiguchi Y, Shimazaki H, Tanaka M, Miyake O, et al. Site-specific tumor grading system in colorectal cancer: multicenter pathologic review of the value of quantifying poorly differentiated clusters. Am J Surg Pathol. 2014;38:197–204.
189. McDermott FD, Heeney A, Kelly ME, Steele RJ, Carlson GL, Winter DC. Systematic review of preoperative, intraoperative and postoperative risk factors for colorectal anastomotic leaks. Br J Surg. 2015 Apr;102(5):462-79. doi: 10.1002/bjs.9697. Epub 2015 Feb 19. PMID: 25703524.
190. Gray M, Marland JRK, Murray AF, Argyle DJ, Potter MA. Predictive and Diagnostic Biomarkers of Anastomotic Leakage: A Precision Medicine Approach for Colorectal Cancer Patients. J Pers Med. 2021 May 25;11(6):471.

BIOGRAFIJA AUTORA

Dr **Damir (Safet) Jašarović** je rođen 29. oktobra 1971. godine u Beogradu, gde je završio osnovnu i srednju školu sa odličnim uspehom. Medicinski fakultet u Beogradu je upisao po šestogodišnjem planu i programu 1990. godine, a diplomirao oktobra 1996. godine, sa prosečnom ocenom 9,44 tokom studiranja. Završio je opšti lekarski staž, položio državni ispit, a potom odslužio vojni rok u školi rezervnih oficira sanitetske službe VJ. Specijalizaciju iz opšte hirurgije po petogodišnjem planu i programu, je započeo 01. oktobra 1998. godine na Medicinskom fakultetu, Univerziteta u Beogradu a specijalistički ispit je položio 29. oktobra 2003. godine, sa odličnim uspehom. U stalni radni odnos je primljen 2000. godine, na Kliniku za hirurgiju, KBC "Dr Dragiša Mišović", Beograd. Od februara do novembra 2010. godine je bio zaposlen na odeljenju hirurgije KBC "Beogradski", a od novembra 2010. godine je zaposlen na Hirurškoj klinici, Služba opšte hirurgije, KBC "Zemun", Beograd, gde i danas radi. Zvanje Primarijusa je stekao marta 2011. godine.

Doktorske studije po trogodišnjem programu iz oblasti rekonstruktivne hirurgije upisao je školske 2012/13 godine. Položio je sve predviđene ispite sa prosečnom ocenom 9,89. Od septembra 2012. godine je imenovan za šefa odeljenja hepatobiliopankreatične hirurgije KBC "Zemun". Od septembra 2014. godine je imenovan za kliničkog asistenta na Katedri Hirurgije Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu. Posle položenog specijalističkog ispita posebno se interesuje za hirurgiju digestivnog sistema, naročito onkološku patologiju, kojom se bavi, prateći savremene trendove i modalitete radikalnog hirurškog lečenja, kao i urgentnim opšte hirurškim procedurama. Dr Damir Jašarović ima 71 štampani rad. Od ovog broja ima 9 radova u časopisima sa JCR liste od kojih je u tri prvi autor a u šest koautor, ukupnog IF 6,467. Objavio je i 2 rada u ostalim časopisima sa JCR liste ukupnog IF 5,830.

Изјава о ауторству

Име и презиме аутора Др Дамир Јашаровић

Изјављујем

Да је докторска дисертација под насловом

**ЗНАЧАЈ ПРЕОПЕРАТИВНИХ И ИНТРАОПЕРАТИВНИХ ФАКТОРА У ДОНОШЕЊУ
ОДЛУКЕ О ТИПУ РЕКОНСТРУКЦИЈЕ ИНТЕСТИНАЛНОГ КОНТИНУИТЕТА
НАКОН РЕСЕКЦИЈЕ КОЛОРЕКТАЛНОГ КАРЦИНОМА**

- Резултат сопственог истраживачког рада;
- Да дисертација у целини ни у деловима није била предложена за стицање друге дипломе према студијским програмима других високошколских установа;
- Да су резултати коректно наведени и
- Да нисам кршио ауторска права и користио интелектуалну својину других лица.

У Београду, 24.01.2022.

Потпис аутора



Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора **Др Дамир Јашаровић**

Број индекса **PX-04/12**

Студијски програм **Реконструктивна хирургија**

Наслов рада **ЗНАЧАЈ ПРЕОПЕРАТИВНИХ И ИНТРАОПЕРАТИВНИХ ФАКТОРА У ДОНОШЕЊУ ОДЛУКЕ О ТИПУ РЕКОНСТРУКЦИЈЕ ИНТЕСТИНАЛНОГ КОНТИНУИТЕТА НАКОН РЕСЕКЦИЈЕ КОЛОРЕКТАЛНОГ КАРЦИНОМА**

Ментор **Проф. Др Драгош Стојановић**

Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао ради похрањивања у Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду.

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

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

У Београду, 24.01.2022.

Потпис аутора



Изјава о коришћењу

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

**ЗНАЧАЈ ПРЕОПЕРАТИВНИХ И ИНТРАОПЕРАТИВНИХ ФАКТОРА У ДОНОШЕЊУ
ОДЛУКЕ О ТИПУ РЕКОНСТРУКЦИЈЕ ИНТЕСТИНАЛНОГ КОНТИНУИТЕТА
НАКОН РЕСЕКЦИЈЕ КОЛОРЕКТАЛНОГ КАРЦИНОМА**

Која је моје ауторско дело.

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

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду и доступну у отвореном приступу могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио.

1. Ауторство (CCBY)
2. Ауторство–некомерцијално (CCBY-NC)
- ☒ 3. Ауторство–некомерцијално–без прерада (CCBY-NC-ND)
4. Ауторство–некомерцијално–делити под истим условима (CCBY-NC-SA)
5. Ауторство–без прерада (CCBY-ND)
6. Ауторство–делити под истим условима (CCBY-SA)

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци.
Кратак опис лиценци је саставни део ове изјаве).

УБеограду, 24.01.2022.

Потписаутора

