

Републичка стручна комисија за израду и имплементацију Водича добре клиничке праксе

Министарство здравља Републике Србије

**НАЦИОНАЛНИ ВОДИЧ  
ДОБРЕ КЛИНИЧКЕ ПРАКСЕ  
ЗА ДИЈАГНОСТИКОВАЊЕ И ЛЕЧЕЊЕ  
РАКА КОЛОНА И РЕКТУМА**

Национални водич добре клиничке праксе за дијагностиковање и лечење рака колона и ректума

Републичка стручна комисија за израду и имплементацију Водича добре клиничке праксе

Министарство здравља Републике Србије

Агенција за акредитацију здравствених установа Србије

**Издавач:** Агенција за акредитацију здравствених установа Србије

**Уредник:** Проф. др Горан Милашиновић, председник Републичке стручне комисије за израду и имплементацију Водича добре клиничке праксе

**Лектор:** Татјана Станић

**Техничка припрема и штампа:** Агенција Формат Београд

**Тираж:** 1000 комада

## **Радна група за израду Водича**

### **Руководилац:**

*Проф. др Зоран Кривокапић*

Клиника за дигестивну хирургију – I хируршка, Клинички центар Србије

### **Секретар:**

*Ас. др Миљан Ђеранић*

Клиника за дигестивну хирургију – I хируршка, Клинички центар Србије

### **Чланови Радне групе:**

*Проф. др Ђорђије Шарановић*

Центар за радиологију и магнетну резонанцу, Клиника за дигестивну хирургију – I хируршка, Клинички центар Србије

*Проф. др Горан Станојевић*

Клиника за општу хирургију, Клинички центар Ниш

*Прим. др Илија Трипковић*

Општа болница Ваљево

*Доц. др Милутин Булајић*

Служба за дигестивну ендоскопију, Клиничко-болнички центар “Др Драгиша Мишовић – Дедиње“, Београд

*Мр сц. мед. Данијел Галун*

Клиника за дигестивну хирургију – I хируршка, Клинички центар Србије

*Др сц. мед. Даворин Радосављевић*

Научни сарадник, Клиника за медијалну онкологију, Институт за онкологију и радиологију Србије

*Проф. др Милан Бреберина*

Клиника за оперативну онкологију, Институт за онкологију Војводине

### **Захваљујемо колегама који су нам помогли при изради овог Водича:**

*Проф. др Сандра Шипетић-Грујичић*

Институт за епидемиологију, Медицински факултет Универзитета у Београду

*Доц. др Александра Павловић*

Клиника за гастроентерохепатологију КЦС

*Доц. др Горан Баришић*

Клиника за дигестивну хирургију – I хируршка, Клинички центар Србије

*Мр сц. мед. Милош Поповић*

Клиника за дигестивну хирургију – I хируршка, Клинички центар Србије

*Др Ивана Блажић*

КБЦ Земун

*Др Марија Ристић*

Институт за онкологију и радиологију Србије

**Рецензенти:**

*Проф. др Драгослав Стевовић*

Професор хирургије у пензији

*Др Светислав Јелић*

Научни саветник, пензионер

*Доц. др Горан Станковић*

Клиника за кардиологију Клиничког центра Србије, члан Републичке стручне комисије за израду и имплементацију Водича добре клиничке праксе

## Садржај

Епидемиолошке карактеристике рака колона и ректума .....	7
Оболевање и умирање од рака колоректума у Србији .....	7
Фактори ризика за настајање рака колоректума .....	7
Непромењиви фактори ризика .....	8
Узраст и лична анамнеза за полипозу, рак колоректума и инфламаторна обољења	8
Наследни фактори .....	8
Фактори ризика подложни превенцији .....	9
Исхрана .....	9
Превенција .....	12
Анамнеза, дигиторектални преглед, ригидна ректоскопија .....	12
Улога колоноскопије у дијагностици, скринингу и терапији полипоидних лезија дебелог црева .....	13
Улога колоноскопије у дијагнози, одређивању стадијума и терапији карцинома дебелог црева .....	16
РАДИОЛОШКА ДИЈАГНОСТИКА КОЛОРЕКТАЛНОГ КАРЦИНОМА .....	21
РАДИОЛОШКА ДИЈАГНОСТИКА КАРЦИНОМА КОЛОНА .....	21
Иригоскопија са иригографијом у двојном контрасту .....	21
ЦТ колонографија са виртуелном колоноскопијом .....	21
МР колонографија са виртуелном колоноскопијом .....	22
РАДИОЛОШКА ДИЈАГНОСТИКА КАРЦИНОМА РЕКТУМА .....	22
Ендоректални ултразвук .....	22
ЦТ мале карлице .....	22
Магнетна резонанца ректума .....	22
ОДРЕЂИВАЊЕ ТНМ СТАДИЈУМА КАРЦИНОМА КОЛОНА И РЕКТУМА * .....	23
Одређивање ТНМ стадијума карцинома колона .....	23
Одређивање ТНМ стадијума карцинома ректума .....	24
Откривање и евалуација хепатичних метастаза .....	24
Откривање и евалуација екстрахепатичних метастаза .....	25
Скрининг колоректалног карцинома .....	25
ПРЕПОРУКЕ ЗА ПРЕОПЕРАТИВНУ ЕВАЛУАЦИЈУ И ПРАЋЕЊЕ БОЛЕСНИКА СА КОЛОРЕКТАЛНИМ КАРЦИНОМОМ У ТОКУ И НАКОН ТЕРАПИЈЕ * .....	26
Одређивање стадијума болести .....	26
Одређивања стадијума болести током хируршке интервенције .....	27
Хируршко лечење карцинома дебелог црева .....	27
Профилактичка онколошка ресекција екстраинтестиналних органа .....	29

Нересектабилни стадијум IV болести.....	29
Ургентна стања изазвана постојањем карцинома колона.....	29
Крварење.....	29
Перфорација.....	30
Опструкција.....	30
Лечење локорегионалног рецидива.....	30
Третман перитонеалне карциноматозе.....	31
Лечење карцинома ректума.....	31
Локална ексцизија карцинома ректума.....	31
Рани стадијум.....	32
Узнапредовали стадијум.....	32
Веома узнапредовали стадијум.....	32
Примена терапије зрачењем.....	34
Процена одговора након преоперативне радио(хемио)терапије.....	34
Постоперативна терапија.....	34
Количине и дозе терапије зрачењем.....	34
Локални рецидив.....	35
ХЕМИОТЕРАПИЈА КАРЦИНОМА ДЕБЕЛОГ ЦРЕВА И РЕКТУМА.....	35
АДЈУВАНТНА ХЕМИОТЕРАПИЈА КАРЦИНОМА КОЛОНА.....	36
Хируршко лечење метастатске болести у јетри.....	48
Прогностички фактори код метастаза колоректалног карцинома у јетри.....	48
Дијагностика метастаза колоректалног карцинома.....	49
Лечење болесника са ресектабилним метастазама у јетри.....	49
Хируршко разматрање о примени системске хемотерапије.....	49
Симултана и одложена ресекција примарног тумора и метастаза у јетри.....	50
Лечење болесника са мултиплим билатералним метастазама.....	50
Рецидив болести после куративне ресекције јетре.....	50
Лечење болесника са иницијално нересектабилним метастазама у јетри.....	51
Хемотерапија или ресекција примарног тумора код болесника са нересектабилним метастазама у јетри.....	51
<i>Down-staging</i> од нересектабилне до ресектабилне метастатске болести применом системске хемотерапије.....	51
Нехируршка терапија.....	51
Лечење болесника са метастазама у јетри у присуству екстрахепатичне болести.....	51
Постоперативно праћење болесника лечених од колоректалног карцинома.....	52
Литература.....	53

## **Епидемиолошке карактеристике рака колона и ректума**

Процењује се да годишње у свету од рака колоректума оболи око 1,2 милиона људи (9,8% свих оболелих од малигних тумора), односно да се на свака 3,5 минута дијагностикује једна новооболела особа са овим обољењем. Највећи број оболелих (око 4/5) је у Азији (225.688 жена и 283.596 мушкараца) и Европи (203.185 жена и 229.229 мушкараца), а најмањи у Океанији (8.086 жена и 9.733 мушкараца) и Африци (15.822 жена и 19.049 мушкараца). У САД-у 1/3 оболелих од рака колоректума чини рак ректума.

У свету, према стандардизованим стопама инциденције (на 100.000), рак колоректума (17,3) је трећи водећи узрок оболевања, и то иза рака плућа (23) и рака дојке (20,1). У развијеним земљама света стопа инциденције (на 100.000) за рак колоректума (30,1) је за око три пута већа у односу на неразвијене земље (10,7). У Централној и Источној Европи стандардизована стопа инциденције (на 100.000) за рак колоректума (25,5) је мања од стопа забележених у Западној (33,1), Јужној (31,1) и Северној Европи (30,5). На глобалном нивоу, рак колоректума је трећи водећи малигни тумор у мушкој, а други у женској популацији. Мушкарци у односу на жене чешће оболевају од рака колоректума, и то за 1,1–1,6 пута.

## **Оболевање и умирање од рака колоректума у Србији**

У Србији је 2000. г. укупно оптерећење друштва раком колоректума процењено на 3,44 DALY-ја на 1.000 становника. Процентуално учешће YLD у DALY-ју за рак колоректума износило је 7%, што је скоро дупло мање у односу на Европу.

Према подацима „Глобоцан”-а, рак колоректума је други водећи узрок оболевања у женској (иза рака дојке) и мушкој популацији (иза рака плућа) Србије. У Србији стандардизована стопа инциденције (на 100.000) за рак колоректума је 27,0 за целокупну популацију, а 33,5 за мушкарце и 21,6 за жене. У Србији, код оба пола, стопе инциденције за рак колоректума расту са годинама старости и највише су код мушкараца 70–74 г. и код жена са 75 и више година. У нашој земљи, као и у неким другим земљама, уочава се пораст броја оболелих код особа млађих од 40 година.

У Србији, рак колоректума је други водећи узрок умирања (иза рака плућа) у мушкој, а трећи (иза рака дојке и рака грлића материце) у женској популацији. Стандардизована стопа морталитета (100.000) за рак колоректума у Србији је 16,6 за целокупну популацију, 21,1 за мушкарце и 12,9 за жене. На основу стопе морталитета, Србија припада земљама са високим морталитетом. Код оба пола стопе морталитета за рак колоректума расту са годинама старости и највише су код особа са 75 и више година.

## **Фактори ризика за настајање рака колоректума**

Највише до сада испитивани фактори ризика за настајање рака колоректума класификовани су на непромењиве и промењиве (фактори подложни превенцији).

## Непромењиви фактори ризика

### Узраст и лична анамнеза за полипозу, рак колоректума и инфламаторна обољења

Ризик од рака колоректума расте са годинама старости. Око 91% оболелих и 94% умрлих од овог малигнома је узраста 50 и више година. Инциденција за рак колоректума је за више од 14 пута већа код особа са 50 и више година, него код млађих од 50 година.

Позитивна лична анамнеза за полипозу повећава ризик од рака колоректума. Сви полипи не морају да постану малигни. Полипи већи од 1 цм могу са вероватноћом од око 15% да пређу у рак за десетак година. Особе оперисане од рака колоректума имају 4 пута већи ризик од појаве новог примарног тумора, а ризик је још већи ако се болест први пут јавила у млађем узрасту.

Улцерозни колитис и Кророва болест су два најчешћа инфламаторна обољења црева која се доводе у везу са раком колоректума. Ризик од рака колоректума код пацијената са улцерозним колитисом је 2% после 10 година, 8% после 20 година, а 18% после 30 година активне болести. Особе са улцерозним колитисом имају 2,75 пута већи ризик од рака колоректума него општа популација. Резултати метастудије показују да особе са Кроровом болешћу имају 2,5 пута већи ризик од рака колоректума. Ризик је различит у зависности од локализације запаљенског процеса. Особе са патолошким процесом на колону имају 4,5 пута већи ризик од рака колоректума, док ризик не постоји када је у питању инфламаторни процес на илеуму. Ризик од рака колоректума за особе са Кроровим обољењем и улцерозним колитисом је сличан, уколико ове болести подједнако дуго трају. Многи аутори указују да ризик од рака колоректума зависи од дужине трајања инфламаторне болести као и од тежине инфламације.

### Наследни фактори

Процењује се да у око 70% случајева рак колоректума није наследан, а да се у 20% наслеђује. Особе имају 2–3 пута већи ризик да оболе од рака колоректума уколико су њихови првостепени сродници боловали од истог обољења, а за 3–6 пута је ризик већи ако је код првостепеног сродника рак колоректума дијагностикован у млађим годинама. Процењује се да око 20% особа са раком колоректума има блиске сроднике са овим обољењем. Већи ризик за рак колоректума имају и особе са наследним синдромима.

Два кључна наследна синдрома су породична аденоматозна полипоза (ФАП) и Линч синдром или наследни неполипозни колоректални канцер (НН КК). Остали синдроми који су повезани са већом учесталошћу болести су *Peutz-Jeghers-ов* синдром, *Cowdenova* болест и јувенилни полипозни синдром. Онкогени и мутације у супресорским генима утичу на прогресију тумора. Мутације на КРАС-онкогену су честе и налазе се чак код 50 % особа са аденомима који су већи од 1 цм и код око 50% особа са раком колоректума. У мање од 5% случајева присутне су мутације на онкогенима Н-РАС, ХЕР-2/неу и бета-катенин. Инактивација туморског супресорског гена утиче на настанак карцинома колоректума. Мутације на п53 гену присутне су код 60–70% особа са карциномом колоректума, а на ДЦЦ-у у више од 10% оболелих.

Породична аденоматозна полипоза (ФАП) је аутозомно доминантни аденоматозни полипозни синдром који је одговоран за појаву око 1–2% свих колоректалних карцинома. Настаје наслеђивањем мутираног АПЦ (*adenomatous polyposis coli*) гена који је мапиран на дугом краку хромозома 5 у позицији 5q21q14.2. Болест се

манифестује појавом од неколико стотина до неколико хиљада аденома који су углавном пречника мањег од 1 цм и који се јављају у свим деловима колона. Већина особа са ФАП развије стотине аденома до 16. године живота, а до 40. године живота код 90% открије се колоректални канцер. Постоје три варијанте ФАП: Гарднеров синдром, Турцотов синдром и синдром умањене ФАП.

Наследни неполипозни колоректални канцер (НН КК) чини 3–5% свих колоректалних канцера. Полипи се не јављају у раним годинама живота, али кад се појаве, имају тенденцију да брзо постану малигни. НН КК настаје као резултат мутације било којег од 5 *mismatch repair* гена који су одговорни за нестабилност дезоксирибонуклеинске киселине.

## **Фактори ризика подложни превенцији**

### **Исхрана**

Данас инциденција за рак колоректума драматично расте у Јапану, као резултат западњачког начина исхране, што само потврђује да је исхрана један од водећих фактора ризика за настајање рака колоректума.

### **Масли, млеко и млечни производи**

Исхрана богата мастима има важну улогу за настанак рака колоректума, а посебно десцедентног и сигмоидног колона. Масли чине 40–50 % укупног калоријског уноса у земљама Запада, где су и стопе инциденције највеће, а у неразвијеним земљама свега 10–15%. Масли из хране повећавају синтезу холестерола и жучних киселина у јетри. У дигестивном тракту под утицајем бактерија ова једињења претварају се у секундарне жучне киселине, метаболите холестерола и друге токсичне материје. Жучне киселине активирају ензим, протеин-киназу Ц, који је укључен у пренос ћелијских сигнала и када је активиран, узрокује хиперпролиферацију ћелија. Поједине масли су цитотоксичне и генотоксичне, и поред тога што стимулишу пролиферацију колоноцита, могу да утичу на метаболизам карциногена и да индукују настајање тумора код животиња. Код људи, однос појединих жучних киселина корелира са величином аденома и рака колоректума. Уочено је да омега-3 масне киселине из рибљег уља редукују пролиферацију ћелија слузокоже дебелог црева и доприносе смањивању инциденције рака колоректума. Конзумирањем млека и млечних производа смањује се ризик од рака колоректума. Претпоставља се да калцијум из ових намирница има протективну улогу. Он везује масне и жучне киселине, инхибира пролиферацију колоноцита, редукује цитотоксичност течног дела фецеса и спречава настајање тумора код животиња. Пероралним уношењем 2.200 мг калцијума на дан знатно се смањује хиперпролиферација колоноцита код особа са аденомом или раком колоректума.

### **Месо и месне прерађевине**

У многим студијама уочена је повезаност између укупне количине конзумираног црвеног меса и месних прерађевина и ризика од рака колоректума. Последња истраживања показују да на сваких 100 г/дан конзумираног црвеног меса и месних прерађевина ризик од рака колоректума расте за 14%, од рака колона за 25%, а од рака ректума за 31%. Слично је добијено и у метастудији Америчког института за рак и Светског фонда за истраживање рака. Добријена веза може се објаснити на више начина. Постоје докази да се припремањем меса на високој температури стварају хетероциклични амини који имају мутагени ефекат. У гастроинтестиналном тракту конзумирањем меса долази и до ендogene синтезе Н-нитрозо једињења од којих су

многа канцерогена. Месо садржи велике количине гвожђа у хемијском облику које у вишку утиче на развој рака колоректума. Нитрати и нитрити, који се додају месоу, као конзерванси, могу повећати екзогену изложеност Н-нитрозо једињењима и њиховим прекурсорима. Аскорбинска киселина и токоферол инхибишу ендогено формирање канцерогених Н-нитрозо једињења. Повећан унос беланчевина може довести до ферментације аминокиселина у дебелом цреву и ослобађања канцерогеног амонијака.

### *Воће и поврће*

У бројним студијама уочено је да особе са ниским уносом воћа и поврћа имају већи ризик од рака колоректума. Воће и поврће садрже витамине, минерале, влакна и антиоксидансе који знатно смањују ризик од рака колоректума. Посебно се указује на превентивну улогу витамина Б6, калцијума, фолне киселине, магнезијума, селена и бакра.

### *Дијететска влакна*

Денис П. Буркит је 1970. године уочио да Африканци из руралних средина много ређе оболевају од рака колоректума у односу на урбану популацију у Великој Британији јер исхраном уносе много већу количину дијететских влакана. Резултати обједињених 13 кохортних студија показали су да је ризик од рака колоректума већи за 18 % уношењем мање количине дијететских влакана (<10 г/дан у односу на 10–15 г/дан), али даља редукција ризика са већим конзумирањем влакана није добијена. Међутим, у већини других студија ризик од рака колоректума не само да се смањује конзумирањем 10 г/дан дијететских влакана, него редукција ризика расте са све већим њиховим уношењем. Протективна улога дијететских влакана огледа се у везивању воде, жучних киселина и других токсичних материја, као и у њиховом избацивању, чиме се смањује концентрација потенцијалних канцерогених материја које доводе до мутација и настанка рака дебелог црева. Осим тога, она повећавају запремину столице и убрзавају перисталтику црева, што доприноси бржем пролазу садржаја дигестивног тракта, а то скраћује дужину контакта потенцијалних канцерогених материја са слузницом дигестивног тракта. Дијететска влакна растварају канцерогене и утичу на микробиолошку флору црева која је са једне стране одговорна за синтезу ензима и витамина, а са друге за разлагање животињских масти и протеина. У 23 велике епидемиолошке студије, спроведене у 12 земаља, уочена је обрнута корелација између количине дневне столице и ризика од рака колоректума, односно што је количина дневне столице већа, утолико је ризик од рака колоректума мањи. Због тога се исхрана са доста влакана, посебно мекињама, стандардно препоручује у целом свету као превентивна мера за рак колоректума. Протективни значај дијететских влакана може бити последица њиховог механичког деловања, повећаног садржаја витамина и фитосупстанци.

Исхрана богата природним дијететским влакнима неупоредиво је боља у превенцији рака колоректума у односу на традиционалну исхрану у високоразвијеним земљама где су исхрани придодата дијететска влакна. Сва дијететска влакна немају подједнак значај. Исхрана богата воћем и зељастим поврћем доприноси редукцији ризика од рака колоректума, као и конзумирање нелегуминозног поврћа (купуса и брокола) бар једном седмично. Међутим, неки аутори сматрају да дијететска влакна из легуминоза и интегралних цереалија знатно више доприносе смањивању ризика од рака колоректума него дијететска влакна из воћа и поврћа. Дијететска влакна се углавном састоје од сложених угљених хидрата (полисахарида) и деле се на основу

растворљивости у води на нерастворљива (целулоза, лигнин и углавном хемицелулоза) и растворљива (пектин, гуме, смоле и део хемицелулозе) влакна. У превенцији рака колоректума посебан значај имају нерастворљива влакна која не подлежу процесу варења, повећавају количину столице и смањују време проласка фекалне масе кроз колон. Она растварају канцерогене и везују их, мењају киселост фецеса и утичу на метаболизам жучних киселина, бактеријску флору и масне киселине са кратким ланцима. Захваљујући растворљивим дијететским влакнима, спречава се брз пораст шећера у крви, а и смањује се ниво холестерола у крви. Што се тиче угљених хидрата, зна се да већи енергетски унос погодује расту и пролиферацији свих ћелија, а нарочито малигно измењених. Исхрана богата скробом и шећером повећава ризик од колоректалног канцера, што подржава хипотезу о улози постпрандијалне хиперинсулинемије у настанку ове болести.

### ***Прекомерна телесна тежина или гојазност, дијабетес и физичка неактивност***

У многим до сада изведеним студијама уочено је да прекомерна телесна тежина и гојазност представљају факторе ризика за настанак рака колоректума, и то код оба пола, али је веза много јача и конзистентнија код мушкараца него код жена. Два пута већи ризик за рак колоректума имају жене чији је обим струка већи од 99 цм, као и мушкарци са обимом струка већим од 101 цм. Абдоминална гојазност је фактор ризика за рак колоректума и бољи је предиктор ризика за овај малигном него укупна гојазност. Ниска вредност адипонектина код гојазних, нарочито са абдоминалном гојазношћу, повезана је са инсулинском резистенцијом и ризиком од рака колоректума. Компоненте метаболичког синдрома представљају важне предикторе ризика за настајање рака колоректума. У многим студијама добијена је позитивна веза између дијабетеса и рака колоректума, и то за оба пола. Дијабетес мелитус тип 2 и рак колоректума имају сличне факторе ризика, укључујући физичку неактивност и гојазност. Позитивна веза између дијабетеса и рака колоректума утврђена је и после узимања у обзир физичке активности, индекса телесне масе и обима струка. Веза је много јача за мушкарце него за жене. Физичка активност смањује ризик од рака колоректума за 50% код оба пола. Препоручује се умерена физичка активност у трајању од 30 или више минута, и то 5 или више дана недељно. Физичка активност утиче на редукцију телесне масе и смањење инсулинске резистенције.

### ***Алкохол и пушење***

Умерено конзумирање алкохола (30 грама или око два пића дневно) повећава ризик од рака колоректума. Особе које конзумирају 2–4 алкохолна пића дневно имају за 23% већи ризик од овог малигнома него оне које пију мање од једног пића дневно. У новијим студијама истиче се да је код мушкараца у Јапану већа повезаност конзумирања алкохола и појаве канцера дисталног колона и ректума, него проксималног колона. Алкохол ремети синтезу ДНК, доводи до стварања оксидативних радикала, инхибише репаративне ензиме (сва ова дејства остварује преко међупродукта ацеталдехида), а ремети и екскрецију и рециркулацију жучних киселина, као и нивоа естрогена. У алкохолним пићима могу да буду и други канцерогени агенси: кротон-алдехид, нитрозамини и полициклични ароматични угљоводоници. Нема довољно доказа о пушењу као фактору ризика за рак колоректума. Студије показују да је веза између пушења и рака ректума много јача него са раком колона. Могуће је да у ранијим студијама није добијена веза између пушења и рака колоректума због другог

латентног периода који је најмање 30–40 година између изложености пушењу и дијагностиковања рака колоректума и/или зато што је био испитиван утицај пушења на рак колоректума, а не на његове подтипове.

### **Аспирин и хормонска супституциона терапија**

Уочено је да аспирин и други нестероидни лекови имају антиканцерогено дејство и да смањују ризик од рака колона и ректума због свог антиинфламаторног дејства. Они имају и антиоксидативни ефекат јер елиминишу слободне радикале који настају приликом метаболичких процеса. Жене које користе хормоне у менопаузи имају мањи ризик од рака колоректума у односу на оне које их не узимају. Међутим, у циљу превенције рака колоректума, не могу се препоручити ови лекови јер су потребна даља опсежна испитивања њихових нежељених ефеката.

### **Превенција**

Превенција је усмерена на редукацију броја оболелих од рака колоректума, на побољшање квалитета живота оболелих и смањивање трошкова лечења. Примарна превенција подразумева мере и поступке који се спроводе пре појаве рака са циљем да не дође до његовог настанка. Елиминисањем или смањивањем степена изложености човека факторима ризика (неадекватна исхрана, прекомерна телесна тежина и гојазност, седентарни начин живота, пушење, прекомерно конзумирање алкохола и др.) за рак колоректума допринеће смањивању инциденције овог малигнома. Секундарна превенција подразумева откривање болести у раном стадијуму, што ће утицати на успешност лечења. Скрининг представља значајну компоненту секундарне превенције. Методе које се могу користити за скрининг рака колоректума су дигитални ректални преглед, тестови за откривање окултне крви у фецесу, ригидна сигмоидоскопија, иригографија са двоструким контрастом, флексибилна сигмоидоскопија и колоноскопија. Рана дијагноза и рано започињање лечења имају велики утицај на прогнозу болести. У нашој земљи је неопходна брза акција откривања рака колоректума у раној фази, праћена ефикасном терапијом у циљу редукације морталитета од овог малигног тумора.

### **Анамнеза, дигиторектални преглед, ригидна ректоскопија**

Значај добро узете **анамнезе** од пацијента никада се не може довољно нагласити! Симптоми који имају пацијенти са колоректалним карцином су крв у столицу, промене у начину пражњења, сужење калибра столице (карактеристично за карциноме ректосигмоидног дела колона) болови у трбуху и грчеви (леви колон) анорексију, губитак тежине, мучнину, замарање и анемију (десни колон). Болови у малој карлици и тenezми код пацијената са карциномом ректума могу указивати на узнапредовалост болести уз захваћеност пелвичних нерава. Болове у десном горњем квадранту абдомена, грозницу, презнојавање, хепатомегалију, асцитес, плеуралне изливе или супраклавикуларну лимфаденопатију налазимо код пацијената који имају метастатску болест. Метастазе у централном нервном систему као и у костима налазе се на аутопсијама у мање од 10% случајева, а веома ретко у одсуству метапромена у јетри и плућима.

**Дигиторектални преглед**, односно ректални туше јесте обавезан преглед када се добију горенаведени анамнестички подаци. Ово је крајње једноставан преглед, од опреме су потребни једино пластичне, нестерилне рукавице и вазелин и мало добре

воље и искуства лекара. Преглед се може вршити у колено-лакатном положају пацијента или у бочном положају са високо, ка грудном кошу подигнутим коленима, који је пацијенту угоднији и лекару погоднији за обављање прегледа. На овај начин се могу препознати тумори чија се доња ивица налази на *сса* 7-8 цм од анокутане линије, односно око 50% карцинома ректума!

**Ригидна ректосигмоидоскопија** се обично изводи одмах после ректалног тушеа. Овим прегледом се омогућава прецизније одређивање локализације тумора, растојање од аналног отвора, фиксираност за околне структуре. Ова врста прегледа (уз ректални туше) је од суштинског значаја за адекватно преоперативно планирање.

У пракси се понекад догађа да се ректоскопијом и биопсијом добија ПХ налаз аденома са дисплазијом различитог степена, од I до III. Овде значај дигиторекталног прегледа долази до изражаја, односно, ако се напипа тумор клинички суспектан на малигнитет а ПХ налаз то не потрђује, не треба се заваравати и ићи линијом мањег отпора, већ радити поновно издашнију биопсију, односно ситуацију дијагностички потпуно рашчистити. Ова ситуација има и велики судскомедицински значај не само због евентуалног пропуштања благовременог постављања дијагнозе, већ и због тога што се понекад улази у мутилантну операцију ампутације ректума са креирањем трајне, доживотне колостоме, а да се не ради о карциному ректума. Данас постоје одговарајуће хируршке технике којима се бенигни полипи, тубуларни и вилозни аденоми, макар били и већег промера, па чак и мањи малигни тумори, могу безбедно одстранити трансаналним путем и без оштећења сфинктерног механизма, док би радикалне операције, типа ампутације ректума, биле резервисане само за веће карциноме.

Дигиторектални преглед, дакле, представља важан и незаобилазни саставни део дијагностичке палете прегледа, стручна је грешка не извршити га код сумње на карцином ректума.

Без обзира на то да ли се ректалним тушеом тумор напипао или не, код горенаведених анамнестичких тегоба неопходно је урадити и колоноскопију. Ако је тумор ректалним тушеом напипан, колоноскопија се ради да би се узела биопсија тумора за ПХ верификацију, али и да се прегледа цело дебело црево јер је могуће постојање синхроних карцинома и/или полипа, који се јављају у више од 5% случајева.

Дакле, обавезно је извршити, код сумње на карцинома ректума, следеће активности:

- Анамнеза
- Ректални туше
- Ригидна ректосигмоидоскопија
- Колоноскопија са биопсијом и ПХ верификацијом тумора. Тумори до 15 цм од анокутане ивице дефинишу се као тумори ректума, они изнад су тумори колона.

## **Улога колоноскопије у дијагностици, скринингу и терапији полипоидних лезија дебелог црева**

Колоноскопија је данас једна од најзаступљенијих медицинских дијагностичких процедура у свету. Само у САД-у годишње се уради преко 14 милиона колоноскопија. Колоноскопија омогућава директну визуализацију мукозе целог дебелог црева од орифицијума апендикса до доње денталне линије и истовремено узимање биопсија,

као и дефинитивну терапију у виду полипектомије у случају преканцерозних лезија (полипа) или чак карцинома дебелог црева у најранијем стадијуму.

Модерни колоноскопи су у стању да детаљно испитају површину целог колона, укључујући и терминални илеум. Пацијенти обично спроводе течну дијету један или више дана пре прегледа и узимају пероралне препарате за лаважу колона који поспешују перисталтику до постизања идеалне припремљености. Адекватна припрема колона представља један од најважнијих елемената који утичу на поузданост и учинковитост ендоскопског скрининга. Уобичајено је да пацијент добије благу аналгоседацију или краткотрајну интравенску анестезију пре процедуре, иако то није обавезно за пацијенте који добро толеришу овај преглед.

**Ефикасност колоноскопије.** Не постоје докази добијени из проспективних рандомизираних контролисаних студија о томе да колоноскопски скрининг доводи до смањења инциденције или морталитета од колоректалног карцинома. Међутим, постоје научни докази да колоноскопија и полипектомија у комбинацији са другим позитивним скрининг тестовима доводе до смањења инциденције колоректалног карцинома. У једној од највећих рандомизованих контролисаних студија (РКС) спроведеној у САД-у уочено је смањење инциденције карцинома дебелог црева за 20% у популацији која је прво била подвргнута ФОбТ-у па потом, у случају позитивног налаза, колоноскопији и полипектомијама. У другој РКС поређена је група пацијената подвргнутих сигмоидоскопији са онима без ендоскопије, при чему су пацијенти са налазом бар једног полипа на сигмоидоскопији послати на колоноскопију са полипектомијом. Примећена је 80% мања инциденца КРК-а у групи оних који су имали ендоскопске процедуре.

Студије случајева и контрола које се односе на сигмоидоскопије са полипектомијама, због подударности карактеристика оба прегледа у дисталном колону, такође говоре у прилог колоноскопији као методи избора због. У једној таквој студији колоноскопија код симптоматских пацијената била је удружена са смањењем морталитета од КРК-а од 50%.

Процена инциденције КРК-а у групи пацијената са аденомима после спроведене колоноскопије и полипектомије је још један облик доказа који се често цитира у подржавању колоноскопије као методе скрининга. У америчкој националној студији полипа, инциденција КРК-а после колоноскопије са полипектомијама снижена је за 76–90%. Слична италијанска студија која укључује уклањање најмање једног аденома већег од 5 мм, приказује смањење инциденце КРК-а за 80% у односу на референту популацију.

Све изнете научне чињенице подржавају закључак да колоноскопија са полипектомијама у великој мери смањује инциденцију КРК-а, а самим тим и морталитет. Величина протективног ефекта колоноскопије није у потпуности утврђена. Она није апсолутно поуздана метода, нити су до краја познати разлози евентуалног неуспеха у детекцији присутних промена. У једној студији која је обухватила 35 000 симптоматских пацијената у Канади, који су већ имали негативне колоноскопије, спроведено је праћење у трајању од 10 година. У свакој од првих пет година праћења примећено је смањење инциденције КРК-а у испитиваној групи које је било мање од 50%, што говори у прилог да колоноскопија као иницијална метода није савршена.

**Колоноскопија: корисност, ограничења и ризици.** Главна корист од колоноскопије је могућност комплетног прегледа колона и ректума у једном акту, могућност детекције

полипа и карцинома, као и њиховог уклањања и биоптирања. Сви други облици скрининга у случају позитивног налаза захтевају колоноскопију као наредну процедуру. Анкетирања пацијената указују да они који су заинтересовани за инвазивну процедуру радије бирају колоноскопију као методу избора. Као потенцијална предност колоноскопије наводи се и могућност прегледа у аналгоседацији. Пацијенти подвргнути сигмоидоскопији без аналгоседације су се у дупло већем броју случајева изјашњавали да не желе да понове дати преглед у односу на оне који су били подвргнути колоноскопији у аналгоседацији.

Колоноскопија има неколико ограничења: захтева један или више дана за припрему, обично цео један дан резервисан за сам преглед, као и потребу за пратиоцем и обезбеђеним транспортом у случају прегледа у аналгоседацији. Процедура је инвазивна, а анкете показују да су испитаници више заинтересовани за друге, неинвазивне методе скрининга КРК-а. Ефикасно извођење процедуре зависи од адекватне припреме колона која се често доживљава као најнепријатнија активност у вези са прегледом. Још једно важно ограничење односи се на то да је колоноскопија преглед који умногоме зависи од стручности и вештине самог ендоскописте. Пацијенти обично нису довољно упознати са нивоом обучености лекара који изводи преглед. С друге стране, не постоје ни прецизно дефинисани програми лиценцирања стручњака који ове прегледе обављају. Здравствени системи углавном фаворизују број извршених процедура у односу на њихов квалитет. Понекад полипектомије нису ефикасне у ерадикацији полипа, што се сматра главним узроком појаве до 25% интервалних карцинома тј. карцинома откривених између две колоноскопије. Коначно, колоноскопије не представљају непогрешиви “златни стандард”. Контролисана студије говоре да је проценат недетектованих великих аденома (већих од 10 мм) између 6 и 12% док је проценат недетектованих карцинома око 5%.

**Колоноскопија може бити праћена значајним компликацијама.** Најозбиљнија од њих је крварење после полипектомије. Ризик од појаве крварења после полипектомије расте са величином и проксималнијом локализацијом самог полипа. Међутим, највећи број крварења после полипектомија удружен је са малим полипима, из простог разлога што су мали полипи много бројнији. Друга значајна компликација колоноскопије је перфорација. Ризик од перфорације расте са старосном доби пацијента и удружен је са присуством дивертикуларне болести. Недавно је процењено да перфорација настане код једног од 500 симптоматских пацијената, као и код 1 од 1.000 пацијената укључених у скрининг програм. Осим наведених, могу се јавити и кардиопулмоналне компликације као што су срчане аритмије, хипотензија и хипосатурација кисеоником. Кардиопулмоналне компликације представљају половину свих нежељених догађаја и обично су повезане са седацијом. Упркос томе, оне ретко доводе до хоспитализације. Због несумњивог бенифита који колоноскопије носе са собом, услед могућности откривања аденома и карцинома, компликације повезане са колоноскопијом представљају значајан изазов савременог здравственог система.

**Осигурање квалитета.** У недавним публикацијама назначени су критеријуми за адекватно обављање прегледа, као и важни индикатори квалитета. За колоноскопију високог квалитета потребан је искусан и обучен ендоскописта, адекватна документација процене ризика, извођење комплетног прегледа до дна цекума са визуелизацијом мукозе и одговарајућом припремом црева, способност детекције и безбедног уклањања полипа, адекватно документовање виђених полипоидних лезија и примењених техника уклањања, правовремено и адекватно збрињавање

компликација, праћење патохистолошких налаза и давање препоруке о контролном прегледу у складу са усвојеним водичима.

**Колоноскопија – остала питања.** Колоноскопију данас изводе у највећем броју гастронетеролози, а у мањем проценту хирурзи, како колоректални тако и општи. Број колоноскопија је у сталном порасту, број урађених флексибилних сигмоидоскопија и иригографија се смањује, док је број ФОБТ-ја стабилан уз благо смањење присутно у женској популацији. Колоноскопије се данас осим у клиничким и клиничко-болничким центрима обављају и у општим болницама у Србији. Евентуални проблем у спровођењу скрининг програма колоректалног карцинома у будућности може представљати повећање броја контролних колоноскопија због праћења пацијената подвргнутих полипектомијама. Ризик од значајног раста малих лезија у кратком временском периоду врло је низак и у том смислу су се појавиле нове препоруке за контролу и праћење пацијената са дужим интервалима између контрола.

Закључци и завршне препоруке:

Постоје релевантни и валидни докази који подржавају колоноскопију као методу избора у скрининг програму (1Б). У овом тренутку не постоје докази проистекли из дугорочног праћења који се односе на одговарајући временски интервал између две негативне колоноскопије. Сматра се да је колоноскопија на сваких 10 година прихватљива опција за скрининг у популацији са просечним ризиком почевши од педесете године (1Ц). Пацијенти морају бити обавештени о ограничењима колоноскопије као методе укључујући и чињеницу да поједине лезије у смислу карцинома или аденома могу остати непрепознате, као и о ризику од компликација у погледу перфорације, хеморагије, последичне хоспитализације и озбиљнијих проблема који, мада изузетно ретко, могу настати (1Б). Прочишћеност целокупног црева је неопходна како би се преглед обављао у адекватним условима (1Б). Аналгоседација утиче на то да пацијент боље подноси преглед, али у тим случајевима је потребно да са пацијентом дође и пратилац због сигурног одласка кући након прегледа (1Б).

### **Улога колоноскопије у дијагнози, одређивању стадијума и терапији карцинома дебелог црева**

У последњој декади улога колоноскопије у раној детекцији и скринингу колоректалног карцинома све је запаженија. Међутим, у случају откривања колоректалног карцинома, колоноскопија има даљи значај у детаљној дијагностици, стејџингу и, коначно, терапији. Овај Водич добре клиничке праксе представља управо синтезу препорука о улози доње ендоскопије у дијагностици и терапији КРК.

**Дијагноза и локализација тумора.** Током колоноскопије потребно је учинити све да би се откривени полипи, туморске масе или стриктуре детаљно макроскопски описали и биоптирала. Хистопатолошке потврде карцинома увек треба да дају неопходне информације, како лекару тако и пацијенту, да би се направила даља стратегија лечења. Уопштено говорећи, свака полипоидна лезија откривена током колоноскопије треба бити уклоњена у истом акту. Промене у дебелом цреву које нису погодне за полипектомије треба биоптирати. Узорке мукозе са лезија широке базе треба узимати како са различитих крајева тако по могућству и из центра. Узимање цитолошких узорака четкицом може дати додатни значај биопсијама форцепсом у случају стенозантних лезија, које не могу бити пасиране инструментом.

Постоји мало добро дизајнираних, проспективних студија које говоре о оптималном броју биопсија које је неопходно узети за дијагнозу КРК. У једној проспективној студији, узимање 4 биопсије потврђивало је дијагнозу КРК у 68% случајева, док је 6 биопсија

појачавало дијагностички значај у 78% случајева. Не постоје докази да ли узимањем више од 6 биопсија повећава тачност дијагнозе. У случајевима када се код високосуспектних лезија не добије одговарајући хистопатолошки одговор, може се потражити мишљење другог експерта хистопатолога, или се предлаже понављање ендоскопских биопсија. Хируршка експлорација и дијагностика има смисла само у крајњем случају, уколико ендоскопско биоптирање не да апсолутно никакав одговор. Ендоскопска мукозна ресекција (EMR) може бити селективно коришћена за уклањање лезија које су потенцијално малигне или са знацима високог степена дисплазије епитела (ХГД). EMR се разликује од стандардне полипектомије омчом у коришћењу раствора за подизање мукозе, који се инјицира у субмукозни простор. То омогућава сечење кроз средњи или дубљи део субмукозе. Немогућост подизања мукозе може указивати на појаву карцинома који захвата субмукозу, што представља контраиндикацију за мукозектомију. Употреба хромоендоскопије са ендоскопом високе резолуције или високог увећања или без њега може помоћи бољој карактеризацији и дефинисању маргина лезија колона пре EMR. Такође употреба ових средстава може чак предвидети исход хистопатологије, на основу топографије лезије и „распореда јама“ мукозе (*pit pattern*). Ендоскопски ултразвук (ЕУС) такође може помоћи бољој евалуацији пре EMR, дефинишући дубину инвазије и присуства локалних лимфних жлезда које су суспектне на малигнитет. У једној студији, поузданост ЕУС у детерминисању интрамукозних неоплазми колона процењена је на 77%.

Поред значаја у тачности дијагностике КРК, колоноскопија такође може бити значајна и у обележавању малих лезија колона, у смислу припреме за хируршку интервенцију. Преоперативно ендоскопско маркирање нарочито је значајно у случају лезија које током хируршке интервенције не могу бити лако уочене или нису палпабилне. Технике маркирања подразумевају пласирање металног клипа или тетовирање.

**Одређивање стадијума КРК.** Стејџинг КРК обавља се према ТНМ систему. Преоперативни стејџинг ректалног карцинома је неопходан пре хируршке интервенције. Још од 1990. године препоручује се адјувантна хемио-радиотерапија за пацијенте са узнапредовалим локорегионалним ректалним карциномом. Узнапредовали локорегионални карциноми су они који захватају периректално масно ткиво (стадијум Т3Н0 или Т4Н0) и/или мезоректалне или пелвичне лимфне жлезде (стадијум Тх Н1 или Тх Н2). Неколико великих студија показало је знатно смањење рецидива болести након преоперативног зрачења код пацијената са узнапредовалим локорегионалним ректалним карциномом. Мали број студија такође говори и о вишој стопи преживљавања код оваквих пацијената са преоперативним зрачењем. Прецизан стејџинг ректалних тумора је од кључног значаја за избор хируршке интервенције. Суперфицијални, мали инвазивни карциноми (стадијум Т1 Н0 или евентуално Т2 Н0) могу бити ресековани и трансаналним путем. Инвазивнији карциноми захтевају предњу ниску ресекцију или абдоминоперинеалну ресекцију, у зависности од локализације тумора у ректуму.

Поузданост ЕУС у Т стејџингу варира од 80 до 95%. ЕУС је прецизнија метода у односу на ЦТ у одређивању Т стадијума код карцинома ректума. С друге стране, веома прецизна метода у одређивању Т стадијума јесте и магнетна резонанца (МР), истог нивоа поузданости као и ЕУС, код карцинома ректума, осим у случајевима Т1-Т2, где је ЕУС и даље најпоузданија метода. Комбинација ЕУС-ЦТ представља најбољу комбинацију метода у смислу ефикасности и трошкова у стратегији дијагностике ректалног карцинома.

Поузданост методе ЕУС у одређивању захваћености лимфних жлезда варира 70–75%. Сензитивност ЕУС у идентификацији метастатских лимфних жлезда смањује се уколико су оне мање од 5 мм у дијаметру. ЕУС навођена аспирација иглом периректалних лимфних жлезда може бити од користи и у диференцијацији Т1 или Т2 стадијума болести, што има потенцијални значај у даљој терапији (преоперативна хемио-радио терапија).

Малигна сужења лумена ректума кроз које се не може пласирати инструмент веома су компликована за дијагностику ЕУС-ом. У том случају пожељно је коришћење мини сонди које се могу пласирати кроз ендоскопски радни канал или ригидних ректалних ЕУС сонди. Немогућност комплетне евалуације канцерозне лезије ЕУС-ом доводи до опасности потцењивања стадијума болести. Дилатација сужења пре ЕУС-а се веома ретко изводи, а о томе не постоје ни валидни научни подаци. Као и код езофагеалних карцинома, немогућност проласка инструментом кроз сужење ректума може бити од предиктивног значаја за стејџинг (Т3,Т4 или Тх, Н1,Н2). Значај ЕУС-а у стејџингу након преоперативне радиотерапије код узнапредовале локорегионалне болести није у потпуности утврђен. Међутим, ова метода може указивати на квалитет одговора на терапију који може да промени хируршки приступ у одређеним случајевима. Поузданост ЕУС-а у одређивању степена туморске инвазије знатно опада на 40–50% после радиотерапије због појаве инфламације и фиброзе ткива. Неколико студија указује да су ЕУС и ЕУС-ом вођена аспирација иглом веома сензитивне методе у детекцији и дијагнози регионалних рецидива.

**Ендоскопска терапија малигну сужења колона.** Малигне опструкције колона јављају се у 8–30% свих случајева пацијената са КРК-ом. Ендоскопска терапија малигну опструкција ласером или ендопротезама нуди сигурну и ефикасну алтернативу хируршкој интервенцији. Данас постоје две главне индикације за ендоскопску терапију малигну опструкција колона: привремена декомпресија колона као корак пре хирургије и палијација иноперабилних пацијената. Успешна ендоскопска декомпресија акутне опструкције дозвољава стабилизацију пацијента, утврђивање тачног стадијума болести и присуства евентуалних коморбидитета пре операције. Код кандидата за оперативно лечење акутном декомпресијом избегава се потреба за колостомом као и поновљеном хируршком интервенцијом због репозиционирања стоме. Ласерска терапија је веома успешна у терапији малигну опструкција дебелог црева у 80–90% случајева. Велика ретроспективна студија спроведена у САД-у показала је да терапија Nd:Yag ласером опструктивних ректосигмоидних тумора доводи до решавања опструкције у 85% случајева. Међутим, успех ове терапије зависи од величине тумора, јер већи тумори лошије одговарају на терапију ласером. У таквим случајевима неопходно је поновити неколико сесија. Најчешће компликације удружене са ласерском терапијом укључују перфорацију, крварење, фистуле, пелвични апсцес и јаке болове.

Пласирање самоекспандирајућих металних протеза (СЕМС) онедавно представља најшире коришћену методу ендоскопске декомпресије дебелог црева. Успешност ове процедуре креће се 70–95%. Прегледом података у литератури од 1990. до 2000. године пласирање СЕМС даје успеха у палијацији у 90% иноперабилних карцинома. Такође, употреба СЕМС у случају акутне опструкције представља успешан корак пре хируршке интервенције и знатно смањује стопу постоперативних компликација укључујући и инфекцију рана и појаву интраабдоминалних апсцеса у поређењу са хируршком интервенцијом без претходног пласирања СЕМС-а. Упркос користи од

преоперативног пласирања СЕМС-а код оперативних пацијената, не постоји значајно побољшање у стопи преживљавања након дуготрајног праћења. Најчешће компликације које прате пласирање СЕМС-а су перфорације, крварења, урастање тумора кроз стент или кроз крајеве стента и миграција стента. Дилатација малигне стриктуре није неопходна пре пласирања СЕМС-а и удружена је са већим ризиком од перфорације. Хемио-радиотерапија након пласирања СЕМС-а може бити удружена са миграцијом стента. Опструкција стента дешава се због импакције столице или урастања тумора, што захтева последичну ендоскопску интервенцију. Урастање тумора у стент решава се најчешће пласирањем додатног стента кроз оригинални стент или ласерском терапијом. Пацијенти се саветују у таквим случајевима да користе кашасту храну, лаксативе, средства за размекшавање столице и минерална уља да би превенирали импакцију столице у СЕМС.

**Ендоскопска терапија малигну полипа колона и полипа са дисплазијом високог степена.** Инвазивни карциноми могу се наћи у отприлике 2–4% свих полипа колона који се уклоне ендоскопски. Полипектомија или мукозектомија су куративне у неким формама површних инвазивних карцинома колона. Малигни полип се дефинише као полип који садржи инвазивни карцином који продире кроз мускуларис мукозе у субмукозу. Учесталост метастаза у локалним лимфним чворовима удружених са малигним полипима умногоме варира у неколико серија случајева због хистолошке хетерогености детектованих лезија. У ретроспективној студији од 353 случаја Т1 карцинома који су уклоњени хируршки, метастазе у лимфним чворовима су нађене у 13% случајева. Ова студија је показала да је учесталост метастаза у лимфним чворовима била значајно удружена са дубином инвазије тумора у субмукозу, и то у поценту од 2% у горњој, 9% у средњој и 30% у доњој трећини. Постоји неколико хистолошких фактора који су такође удружени са повишеним ризиком од метастаза у лимфне жлезде и локалним рецидивом тумора након ендоскопске ресекције малигну полипа ограничених на субмукозу. То су: хистолошки слабо диферентовани тумор, васкуларна или лимфатична инвазија, позитивне маргине ресекције и некомплетна ендоскопска ресекција. Педункуларни полипи са присутном малигном алтерацијом до нивоа субмукозе и без доказа о неповољним хистолошким факторима, имају свега 0,3% ризика од рецидива или метастаза у лимфне жлезде након комплетне ендоскопске ресекције, док слични сесилни полипи показују знатно виши ризик од 4,8%. Због тога се овакви педункуларни полипи могу третирати само ендоскопски без потребе за каснијом хируршком интервенцијом. У случају педункуларних полипа са неповољним хистолошким факторима хируршка интервенција је препоручљива. Малигни сесилни полипи ограничени на субмукозу и уклоњени ендоскопски „*en block*“ и без доказа о неповољним хистолошким факторима имају благо повишен ризик од метастаза у лимфне жлезде у односу на сличне педункуларне полипе. Из тог разлога хируршка ресекција треба бити размотрена код оваквих полипа иако би ендоскопска ресекција вероватно била адекватно решење само по себи. У случајевима у којим су овакви сесилни полипи уклоњени „*piece meal*“ ресекцијом такође се препоручује хируршка ресекција. Налаз малигну полипа код пацијената са улцерозним колитисом или Кроновом болешћу подразумева индикацију за тоталну колектомију. Ендоскопска контрола након отклањања оваквих малигну полипа подразумева колоноскопију у периоду 3–6 месеци после ресекције.

Полипектомија, ЕМР и ЕСД (ендоскопска субмукозна дисекција) корсите се као примарна терапија полипоидних лезија са високим степеном дисплазије (ХГД). ХГД је

раније била позната као *carcinoma in situ* или интрамукозни карцином, док се данас дефинише као диспластично-неопластично ткиво ограничено на мукозу без инвазије у субмукозу. Ендоскопска ресекција лезије са ХГД је сама по себи довољна уколико је ендоскописта са сигурношћу уклолио комплетну лезију. Праћење након ендоскопске ресекције лезија са ХГД подразумева понављање колоноскопије у периоду од 3 године. У случају великих сесилних лезија, лезија уклоњених „*piece meal*“ методом или када ендоскописта није сигуран у комплетност ресекције, понавља се ендоскопска процедура у периоду 3–6 месеци. Уколико се пронађе резидувано ткиво, оно треба бити уклоњено, а следећа колоноскопија се заказује у периоду од 3 до 6 месеци. Уколико полип не може бити комплетно уклоњен ни након максимално 3 ендоскопске процедуре, препоручује се хируршка интервенција. ЕСД се све чешће појављује као поуздан метод за уклањање великих полипа широке базе, као алтернатива мукозектомији, с главном предношћу добијања једног јединственог препарата ткива за детаљну ХП анализу, у односу на „*piece meal*“ мукозектомију.

**Закључци и завршне препоруке.:**

- Колоноскопија је основна процедура у дијагностици КРК (1Б).
- Вишеструке биопсије се узимају са свих сумњивих промена, а полипоидне лезије се ендоскопски уклањају (1А).
- ЕУС је поуздана метода у преоперативном стејџингу ректалног карцинома (А).
- Малигне опструкције колона ефикасно се третирају ендоскопски пласирањем СЕМС-а или ласерски у сврху палијације или преоперативно (1Б).
- Неповољни хистопатолошки фактори малигну полипа колона удружени са високим ризицом рецидива или метастаза у локалне лимфне жлезде су: слабо диферентован тумор, васкуларна или лимфатична инвазија, позитивне маргине ресекције и некомплетна ендоскопска ресекција (1Б).
- Малигни педункуларни полипи ограничени на субмукозу могу се адекватно третирати ендоскопском ресекцијом уколико су у потпуности уклоњени и без неповољних хистолошких фактора (1Б).
- Малигни сесилни полипи ограничени на субмукозу и без доказа о неповољним хистолошким факторима имају благо повишен ризик од метастаза у лимфне жлезде или од локалног рецидива у односу на сличне педункуларне полипе, након ендоскопске ресекције. Ендоскопска ресекција оваквих сесилних полипа је адекватна уколико је ресекција комплетна и „*en block*“, у супротном се препоручује хируршка интервенција (1Б).
- Полипи са присутном ХГД се адекватно третирају ендоскопском ресекцијом (1Б).

## **РАДИОЛОШКА ДИЈАГНОСТИКА КОЛОРЕКТАЛНОГ КАРЦИНОМА**

Овај текст намењен је прављењу Националног водича добре праксе за откривање, лечење и праћење колоректалног карцинома. Осим кратког описа радиолошких модалитета који се користе у дијагностици карцинома колона и ректума, са посебним освртом на њихове могућности и ограничења, посебно је обрађен радиолошки приступ у одређивању стадијума и скринингу карцинома колона и ректума, док су на крају наведене препоруке за радиолошку преоперативну евалуацију и праћење пацијената са колоректалним карциномом у току и након терапије.

## **РАДИОЛОШКА ДИЈАГНОСТИКА КАРЦИНОМА КОЛОНА**

### **Иригоскопија са иригографијом у двојном контрасту**

Услед развоја савремених ендоскопских метода које пружају увид у стање слузнице црева и мултидетекторских ЦТ техника које омогућавају прецизну евалуацију зида црева и околних структура, иригоскопија са иригографијом је донекле изгубила на значају. Ипак, због своје доступности, једноставности у извођењу и могућности прегледа целог дебелог црева, овај преглед је и даље често примарни метод у радиолошкој дијагностици карцинома колона. Пацијенти је добро подносе, цена јој је прихватљива и праћена је малим процентом компликација (1 перфорација на 25.000 процедура). Једна од предности над оптичком колоноскопијом је прецизније одређивање локализације карцинома, што је од великог значаја за хируршко планирање терапије. Када се изводи у двојном контрасту и у условима хипотонизације, сензитивност ове методе у откривању аденома већих од 10 мм може износити и до 80%. Ефективна доза зрачења износи од 3 до 5 мСв.

### **ЦТ колонографија са виртуелном колоноскопијом**

ЦТ колонографија са виртуелном колоноскопијом има неколико предности у односу на друге методе које се користе у скринингу и дијагностици карцинома колона – минимално је инвазивна, преглед траје око десет минута, није потребна седација, пацијент добро подноси преглед и нема потребе за опоравком. Ризик од перфорације је веома низак, код симптоматских пацијената од 0 до 6 на 10.000 прегледа, док је код асимптоматских пацијената у случају скрининга још нижи. Посебна предност примене ЦТ колонографије у скринингу и дијагностици карцинома колона представља могућност откривања екстраколичних поремећаја. Сензитивност ЦТ колонографије са виртуелном колоноскопијом у откривању полипа већих од 10 мм износи око 90%, што

је чини компарабилном са оптичком колоноскопијом у откривању карцинома колона и већих полипа. Сензитивност ЦТ колонографије за откривање полипа мањих од 10 мм опада, док је за полипе мање од 6 мм ЦТ колонографија непоуздана метода, па се не саветује радиолошка интерпретација ових лезија. Проблем у тумачењу ЦТ колонографије представља и одређени број лажно позитивних резултата. Савремени протоколи за ЦТ колонографију подразумевају употребу нискозрачних техника, па ефективна доза зрачења износи мање од 5 мСв.

## **МР колонографија са виртуелном колоноскопијом**

МР колонографија са виртуелном колоноскопијом је релативно нова метода у радиолошкој дијагностици карцинома колона од које се много очекује. Слично као и ЦТ колонографија, метода је неинвазивна, нема потребе за седацијом пацијента, омогућава тачну локализацију процеса и приказ целог колона, чак и у случају постојања стенотичних туморских лезија, и није ограничена само на ендоскопски приказ, већ омогућава истовремену евалуацију осталих абдоминалних органа. МР колонографија показује незнатно већу сензитивност и специфичност у откривању карцинома колона у односу на ЦТ колонографију, али је мање поуздана за детекцију полипа мањих од 6 мм. Предност ове методе је свакако и то што се пацијент не излаже јонизујућем зрачењу.

## **РАДИОЛОШКА ДИЈАГНОСТИКА КАРЦИНОМА РЕКТУМА**

### **Ендоректални ултразвук**

Ендоректални ултразвук (ЕУС) има могућност да јасно диференцира анатомске слојеве зида црева и интрамурално ширење тумора и представља најпоузданију методу за диференцирање раних карцинома ректума, односно тумора стадијума Т1 и Т2. Недостаци ове методе су немогућност прегледа високих и стенозирајућих тумора, метода је зависна од искуства ехосонографисте, а због малог поља и дубине скенирања има ограничене могућности у детекцији екстрамуралне пропагације тумора и удаљености латералне контуре тумора у односу на мезоректалну фасцију.

### **ЦТ мале карлице**

Због слабе контрастне резолуције у малој карлици, конвенционалне ЦТ технике нису у стању да детектују поједине слојеве зида црева и да поуздано утврде постојање инфилтрације околних структура у карлици, па се ЦТ не користи у дијагностици и локалном *staging*-у карцинома ректума.

### **Магнетна резонанца ректума**

Магнетна резонанца (МР, *magnetic resonance imaging* – MRI) представља најнапреднији радиолошки модалитет за евалуацију карцинома ректума јер омогућава изузетан приказ мезоректалне фасције и њеног односа са туморском маргином и прецизну евалуацију зида ректума и околних анатомских структура. Такође, због супериорне мекоткивне контрастне резолуције сматра се најадекватнијом техником за процену

одговора на неoadјувантну терапију и процену ресектабилности карцинома ректума, као и за дијагностику рекурентног карцинома ректума. МРИ ректума се примењује као иницијални МР преглед, МР преглед након неoadјувантне терапије или као постоперативни МР преглед. Иницијални МР преглед ради се код пацијената са ендоскопски и патохистолошки верификованим тумором ректума ради одређивања туморског и нодалног статуса и утврђивања односа тумора са ресекционом маргином. МР преглед након преоперативне хемио-радиотерапије служи за ревизију туморског и нодалног статуса и на основу њега се процењује одговор на примењену терапију. Постоперативни МР преглед ради се код сумње на рецидив болести ради откривања рекурентног тумора.

## ОДРЕЂИВАЊЕ ТНМ СТАДИЈУМА КАРЦИНОМА КОЛОНА И РЕКТУМА\*

Прогноза код пацијената са колоректалним карциномом зависи од стадијума болести у време откривања, односно од локалног стадијума тумора, нодалног статуса и од постојања удаљених метастаза. Зато је поуздано преоперативно одређивање стадијума карцинома колона и ректума од пресудног значаја за планирање оптималне терапије. Преоперативни радиолошки *staging* се рутински примењује код свих пацијената са колоректалним карциномом (степен препоруке 1Б).

Преоперативни радиолошки *staging* колоректалног карцинома:

- ЦТ грудног коша, абдомена и карлице за процену стадијума болести код свих пацијената код којих је откривен колоректални карцином. Није потребан додатни *imaging* код пацијената са карциномом колона.
- МРИ ректума за процену ризика од локалног рецидива – процена захваћености ресекционе маргине, туморски и нодални статус, код свих пацијената са карциномом ректума. Код свих лезија за које МРИ процени да су погодне за локалну екцизију, урадити ЕУС.

## Одређивање ТНМ стадијума карцинома колона

Примена ЦТ колонографије уз употребу интравенског контраста на мултидетекторским ЦТ уређајима (МДЦТ) омогућила је већу поузданост у разликовању раног (стадијум Т1 и Т2) од узнапредовалог карцинома (стадијум Т3 и Т4). Коришћење мултипланарних реконструкција повећава поузданост процене дубине инвазије зида црева, периколичног масног ткива и околних органа на више од 80%.

ЦТ критеријуми за патолошки измењене лимфне чворове јесу величина (већи од 10 мм) и број регионалних лимфних чворова. ЦТ детекција и карактеризација малигно измењених лимфних нодуса поузданија је уколико је цео нодус инфилтриран малигним ћелијама, што доводи до нестанка централног масног хилуса захваћеног лимфног нодуса.

## Одређивање ТНМ стадијума карцинома ректума

За евалуацију и одређивање ТНМ стадијума карцинома ректума примењују се ЕУС, МРИ ректума и ЦТ грудног коша и абдомена. Примена ЕУС и МРИ омогућава процену дубине туморске инвазије и откривање метастатски измењених локалних лимфних нодуса. ЦТ и МРИ се користе за евалуацију илијачних, мезентеријалних и ретроперитонеалних лимфаденопатија.

Резултати метаанализа које су оцењивале поузданост ЕУС, ЦТ и МРИ у преоперативном *staging*-у карцинома ректума показале су да ЕУС и МРИ имају подједнако високу сензитивност у евалуацији дубине инвазије тумора (94%), док ЕУС показује већу сензитивност од МРИ за процену локалне туморске инвазије (86% вс. 69%). Због ниске поузданости, ЦТ се више не користи за процену туморског статуса карцинома ректума. Ниједна од постојећих метода није поуздана за прецизну процену нодалног статуса. Сви модалитети показују сличну, али недовољну високу сензитивност и специфичност за детекцију метастаза у лимфним нодусима: ЦТ (55% и 74%), ЕУС (67% и 78%) и МРИ (66% и 76%). И поред могућности да се визуализују лимфни нодуси величине 2-3 мм на МРИ снимцима високе резолуције, поуздана детекција метастаза у лимфним нодусима још увек није могућа. Показало се да је величина нодуса инсуфицијентан критеријум за разликовање малигну од бенигну нодуса код пацијената са карциномом ректума, због тога што су мезоректални нодуси, били бенигни или малигни, углавном мали и због високе учесталости микрометастаза у лимфним нодусима нормалне величине. Зато, да би се избегао *understaging*, све видљиве лимфне нодусе треба сматрати потенцијално малигним.

Код мултидисциплинарног приступа у третману карцинома ректума неопходна је адекватна селекција пацијената са различитим ризиком од локалног рецидива, јер се третман прилагођава индивидуалном ризику. МРИ је преузео водећу улогу у процени ресектабилности тумора и селектовању пацијената за различите видове терапије. Тачно одређивање туморског и нодалног статуса, као и прецизна евалуација циркумферентне ресекционе маргине пресудни су за доношење одлуке да ли је неoadјувантна терапија индикована.

## Откривање и евалуација хепатичних метастаза

Рано откривање метастаза у јетри, перитонеуму и ретроперитонеуму, посебно преоперативно, представља веома важан фактор за планирање терапије и процену прогнозе. Код 50–60% пацијената са колоректалним карциномом развијају се метастазе, од којих су 80–90% нересектабилне метастазе у јетри. Око 7% свих пацијената са метастазама у јетри порекла колоректалног карцинома регрутује се за куративну ресекцију јетре. Ове операције су скупе и имају своје додатне ризике. Контрастни вишефазни МДЦТ преглед препоручује се као рутинска преоперативна техника за детекцију метастаза колоректалног карцинома. После иницијалног ЦТ прегледа којим су откривене метастазе колоректалног карцинома у јетри, ПЕТ ЦТ (за откривање инкурабилне екстрахепатичне метастатске болести) и МРИ (за карактеризацију откривених лезија у јетри и евентуално откривање нових) потребни су за доношење одлуке о примени хирургије, односно за процену ресектабилности метастаза. Пожељан исход оваквог поступања је смањење броја несврхисходних лапаротомија и побољшање општег преживљавања. Сматра се да се преоперативном применом ПЕТ ЦТ-а код 25% пацијената оспори ресектабилност промена, односно могућност куративне хирургије.

## Откривање и евалуација екстрахепатичних метастаза

За процену метастатске болести код пацијената са колоректалним карциномом потребно је урадити ЦТ грудног коша, абдомена и карлице са контрастом. Код сумње на интракранијалне метастазе, потребно је урадити МР мозга. Ако ЦТ преглед указује на постојање метастаза или тумора у карлици, потребно је урадити МРИ карлице. Уколико се ЦТ или МР прегледом открију суспектне екстрахепатичне метастазе које су погодне за ресекцију, мултидисциплинарни тим треба да процени да ли је потребан ПЕТ ЦТ преглед целог тела којим се поздано могу открити екстрахепатичне метастазе. Ако дијагноза екстрахепатичних метастаза остане неодређена, потребно је пацијента клинички пратити и поновити прегледе после извесног времена.

## Скрининг колоректалног карцинома

Превенција колоректалног карцинома могућа је захваљујући томе што постоји прекурсорска лезија која претходи колоректалном карциному коју је могуће открити. Велики помак у скринингу колоректалног карцинома начињен је преласком са ране детекције карцинома на превенцију карцинома, која подразумева откривање и уклањање преканцерозних полипа, односно аденома. Према мишљењу Америчког друштва за карциноме, препоручене методе за скрининг колоректалног карцинома јесу: флексибилна ректосигмоидоскопија, колоноскопија, иригоскопија са иригографијом у двојном контрасту и ЦТ колонографија са виртуелном колоноскопијом.

Оптичка колоноскопија је ефикасан скрининг модалитет за колоректални карцином и широко је прихваћена као део пожељне скрининг стратегије. Међутим, примарну ЦТ колонографију са селективном оптичком колоноскопијом такође треба узети у обзир као опциони скрининг модалитет, јер је поузданост ЦТ колонографије и оптичке колоноскопије скоро истоветна у случају скрининга (у откривању колоректалних карцинома и аденома већих од 10 мм). Наравно, предност оптичке колоноскопије представља могућност истовремене ресекције полипа. Доказано је да су полипи већи од 10 мм најзначајнији предиктори карцинома колона, па је величина од 10 мм постављена као гранична вредност за полипектомију код асимптоматског скрининга. Полипе од 6 до 9 мм није неопходно уклањати и саветује се да се ови пацијенти прате ЦТ колонографијом и да се у току тог праћења донесе одлука о евентуалној полипектомији за лезије које се увећавају. Полипи мањи од 6 мм имају изузетно низак малигни потенцијал.

ЦТ колонографија се примењује и као алтернативна метода у скринингу за оне пацијенте код којих оптичка колоноскопија није успела или је некомплетна због постојања стенотичних лезија, као и када постоје контраиндикације за извођење оптичке колоноскопије. Поред тога, укључивање ЦТ колонографије у скрининг програм могло би да допринесе снижењу морталитета од колоректалног карцинома у популацији пацијената који би иначе одбили колоноскопију у процесу скрининга, а којима би ЦТ колонографија била прихватљива алтернатива.

У случају негативног налаза, скрининг ЦТ колонографија се понавља на сваких 5 година. Свакако, треба узети у обзир кумулативни радијациони ризик код понављаног коришћења ЦТ колонографије у скринингу. Ипак, сматра се да корист од скрининга колоректалног карцинома ЦТ колонографијом превазилази мали теоретски ризик од примљене дозе зрачења у току ове процедуре.

## ПРЕПОРУКЕ ЗА ПРЕОПЕРАТИВНУ ЕВАЛУАЦИЈУ И ПРАЋЕЊЕ БОЛЕСНИКА СА КОЛОРЕКТАЛНИМ КАРЦИНОМОМ У ТОКУ И НАКОН ТЕРАПИЈЕ\*

Преоперативна процена проширености болести и откривање удаљених метастаза код пацијената са колоректалним карциномом врши се ЦТ прегледом грудног коша, абдомена и карлице са контрастом. Уколико је ЦТ преглед са контрастом контраиндикован, потребно је урадити МР абдомена и карлице са контрастом и ЦТ грудног коша без контраста. ПЕТ ЦТ се не индикује рутински. Ако се на ЦТ или МР прегледу открију лезије које су суспектне на метастазе, али је преглед неконклузиван, може се применити ПЕТ ЦТ за карактеризацију, али не за промене мање од 1 цм, јер су оне испод степена детекције ПЕТ ЦТ-а.

Код постоперативног праћења пацијената са високим ризиком од рецидива, препоручује се ЦТ грудног коша, абдомена и карлице једном годишње у наредних 3 до 5 година.

Код суспектне метастатске болести примењује се ЦТ грудног коша, абдомена и карлице. МРИ са контрастом може се користити у преоперативној евалуацији потенцијално ресектабилних метастаза у јетри. ПЕТ ЦТ примењује се само код пацијената са потенцијално ресектабилним метастазама, јер се тако могу открити метастатске лезије које нису детектоване на претходним прегледима, што би оспорило процењену ресектабилност. После третмана ресектабилних метастаза у јетри или плућима и примењене адјувантне терапије, препоручује се ЦТ грудног коша, абдомена и карлице на 3–6 месеци прве две године, а онда на 6–12 месеци још 3 године. Иста шема примењује се и код нересектабилних метастаза у јетри или у плућима, након примењене хемиотерапије. Не препоручује се ПЕТ ЦТ у процени одговора на хемиотерапију јер може показивати лажно негативне резултате (нпр. у случају некротичних лезија), односно лажно позитивне код инфламације ткива после операције или услед инфекције.

Код сумње на рекурентну болест или у случају скока вредности ЦЕА, примењује се ЦТ грудног коша, абдомена и карлице, а у случају негативног налаза, ЦТ се понавља након 3 месеца или се примењује ПЕТ ЦТ. Код суспектног рецидива карцинома ректума, препоручује се МР преглед карлице.

\* све наведене препоруке у овим поглављима припадају категорији 2А према ГРАДЕ систему препорука, уколико није другачије наведено

### Одређивање стадијума болести

Одређивање стадијума болести је врло битан поступак у односу на одлуку о врсти третмана КРК. До сада су се углавном користили категоризација по *Dukes* или модификована *Astler-Coller* класификација, међутим, без прецизнијих информација о степену дисеминације малигне болести. Због тога се данас препоручује примена ТНМ класификација као прецизнији и потпунији систем одређивања стадијума КРК.

	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-Coller	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				
III B				T3 a, b, c, d	T4a		N1
			T2	T3 a, b, c, d			N2a
		T1	T2				N2b
III C					T4a		N2a
				T3 a, b, c, d	T4a		N2b
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)						

Legenda: Tis (prema „in situ” karcinoma) = neinvazivni karcinom ili kategorija IV Bečke klasifikacije;  
N1 = zahvatanje 1 limfnog nodusa (N1a), 2–3 limfnih nodusa (N1b) ili prisustvo satelitskih tumorskih depozita (TD) u subserozi ili okolnom mezenterijalnom, mezokoličnom i mezorektalnom masnom tkivu;  
N2 = zahvatanje 4–6 limfnih nodusa (N2a) ili 7 i više regionalnih limfnih nodusa (N2b);  
M1 = postojanje udaljenih metastaza u jednom organu ili mestu (M1a) ili u više od jednog organa/mesta (M1b), uključujući neregionalne limfne noduse i neregionalne peritonealne depozite.

## Одређивања стадијума болести током хируршке интервенције

Хируршка експлорација подразумева палпацију јетре, локорегионални статус тумора (пробијање серозе, инфилтрација околних структура, увећани лимфни нодуси). За адекватну процену Н-стадијума болести неопходно је уклонити минимум 12–14 лимфних нодуса. То је нарочито битно код II стадијума због одређивања евентуалне адјуватне терапије и прогнозе болести. Одређивање довољног броја лимфних нодуса представља производ добре хируршке технике, с једне стране, као и минуциозног рада патолога са друге стране.

Интраоперативна ултрасонографија јетре представља прецизнији начин одређивања метастаза с обзиром на то да се у 15% пацијената детектују окултни секундарни депозити и да су у 5% солитарни односно једноставни за ресекционе процедуре. Предност ове процедуре састоји се у одређивању евентуалних сателитских метастаза, постојању мултифокалних тумора, као и прецизнијег плана евентуалних атипичних ресекција јетре са постизањем безбедоносних маргина.

## Хируршко лечење карцинома дебелог црева

Примарни третман локализованог ресектабилног карцинома колона је колектомија са *en block* ресекцијом свих припадајућих лимфних нодуса и околним захваћеним структурама. Током операције треба обавити пажљиву експлорацију абдоминалне шупљине. При ресекцији локално узнатредовалих тумора, као и оних са придруженим апсцесом, треба примењивати принцип пажљиве манипулације тумором да би се смањио ризик од расејавања туморских ћелија или перфорације.

**Током операције треба обавити пажљиву експлорацију абдоминалне шупљине и налаз документовати у операционој листи/налазу (1Ц).**

Хируршка експлорација укључује визуелно или палпаторно испитивање перитонеалне шупљине и абдоминалних органа због идентификације или искључења постојања синхроних лезија, узнатредовалих малигнома (карциноматозе, захватања суседних органа, постојање окултних метастаза) као и придужених обољења (адхезије, херније, холелитијазе, цирозе ...)

**Обим ресекције мора да обухвати лимфоваскуларну дренажу карцинома колона. Лимфаденектомија мора бити комплетна и учињена у блоку са сегментом колона (1А)**

Опсег куративне ресекције зависи од места примарне лезије и његове лимфоваскуларне дренаже. Ако не постоји синхрони тумор, анатомском ресекцијом колона мора да се постигне негативна маргина од најмање 5 цм са сваке стране тумора. Колотомија и локална ексцизија карцинома колона није адекватна хируршка техника за постизање куративне ресекције.

Да би се прогласило да је Н0 стадијум болести, потребно је да се одстрани најмање 12 лимфних нодуса, док је високо ризично проглашено ако се код карцинома колона стадијум II одстрани мање од 12 лимфних нодуса.

Клинички позитивни лимфни нодуси који се налазе изван стандардног поља ресекције који су идентификовани у време ресекције који су сумњиви да су метастатски измењени морају се биоптирати или одстранити у време ресекције **(2Б)**.

Ресекција захваћених суседних органа мора се спроводити у блоку са примарним тумором **(1Б)**.

Локална контрола тумора постиже се комплетном ресекцијом тумора у блоку са околним граничним захваћеним структурама.

Некада није могуће направити разлику између запаљенских и малигнух адхезија а показано је да перитуморске адхезије садрже малигне ћелије у више од 40% случајева. Према томе, перитуморске адхезије не треба одвајати, и адхерентне структуре треба ексцидирати у блоку. Одвајање тумора од ресектабилног суседног органа не треба изводити.

Синхроне карцинома колона треба третирати са 2 одвојене ресекције или треба урадити субтоталну колектомију **(1Б)**.

Када је удружен са другим обољењем колона (улцерозни колитис или херидитарни неполипозни КРК синдром), опсег ресекције треба да се прилагоди третману придруженог обољења. На пример, код КРК насталог на бази улцерозног колитиса треба урадити проктоколектомију.

**Мапирање стражарских лимфних нодуса код карцинома колона не може заменити стандардну лимфаденектомију (1Б).**

Упркос континуираном интересовању за СЛН мапирање и ултрастејџинг код карцинома колона, у данашње време, резултати СЛН мапирања су веома различити и ова техника није довољно сигурна и тачна приликом идентификације ЛНЛ метастаза, уз

забрињавајуће високи проценат лажно негативних резултата и неадекватно одређивање стадијума болести. Клинички значај микрометастатске болести унутар СЛН није доказан. Хематоксилин-еозин бојење и имунохистохемијски ултрастејцниг нису клинички релевантне методе, док реакција полимеразног ланца може у будућности довести до бољих резултата

**Лапароскопском и отвореном колектомијом можемо постићи једнаке онколошке резултате код локализованог карцинома. Лапароскопски приступ треба базирати на хирурговом доказаном искуству у лапароскопској хирургији као и на постојању специфичних фактора који се односе како на пацијента тако и на тумор.(1А)**

Бројне велике мултиинституционалне рандомизирание студије које су објавили хирурзи из САД-а и интернационално су показали једнако укупно и преживљавање без рецидива након лапароскопских у поређењу са класичним ресекцијама локализованог карцинома колона, искључујући карциноме ректума и трансверзалног колона.

### **Профилактичка онколошка ресекција екстраинтестиналних органа**

**Аднексектомија се саветује ако су јајници знатно увећани и измењени или су инфилтрирани карицномом колона, док се рутинска профилактичка аднексектомија не препоручује (1Ц)**

Код пацијената са карициномом колона, метастазе у јајницима се могу наћи код мање од 15% пацијената и ове метастазе могу порастати (Крукенберг тумор).

Ако је један јајник метастатски измењен, треба урадити обострану аднексектомију. Рутинска профилактичка аднексектомија код макроскопски неизмењих јајника није удружена са побољшаним преживљавањем. Аднексектомија се може препоручити код жена које су у менопаузи, након преоперативне консултације, као и код жена које имају повећан ризик за настанак карцинома јајника.

### **Нересектабилни стадијум IV болести**

**Палијативна интервенција или ресекција симптоматског примарног тумора мора се размотрити, али се рутинска ресекција асимптоматском примарног тумора не препоручује (1Б).**

Пацијенти са нересектабилном метастатском болешћу треба палијативно третирати хемиотерапијом. Најновије проспективне клиничке студије подржавају став да су само пацијенти са симптомима кандидати за извођење ресекционе процедуре, док асимптоматске пацијенте треба чешће пратити ендоскопски и у случају настанка опструкције или крварења извести деривациону стому или пласирати стент.

### **Ургентна стања изазвана постојањем карцинома колона**

Компликације које се јављају код локално узнапредовалих тумора (крварење, перфорација или опструкција) су озбиљне и потенцијално животно могу угрозити пацијента. Циљеви лечења код ових стања су: спречавање непосредних негативних утицаја компликација (смрт, сепса), постизање најбоље могуће контроле тумора и обезбеђење благовременог опоравка да би се омогућио адекватан адјувантни или системски третман.

### **Крварење**

**Хируршка ресекција карцинома колона који крвари мора се обавити по истим онколошким принципима као при елективној операцији (2Ц).**

## Перфорација

**Перфорација је компликација која животну угрожава пацијента. Након пријема у болницу, мора се урадити ресекција места перфорације, као и тумора, ако је то могуће (1Б).**

Укупна прогноза перфорације колона која се десила због карцинома знатно је лошија (праћена узнапредовалим карциномом или сепсом) него перфорација која је настала због других разлога, али зависи од тога да ли се перфорација десила на сегменту црева проксимално од тумора који није био захваћен тумором.

Примарна анастомоза (са проксималном диверзијом или без ње) може се применити код одабраних пацијената који су клинички стабилни, са минималном контаминацијом и задовољавајућим квалитетом ткива.

## Опструкција

**Лечење пацијената са опструктивним карциномом мора бити прилагођено пацијенту али може обухватити и дефинитивну хируршку ресекцију са примарном анастомозом (1Б).**

Опције третмана опструктивних тумора зависе од места опструкције и постојања дистензије колона са присутним фекалним садржајем. Опције могу укључивати ресекцију са анастомозом или без ње (нпр. ресекцију по Hartmann-у) ресекцију дистендираног дела колона (субтотална/тотална ресекција колона) или постављање стента ради привременог решавања опструкције.

Код тумора десног или трансверзалног колона, могуће је да се уради ресекција тумором захваћеног колона, као и дистендираног сегмента колона уз ентероколичну анастомозу. Извођење анастомозе зависи од општег стања пацијента у време ресекције и непостојање других фактора који индикују потребу за извођењем стоме. Током извођења куративне ресекције, морају се применити принципи онколошке ресекције уз адекватну лимфаденектомију.

Код постојања карцинома левог колона могуће је применити неколико хируршких опција: адекватан приступ је извођење ресекције са терминалном колостомом и остављање Hartmann-овог патрљка, ресекција са примарном анастомозом и субтотална колектомија са илео-ректо анастомозом.

Код изабраних пацијената, могуће је да се пласира стент, што доводи до декомпресије колона, метаболичког и нутритивног опоравка па се уз адекватну преоперативну припрему планира елективна ресекција.

Пацијенти морају бити строго селектовани јер су рандомизирани клиничке студије показале да је приликом поређења две групе пацијента код којих је код једне начињен стент а другој је примењена хируршка ресекција, у групи са стентом било неочекивано много перфорација.

Поређењем морбидитета и морталитета код пацијената код којих је начињена интраоперативна иригација и пацијената код којих је начињена субтотална колектомија и анастомоза, није нађена статистички значајна разлика.

## Лечење локорегионалног рецидива

**Третман пацијената са локорегионалним рецидивом карцинома колона мора да се одреди мултидисциплинарно и куративна ресекција треба да се обави у складу са принципима куративне ресекције (1ц).**

### Третман перитонеалне карциноматозе

Третман пацијената са перитонеалном дисеминацијом мора бити мултидисциплинаран (у конзилијуму мора да буде хирург који познаје принципе и могућности циторедуктивне хирургије) и индивидуализован, потребно је урадити циторедуктивну процедуру увек када је то могуће **(2ц)**.

Успешан третман перитонеалне дисеминације захтева спровођење циторедуктивне хирургије и периоперативне интраперитонеалне хемиотерапије. Веома је важно да постоји адекватан избор пацијената (старост, коморбидитет, опште стање пацијента, врста малигнитета, да ли је раније примењивана радио и/или хемиотерапија). Ако желимо да постигнемо дуготрајно преживљавање, потребно је да начинимо комплетну ресекцију видљивог малигног ткива а затим да применимо ХИПЕЦ.

Опсег перитонектомије зависи од дистрибуције и проширености малигног процеса. Нормалан перитонеум не треба ресецирати, већ само површину која је захваћена малигним депозитима.

### Лечење карцинома ректума

Примарни циљ је куративна операција која треба да побољша укупно преживљавање са минималном појавом акутних компликација, локалног и удаљеног рецидива. Други циљ је очување функције сфинктера код свих пацијената где је то могуће. Понекад није могуће извести радикалну хируршку интервенцију, нарочито у случају туморске инфилтрације околних органа тешко доступних за ресекцију (цТ4а) ( $\leq 10\%$ ).

Карциноми ректума могу се поделити у четири групе: **врло рани (поједини цТ1), рани (цТ1-2, поједини цТ3), узнапредовали (цТ3, поједини цТ4) и локално узнапредовали (цТ4)**. Осим клиничког Т-стадијума, значајни фактори у процени су: висина тумора, близина ЦРМ, цН-стадијум, васкуларна и неурогена инвазија. Тренутно није могуће дати прецизну дефиницију који из Т и Н подфазе припадају овим групама

Термини 'повољан или рани или добар', 'средњи или лош' и 'локално узнапредовао или опасан' могу се користити за категоризацију карцинома ректума у овим клиничким подгрупама. У клиничкој пракси и у неким скоро објављеним студијама, термин 'локално узнапредовао' се често користи за 'средњу/лошу' групу, али је најтачније резервисан за заиста 'локално узнапредовале или опасне' туморе.

**Потреба за обезбеђивањем квалитета и контроле.** Третман карцинома ректума је захтеван и тражи умеће и вештину целокупног мултидисциплинарног тима (МДТ). Добар хируршки захват и добра анализа хистопатолошког узорка, односно добра техника зрачења и оптимално дата хемотерапија, заједно са дугорочним комплетним праћењем морфолошких и функционалних резултата, важни су за контролу квалитета. Многе земље су недавно лансирале програме контроле квалитета у хирургији карцинома ректума, који су веома корисни за исход.

### Локална ексцизија карцинома ректума

Локална хируршка ексцизија карцинома ректума (ексцизија целог зида) препоручује се код пТ1 карцинома дијаметра мањег од 3 цм, добре или умерене дефиренцијације, без инфилтрације лимфатика (тумор мањег ризика), са комплетном ресекцијом (Р0). **(16)**

Код Т1 карцинома високог ризика (Г3/4 и/или инфилтрација лимфатика) и Т2 карцинома, могућност лимфатичног ширења је 10–20% па се локална ексцизија не препоручује **(36)**.

Као алтернатива локалном приступу, појединачно или у комбинацији са (преоперативном) хеморадиотерапијом, може се користити локална радиотерапија [*brachytherapy* или контактна терапија (*Papillon* техника) (3ц)]. Међутим, за сада не постоје значајна искуства специјализованих установа које се баве овим методама.

### Рани стадијум

У раним, повољним случајевима {цТ1–2, неки рани цТ3, Н0 [цТ3а(–б) и јасни ЦРМ (ЦРМ–) према МР]}, тзв. ‘добра’ група} тумором локализованим изнад леватора, препоручује се само операција, и то оштра радикална дисекција коришћењем ТМЕ технике (ИИ, А)], с обзиром на то да је ризик од појаве локалног рецидива веома мали. О значају ТМЕ код тумора локализованих у горњој трећини ректума много се дискутовало и нема чврстог доказа који подржава ову процедуру у тим случајевима. У таквим случајевима препоручује се **транссекција мезоректума** на 5 цм од дисталне границе тумора, због превенције настанка локалног рецидива имплантацијом малигнућ хелија тумора.

### Узнапредовали стадијум

**Код узнапредовалих тумора {највише цТ3 [цТ3(б)ц+ без захватања ЦРМ према МР], неки цТ4 (нпр. само вагинална инфилтрација или перитонеално захватање), Н+, ‘средња или лоша’ група},** препоручује се преоперативна радиотерапија, а затим ТМЕ, јер доказано смањује стопу локалног рецидива (1а).

У случају одсуства знакова екстрамуралног раста доказаних ултразвуком или МРИ (цТ2) код веома ниских тумора, може бити индикована преоперативна радиотерапија због тога што је растојање до *mesorectalne fascie* веома мало. Протокол који примењује 25 грау, 5 Гу/фракција сваког дана током једне недеље, са непосредном операцијом (<10 дана од прве дозе радиотерапије) је погодан, једноставан и ниско-токсичан третман (1а). Други тзв. дужи протокол је захтевнија и ефикаснија алтернатива (2, а) са 46–50,4 Гу,

1,8–2 Гу/фракција дневно без 5-флуороурацила или са 5-флуороурацилом (5ФУ) (болус, непрекидна инфузија или перорално) (3а).

Без обзира на врсту протокола, неопходно је применити преоперативни третман јер је ефикаснији од постоперативног (1а).

### Веома узнапредовали стадијум

**Код веома узнапредовалих тумора, често нересектабилних (цТ3 ЦРМ+, цТ4 са инфилтрацијом органа мале карлице тешко ресектабилних (цТ4а)),** треба користити преоперативну радио-хемиотерапију, 50,4 Гу, 1,8 Гу/фракција са пратећом 5ФУ-базираном терапијом (2а), праћену радикалним хируршким захватом после 6–8 недеља.

Карциноми ректума који захватају суседне органе морају се ексцидирати у блоку. Тумори могу бити адхерентни за суседне органе било малигнућ инфилтрацијом или адхезијама. Локално узнапредовали инвазивни карцином ректума (Т4) мора се ресецирати уз околне захваћене органе. Ако се тумор пресече на месту где су органи спојени, адхезијама ресекција се сматра некомплетном.

*En block* ресекцијом карцинома ректума заједно са захваћеним суседним органима укључујући и било које адхерентно ткиво уз чисте маргине може се постићи преживљавње слично као код карцинома који не захватају суседне органе.

Код веома старих пацијената ( $\geq 80$ –85 година) и код оних који нису спремни за радио-хемиотерапију (ЦРТ), примена краткотрајне радиотерапије 5 x 5 Гу са хируршком интервенцијом након 8 недеља, може бити опција, а тренутно је у фази клиничке процене **(4a)**.

Стандардни преоперативни ЦРТ значи дозу од 46 до 50,4 Гу заједно са 5ФУ (И.В. инфузија боља од болуса **(2,a)** или орално цапецитабин или урацил–тегафур) са леуцоворином 6–10 пута током зрачења (испитивањима су доказала да ЦРТ пружа бољу превенцију појаве локалног рецидива од саме примене РТ **(1a)**). Резултати неких клиничких студија говоре у прилог примени само оралне форме 5ФУ. Комбинација 5ФУ или других антифолата са осталим цитостатицима као што су охалиплатин или иринотецан или циљани биолошки лекови, интензивно се анализирају у испитивањима фазе I–II (прати се ефекат *downsizing*, веће стопе пЦР), са добрим почетним резултатима, али и већом акутном токсичношћу. Неколико компаративних рандомизованих испитивања је у току. Иницијални резултати нису повољни (првенствено АСЦО 2009), и ове комбинације су још увек експерименталне.

**Тотална мезоректална ексцизија.** ТМЕ представља златни стандард у хируршком лечењу карцинома ректума и подразумева уклањање целокупног периректалног масног ткива са припадајућим лимфним нодусима, као и ситематско препознавање и очување карличних вегетативних нерава **(3a)**. У појединим случајевима, код пацијената са Т1 тумором, или код ризичних пацијената (изражен коморбидитет) са тумором узнапредовалијег стадијума, опција може бити локална ексцизија односно ТЕМ процедура.

Правилно изведен ТМЕ без оштећења мезоректалне фасције представља фактор добре прогнозе. Уколико је фасција више или мање оштећена, прогноза се погоршава и повећава ризик појаве локалног рецидива. Доказано је да адекватан тренинг и едукација хирурга за извођење ТМЕ, са квалитативним напретком у хируршкој техници смањује стопу појаве локалног рецидива. Ниско постављени малигни тумори окружени су врло малом количином мезоректалног масног ткива, тако да је то често индикација за извођење абдоминоперинеалне ресекције, како би се избегла +ЦРМ или Р1/2 ресекција. Хируршка техника извођења абдоминоперинеалне ресекције подразумева абдоминални акт дисекције до изнад нивоа леватора због избегавања тзв. "ефекта пешчаног сата" према тумору.

Због анатомије пелвичног пода, неопходно је абдоминалну дисекцију завршити на нивоу улаза у анални канал, где је тумор обично локализован. Наставља је перинеалним поступком дисекције до зида мале карлице, на тај начин добија се тзв. цилиндрична ексцизија са мањим степеном вероватноће +ЦРМ. Цилиндрична абдоминоперинеална ампуатација се кроз многобројна истраживања све више доказује и потврђује чињеницу да је дисекциони план најважнији фактор високе стопе Р1 ресекције и појаве локалног рецидива након абдомино-перинеалне ресекције (АПР) код ниских карцинома ректума **(4b)**.

**Очување органа?** У случајевима појаве раних тумора који се могу третирати локалним приступом или локалном радиотерапијом, постало је веома популарно почети лечење радио-хемиотерапијом, сачекати ("*wait and see*" стратегија) и поново извести поступак са вишеструком биопсијом/ексцизијом у области претходног тумора. Уколико нису пронађене ћелије тумора, то јест, ако је постигнут комплетан патолошки и клинички одговор (пЦР), не даје се никаква даља терапија (очување органа) и пацијент се интензивно прати најмање 5 година. На овај начин претпоставља се да су и метастазе

потенцијалних лимфних нодуса нестале паралелно са нестанком тумора. Иако се ово несумњиво јавља код неких пацијената, ова стратегија није била предмет проспективно контролираних студија **(4д)**.

## Примена терапије зрачењем

### Процена одговора након преоперативне радио(хемио)терапије.

Пошто одговор на преоперативну терапију (5 x 5 Гу са одлагањем или пролонгираним ЦРТ до 46–50,4 Гу) може утицати на прогнозу односно и на даљу терапију, тј. обим операције и постоперативну хемотерапију, направљени су покушаји да се уради клинички и патолошки *restaging* (поновно одређивање стадијума тумора).

- Још увек постоји ограничено искуство у процењивању одговора тумора понављањем МРИ или ПЕТ-ЦТ. Применом МРИ, могу се видети смањења у величини тумора, као и повећање у фибрози и дегенерацији слузокоже, што указује на одговор. Коришћењем ПЕТ, може се видети мање преузимање радиоактивне супстанце. Тренутно, знање о релевантности ових промена је искувише непоуздано да би се модификовао обим хируршке интервенције **(4ц)**.

- Коришћено је неколико система за рангирање регресије патолошког тумора. До сада се није појавио најбољи. Један од чешће коришћених је и онај који туморе рангира у три групе:

1. комплетан одговор (пЦР),
2. делимичан одговор (потенцијално будући добри, умерени и лоши) и
3. без одговора **(4б)**.

- Стандардизација дисекције је потребна уколико се користи пЦР рангирање, као валидни крајњи циљ.

### Постоперативна терапија

Постоперативни ЦРТ (е.г.  $\sim$ 50 Гу, 1,8–2,0 Гу/фракција) са пратећом хемиотерапијом на бази 5ФУ, више се не препоручује, али се може користити код пацијената са позитивним периферним маргинама, перфорацијом у области тумора или, у другим случајевима са високим ризиком локалног рецидива, уколико није дата преоперативна радиотерапија **(1а)**.

Традиционално, свим пацијентима са пТ3–4 ор Н+ туморима препоручује се постоперативни ЦРТ, али рутинска употреба овог протокола је под знаком питања за све пТ3 Н0 туморе.

Слично ситуацији код карцинома колона у стадијуму III (и 'високоризичној' фази II), може се индиковати адјувантна терапија, иако је научна подршка за довољан ефекат мања него код карцинома колона **(2а)**. Могуће је да је ефикасност адјувантне терапије мања уколико тумор није реаговао на (хемо)радиотерапију **(4ц)**.

### Количине и дозе терапије зрачењем

Радиотерапија се индикује са циљем смањења ризика од појаве локалног рецидива у 'средњој/лошој' групи или смањења величине тумора (*downsizing*) како би се извела радикална хируршка интервенција код цТ4а тумора ('локално узнапредовала/лоша' група). Често се даје тзв. *Boost* доза 4–6 Гу у две до четири фракције према примарном тумору, ограничавајући дозу зрачења на целокупну количину у случају дугорочног ЦРТ. Одговарајућа супклиничка доза није прецизно позната, али са 5ФУ хемиотерапијом треба да буде најмање 46 Гу у 1,8–2 Гу фракције **(3 а)**.

- Целокупан мезоректум је потенцијално место присуства туморских депозита код свих стадијума тумора изузев код раних тумора (T1, см1) и треба да буде укључен у клинички опсег зрачења (ЦТВ). Изузетак су високи тумори где је довољно укључити 4–5 цм дистално у односу на тумор. Ово значи да код ових тумора доња граница зрака може бити 5–6 цм дистално у односу на тумор.
- У опсег зрачења, осим мезоректалних нодуса, потребно је укључити пресакралне нодусе дуж *a. rectalis superior*-а до нивоа од С1-2 (ако су пресакрални чворови радиолошки обухваћени, горња граница ЦТВ-а би требало да буде чак и виша) и нодусе дуж унутрашњих илијачних артерија до испод бифуркације или до нивоа приближно С1-2.
- Латерални нодуси ( дуж *a. rectalis inferior*-а, *obturatoria* и *iliace interne* до бифуркације *iliace communis*) требало би да буду обухваћени зрачењем код тумора локализованих испод перитонеалне рефлекције, на 9–12 цм од аналног отвора. Ризик од постојања метастаза у латералним лимфним нодусима се смањује применом радиотерапије, те је процент латералних лимфаденектомија знатно мањи у земљама Западне Европе него у Јапану. Међутим, студије из Азије показују да су латерални нодуси ретко позитивни код ниских и средњих тумора стадијума pT1-2, као и код високих тумора без обзира на T-стадијум.
- Лимфни нодуси око *a. iliace externe* треба да буду обухваћени зрачењем у случају инфилтрације предњих органа мале карлице (мокраћна бешика, простата, женски полни органи)
- *Fossae ischiorectalis* би требало да буде обухваћена једино када су укључени леваторни мишићи интерни и екстерни сфинктери.
- Лимфни нодуси препона треба да буду укључени профилактички, када тумор расте на денталној линији или испод ње.
- У случају присуства метастаза у лимфним нодусима, обухваћеним зрачењем, које се региструју *imaging* техником (УЗ, ЦТ, НМР), увек постоји ризик од аберантног ширења малигне болести, због чега је потребно да се ЦТВ прошири и на околне регије.

### Локални рецидив

- Пацијенти са рецидивом обољења (уколико радиотерапија није дата у третману примарног тумора) треба да примају преоперативну радиотерапију (50 Гу за 5–6 недеља) са пратећом хемиотерапијом **(3а)**
- Код пацијената који су претходно зрачени, може се покушати са применом додатне радиотерапије, екстерно, коришћењем интраоперативне радиотерапије (ИОРТ), или различитим техникама *brachyterapije* **(4д)**.
- Радикалну хируршку интервенцију треба спровести 6–10 недеља након радиотерапије **(4а)**.
- Код пацијената који су зрачени а код којих није могуће спровести хируршку интервенцију, треба размотрити системску хемиотерапију **(1а)**.

## ХЕМИОТЕРАПИЈА КАРЦИНОМА ДЕБЕЛОГ ЦРЕВА И РЕКТУМА

## АДЈУВАНТНА ХЕМИОТЕРАПИЈА КАРЦИНОМА КОЛОНА

Адјувантна хемиотерапија је системско лечење после ресекције примарног тумора, које за циљ има редукацију ризика од релапса болести и смрти. За разлику од лечења метастатске болести, где хемиотерапија има одређен, обично претходно измерен циљ, у адјувантном лечењу циљају се могуће и вероватне микрометастазе. Овакво лечење је временски ограничено, обично се добро подноси, али рачунајући на, заправо, заштитну природу овог лечења, највећа пажњу мора се обратити на његову могућу токсичност, као и на селекцију пацијената, пажљиво вреднујући индивидуални ризик од релапса, и све прогностичке факторе, клиничке, а данас све више и молекуларне.

У карциному дебелог црева адјувантно лечење се препоручује у стадијуму III (до 25% оболелих) и код “високоризичних” пацијената у стадијуму II. Основа за ове препоруке леже најпре у нумерички исказаном ризику од релапса после само хируршког лечења: петогодишње преживљавање у I стадијуму је 85–95%, у II стадијуму 60–80%, у III стадијуму 30–60%. Уочљиво повећање распона са локално све раширенијом болешћу говори нам о разликама међу пацијентима које пре свега рефлектују биолошке карактеристике њихових тумора. Ширење болести кроз серозу обично се сматрало одлучујућим критеријумом за високо и ниско ризичне туморе, и јасно је да T4 тумори носе знатно већи ризик од T1-T3 тумора. У стадијуму III петогодишње преживљавање пада на 26% уколико су више од четири лимфна нодуса захваћена тумором. Такође, хистолошки градус тумора 1 носи мањи ризик од релапса него градуси 2 или 3. Међу туморима истог стадијума и истог градуса, различитој прогнози доприносе и васкуларна инвазија, садржај ДНК и тимидински индекс, као и новији предиктори одговора на адјувантно лечење: микросателитска нестабилност (МСИ), 18q делеција, K-рас мутације, TP53, TGFBR2, ДЦЦ и експресија гена за тимидилат синтазу. Данас се сматра да су најутицајнији од ових фактора губитак алела на хромозому 18q (негативан прогностички значај) и микросателитска нестабилност МСИ (позитиван прогностички значај).

Консензус данас постоји и око дефинисања високог ризика за пацијенте у стадијуму II; потребно је да имају бар једну од наведених карактеристика болести: мање од 12 прегледаних лимфних нодуса, лоше диферентован тумор (G3), постојање васкуларне или лимфатичне или перинеуралне инвазије, постојање опструкције или перфорације узроковане тумором, или T4.

Адјувантна хемиотерапија је започела са 5-флуороурацилом, 60-их и 70-их, и метаанализе ових резултата, објављене крајем 80-их, говориле су за малу корист у укупном преживљавању, ХР=0,83. Крајем 90-их, на основу предности у ДФС у НСАБП Ц-04 студији, нови стандард је постао болусни 5ФУ са леуковорином, било као петодневно давање једном месечно (*Mayo* режим) током шест месеци или једном недељно (*Roswell Park*) током шест месеци.

Инфузиони 5ФУЛВ, са 22-часовном инфузијом 5ФУ током два дана, уз болусни 5ФУ и леуковорин, назван по истраживачу *DeGramont* режим, није у рандомизованој студији показао предност у ДФС над болусним *Mayo* или *Roswell Park* режимом, али је постао други општеприхваћени стандард, пре свега због бољег профила токсичности.

*ACCENT* метаанализа је 2009. године (1) пружила дефинитивне доказе користи у преживљавању применом адјувантног 5ФУ над само хируршким лечењем: анализирано је више од 20.000 пацијената, праћених преко осам година, и добијено 10% апсолутног побољшања укупног преживљавања у III стадијуму болести.

X-АЦТ студија је показала да је капецитабин, орални пролек 5ФУ, активан као моно агенс у III стадијуму, са добрим профилем токсичности после шестомесечне адјувантне примене. И после праћења од готово седам година потврђује се бар еквивалентност ДФС (ХР=0,88) и ОС (ХР=0,86) између капецитабина и 5ФУ/ЛВ, са препланираном маргином неинфериорности од 1,20 за ДФС и 1,14 за ОС.

Корист од дублета показана је у неколико студија, али пре свега у великој *MOSAIC* студији, која је на 2.246 пацијената упоређивала инфузиони 5ФУ/ЛВ режим са *FOLFOX4* адјувантном хемиотерапијом, трајања шест месеци, за II и III стадијум болести. После шест година праћења, преживљавање без знакова болести (*DFS – disease free-survival*) било је знатно дуже у групи која је примала *FOLFOX4* него 5ФУ/ЛВ: 73,3% према 67,4%, ХР=0,80,  $p=0,03$ , а укупно преживљавање после шест година било је 78,5% према 76%. Само за пацијенте у III стадијуму ДФС је био поправљен за 24%, а преживљавање за око 4% (72,9% према 68,7%), ХР=0,80.

Комбинација капецитабина и оксалиплатина (*XELOX*) испитана је на 1.886 пацијената у III стадијуму, према болусном или *Roswell Park* режиму 5ФУ/ЛВ, и резултати говоре у предност комбинације у ДФС (71% према 66,5%, ХР=0,80), уз различит профил токсичности: пацијенти у групи која је примала *XELOX* имали су мање дијареја и алопеције а више неуропатија, повраћања и *hand-foot* синдрома.

Сензорна неуротоксичност оксалиплатина мора бити предмет сталне пажње лекара током, али и после адјувантног лечења: у случају неуротоксичности градуса 2 (парестезије/дизестезије које ометају функционисање, али не и уобичајене дневне активности) и градуса 3 (парестезије/дизестезије са болом или функционалним оштећењима), прекида се давање оксалиплатина; по прекиду оксалиплатина због периферне неуропатије, 5ФУ или капецитабин треба наставити, до укупно шест месеци. У популацији старијој од 70 година, *FOLFOX4* је био добро толерисан, са изузетком неутропенија и тромбоцитопенија, којих је било више него код млађих од 70 година. Комбинована анализа две највеће адјувантне студије са оксалиплатином и 5ФУ показала је, међутим, да нема користи за старије, ни у ДФС нити у укупном преживљавању, применом комбинације.

Други есенцијални лек у терапији метастатског карцинома дебелог црева, иринотекан, није потврдио добре резултате оксалиплатина у адјувантној примени.

Синергизам у цитотоксичном деловању 5ФУ са оксалиплатином или иринотеканом, доказан у метастатској болести, као и њихова суштинска еквивалентност у активности у метастатској болести, није, дакле, могла бити показана у адјувантном приступу, нимало за иринотекан, тек делимично за оксалиплатин. Утолико је више интригантан успех 5ФУ у адјувантном приступу, када се зна за његов скроман терапијски одговор у метастатској болести.

Стандардни је став, од почетка деведесетих, да адјувантна хемиотерапија треба да траје шест месеци, али постоје и мишљења да је довољно три месеца. У току је велико интернационално истраживање ИДЕА, које треба да да дефинитивни одговор на ово питање. Ово постаје још важније питање ако се зна да оксалиплатинска неуротоксичност може представљати озбиљан клинички проблем још дуго по завршетку адјувантног лечења.

У више рандомизованих студија испитивана је улога биолошких агенаса, пре свега бевацизумаба и цетуксимаба, даваних уз адјувантну хемиотерапију *FOLFOX4*, и за сада су сви резултати негативни: нема доприноса биолошких агенаса успеху адјувантног лечења.

## ПРЕПОРУКЕ

Адјувантна хемиотерапија у карциному колона треба да буде понуђена свим пацијентима у III стадијуму болести (било који T, N1, M0 или било који T, N2, M0; према старом стажирању *Dukes Ц* или *Astler-Coller Ц1-3*) подобним за примену хемиотерапије (I,A).

Данашње европске (*ESMO*) и светске препоруке као стандардни приступ наводе дублет састављен од оксалиплатина и 5ФУ/ЛВ (*FOLFOX4*, *XELOX* или *FLOX*) (I,A), а када постоје контраиндикације за оксалиплатин, монотерапија са 5ФУ/ЛВ, најпре као инфузиони режими (*De Gramont*, AIO режим), или примена оралних флуоропиримидина (капецитабин). Комбинација 5ФУ и оксалиплатина је супериорнија од само 5ФУ у погледу ДФС и ОС (I,A).

За популацију старију од 70 година, поготово за оне старије од 75, препоручује се примена једног агенса, 5ФУ или капецитабина, како због боље подношљивости тако и због показаног малог или никаквог доприноса оксалиплатина продуженом преживљавању. Зато се одлука да се старији пацијенти у адјувантном приступу лече и оксалиплатином мора доносити веома опрезно (III,Д).

У нашој земљи могуће је, према Правилнику и Листи лекова РФЗО, применити флуоропиримидине у адјувантном лечењу, било као болусни или инфузиони вид терапије, а код старијих од 65 година, капецитабин.

Адјувантна хемиотерапија не препоручује се рутински у II стадијуму, за неселекционисане пацијенте у овом стадијуму болести. Неопходна је, међутим, подела ових пацијената на ниско и високо ризичне пацијенте, према присуству бар једног од фактора ризика везаних за тумор (мање од 12 прегледаних лимфних нодуса, слабо диферентован тумор, васкуларна, лимфатична или перинеурална инвазија, pT4 статус, клиничка презентација са интестиналном оклузијом или перфорацијом) (IB,Б). Тако ће високоризични пацијенти, за разлику од нискоризичних, бити кандидати за постоперативну, адјувантну хемиотерапију са 5ФУ или капецитабином. Додавање оксалиплатина (имајући у виду минималну корист од додавања оксалиплатина 5-флуороурацилу у II стадијуму болести) може се размотрити у случају постојања више од једног фактора ризика код млађих пацијената, и то као индивидуална одлука.

Адјувантна хемиотерапија треба да почне што раније, најраније четири недеље од операције, а најкасније 8–12 недеља од оперативног лечења. Према досадашњим доказима, адјувантна хемиотерапија треба да траје шест месеци (I,A).

Адјувантна хемиотерапија има важно место у лечењу пацијената са карциномом колона, нарочито у III стадијуму болести. Петогодишње преживљавање оперисаних пацијената је од увођења адјувантне хемиотерапије, па до данашње комбинације оксалиплатина и 5ФУ, порасло са 50%, деведесетих, до 70% данас. У II стадијуму болести, давањем моно 5ФУ редукује се ризик од смрти за апсолутних 3–5%, док примена комбинације 5ФУ и оксалиплатина у III стадијуму болести апсолутно смањује ризик од смрти за 15–20% (I,A). Притом, допринос 5ФУ је много већи, са до 15% користи, док је допринос оксалиплатина 3–4%. Многи агенси, активни у метастатској болести, показали су се, међутим, неактивним у адјувантном лечењу. Будућност адјувантне терапије у карциному колона је у препознавању клинички валидиране биологије тумора, а не у испитивању агенса са маргиналном предношћу у преживљавању, у неселекционисаним популацијама пацијената.

## НЕОАДЈУВАНТНА И АДЈУВАНТНА ХЕМИОТЕРАПИЈА КАРЦИНОМА РЕКТУМА

Адјувантна хемиотерапија уведена је у широку клиничку праксу лечења карцинома ректума, стадијума II и III, почетком деведесетих, заједно са радиотерапијом, после консензус конференције Националног института за здравље САД-а, 1990. године. Оправданост примене периоперативне хемиотерапије је стандардна, реч је о поправљању резултата само хируршког лечења, ерадицирањем супклиничких депозита, ма где се они налазили, а по аналогији са примерима других солидних тумора, пре свега карцинома колоне. Разматрање хемиотерапије одувек је у карциному ректума било повезано и са радиотерапијом, која већ деценијама представља део стандардног лечења ове болести. За метастатску болест ставови су много јаснији: карцином ректума лечи се као карцином колоне. Истраживања у области локално одмаклог, па и раног карцинома ректума ишла су за тражењем оптималног времена и схеме терапије зрачењем и хемиотерапије, и њиховог међусобног односа. Тај однос зависио је и зависи од врсте и часа хируршког лечења, као одлучујућег у овом терапијском алгоритму.

За ова разматрања од критичне важности је тачност преоперативног стажирања болести: њиме се одређује дубина туморске инвазије (Т стадијум) и захваћеност околних лимфних нодуса (Н стадијум), али и М стадијум, на основу доказа о захваћености околних органа и/или удаљених метастаза. Тек на основу ове, преоперативне дијагностике која обично подразумева ендоскопске и радиолошке прегледе, али и на основу детаљног патохистолошког налаза могуће је данас донети оптималан план комбинованог онколошког лечења, који ће подразумевати најбољу секвенцу хирургије, радиотерапије и хемиотерапије.

У мање од двадесет година, цео концепт радио и хемиотерапије у лечењу раног и локално одмаклог карцинома ректума доживео је темељне измене: од секвенције хирургија–адјувантна хемиотерапија–адјувантна радиотерапија, напретком свих ових метода, кроз резултате рандомизованих клиничких студија, дошло се до бољих решења, секвенцијом преоперативна радио-хемиотерапија – хирургија +/- адјувантна хемиотерапија. Хемиотерапија је све то време заступљена, мање или више, улогом једног лека: 5-флуороурацила и његовим модулацијама.

Почетак је, пре двадесет година, био консензус америчког НХИ да се, уз радиотерапију, уведе постоперативна, адјувантна хемиотерапија, на основу резултата америчких рандомизованих клиничких студија, објављених средином осамдесетих. Од посебног интереса били су закључци који су се тicali прогностичке импликације броја прегледаних лимфних нодуса: код популације пацијената са негативним прегледаним лимфним нодусима, растући број ових нодуса био је у директној корелацији са побољшаним укупним преживљавањем. Код оних са 0–4 прегледана лимфна нодуса, петогодишње преживљавање било је 68%, док је код оних са прегледаних више од 14 лимфних нодуса, пет година преживело 82% пацијената. Тако су издвојени субсетови пацијената са повољним исходом после комбинованог адјувантног лечења: туморима ниског ризика сматрани су T1/2N+, као и T3N0, док су са високим ризиком били T3N+ или T4. За овако дефинисане туморе ниског и високог ризика, петогодишње преживљавање било је 76% односно 55%, а стопа локалних рецидива 9% односно 18%. Тада су дефинисани и други повољни прогностички фактори: тумори високо у ректуму, тумори ресековани тоталном мезоректалном ексцизијом, адекватан патохистолошки извештај о хируршким маргинама и броју прегледаних лимфних нодуса.

Ситуација је с годинама постајала компликованија кад је реч о терапији локално одмаклог карцинома ректума, јер су саопштани све значајнији докази да је комбиновано хемио-радиотерапија ефикаснија ако се ординира преоперативно, него постоперативно. Јасно је и да преоперативно лечење има више оправдања код локално одмакле болести него у ранијим стадијумима, на пример у другом стадијуму. Евалуација доприноса хемиотерапије преоперативној радиотерапији код локално одмакле болести учињена је у ЕОРТЦ студији 22921: пацијенти са Т3/4 туморима рандомизовани су у четири гране (2 x 2 факторијални дизајн) да приме преоперативних 45 Гу са конкурентним 5ФУ/леуковорином или без њега, а потом хируршко лечење са четири циклуса постоперативног 5ФУ/леуковорина или без њега. Тако је у овој студији вредност постоперативне хемиотерапије евалуирана у популацији од које је половина примила преоперативну хемиорадиотерапију а друга половина само преоперативну радиотерапију. Са хемиотерапијом било је око 8–9% локалних рецидива, без хемиотерапије 17%,  $p=0,002$ . Постоперативна хемиотерапија није утицала на укупно преживљавање нити преживљавање без знакова болести, без обзира на то да ли је хемиотерапија додата преоперативној радиотерапији или не **(2)**. На основу резултата и ове студије, преоперативна хемио-радиотерапија се етаблирала као нови стандард лечења локално одмаклог карцинома ректума, средином претходне деценије.

Рутинска адјувантна, постоперативна хемиотерапија резервисана је и даље за све центре где нема развијене коло-проктолошке хирургије, где се пацијенти не зраче преоперативно, већ је постоперативној хемио и радиотерапији остављено да се боре са често неадекватно оперисаним пацијентима, са рест туморима који се прикажу на првом постоперативном ЦТ прегледу или још касније, и да тако долазимо у ситуацију да компромитујемо све методе лечења, примењујући их у неоптималним ситуацијама. И без нових студија, одговоре на нека релевантна питања може нам дати дефинитивни, хируршки патохистолошки стадијум болести, који је дискриминативан за прогнозу болести, више него претретмански клинички стадијум болести. Показано је да код пацијената који постижу патолошки комплетан одговор после хемио-радиотерапије, а имали су клинички показану нодалну болест, стопа локалних рецидива износи свега 2,4%, а удаљених метастаза свега 11,1%. То показује повољан прогностички ефекат постизања пЦР, чак и у III стадијуму. Пацијенти са позитивним лимфним нодусима и после хемио-радиотерапије имају, супротно, врло лошу прогнозу.

То би могло сугерисати ставове да ће пацијенти који постижу одличну регресију у стадијуму болести у преоперативном лечењу (до уТ0-2,Н0) имати малу апсолутну корист од адјувантне хемиотерапије и да им то лечење може бити, заправо, сувишно, док ће они пацијенти код којих није постигнуто снижавање стадијума болести преоперативним лечењем, бити, заправо, кандидати за примену адјувантне хемиотерапије. То су пацијенти чији се ризик од релапса болести, локалног или удаљеног, процењује као висок.

Неколико деценија 5ФУ је био једини широко коришћен хемиотерапијски агенс у неоадјувантном и адјувантном лечењу карцинома ректума. Последњих година постоје бројне II и III фазе клиничких студија у којима је показана ефикасност и безбедност капецитабина у овим индикацијама, као оралног флуоропиримидина који имитира факмакокинетику континуиране инфузије 5ФУ. Такође, оксалиплатин се показује као активни радиосензитајзер, мада су испитивања овог лека, у комбинацији са

флуоропиримидинима и даље у току. Биолошки агенси, цетуксимаб и бевацизумаб су, за сада, у раним фазама клиничких испитивања.

Јасно је данас да су научни докази о користи адјувантне хемиотерапије у погледу продуженог преживљавања без знакова болести и укупног преживљавања у карциному ректума слабији него у карциному колона. Пракса из 90-их, да се примени око 50 Гу постоперативне терапије зрачењем са конкомитантним 5ФУ, а потом још четири циклуса 5ФУ-ЛВ, постепено је, током претходне декаде замењивана, а на основу резултата немачке студије да се преоперативном хемио-радиотерапијом смањује процент рецидива, концептом преоперативног лечења. Тако је данас важећи европски стандард употреба континуиране инфузије 5-флуороурацила упоредо са радиотерапијом, чему следи тотална мезоректална ексцизија, а потом још четири циклуса адјувантне хемиотерапије болусним 5-флуороурацилом.

Иако се много спекулише о различитом одговору на адјувантну хемиотерапију у карциному колона и ректума, то тек треба доказати јер су студије у карциному колона рађене на много већем узорку пацијената.

## **ПРЕПОРУКЕ**

### **Преоперативна хемио-радиотерапија**

Преоперативна хемио-радиотерапија којој следи адјувантна хемиотерапија у поређењу са постоперативном, адјувантном хемио-радиотерапијом знатно редукује стопу локалних рецидива, има мање испољену акутну и хроничну токсичност и може да омогући већу стопу сфинктер-поштедних операција, смањивањем тумора ниске локализације у ректуму. Стопе удаљених релапсе, као и укупног преживљавања, остају, међутим, сличне код оба приступа (I,A). Стандардна, дуготрајна преоперативна радиотерапија подразумева дозу од 45–50 Гу (II,A), и увек се комбинује са флуоропиримидинском хемиотерапијом (I,A). Дуготрајне, континуиране инфузије изгледа да су боље од болусних, као и орални пролекови 5ФУ, капецитабин или урацил-тегафур (II,A). Комбиновано, хемио-радиотерапијско лечење је обавезно код локално одмаклих тумора (цТ4 или захватање мезоректалне фасције), док се код мањих тумора, где смањивање није неопходно, и где нема захватања мезоректалне фасције, може спровести и краткотрајна преоперативна радиотерапија.

### **Постоперативно адјувантно лечење**

Уколико пацијенти нису примили преоперативни третман, постоперативна радиотерапија и хемиотерапија су потребне, и то у случају захваћености циркумферентне маргине, перфоративних тумора или у сваком другом случају високог ризика за локални релапс болести (тумори већи или једнаки пТ3б и/или нодус позитивни) (I,A). Укупно постоперативно лечење треба да траје шест месеци и треба да садржи 5ФУ, болусни или инфузиони, или капецитабин, конкомитантно са радиотерапијом (50 Гу, 1,8–2,0 Гу/фракција), на почетку лечења, или током трећег и четвртог циклуса хемиотерапије (I,B). Није сасвим јасан допринос само радиотерапије постоперативно, без конкомитантног 5ФУ (II,E).

У случају да је прво спроведено хируршко лечење, са постоперативном терапијом зрачењем или без ње, адјувантна хемиотерапија са 5ФУ смањује стопу удаљених релапса и поправља преживљавање (I,A). Новије студије показују да је њен ефекат

мање значајан у случају преоперативно спроведене хемио-радиотерапије или радиотерапије, али преовлађује мишљење да адјувантну хемиотерапију и даље треба примењивати, у II и III стадијуму болести. Препоручује се адјувантни 5ФУ, интравенски или орални, са оксалиплатином или без оксалиплатина (према подацима из студија на моделу карцинома колона) (V,Ц). Изузеци од потребе за адјувантном хемиотерапијом за сада би били пацијенти у II стадијуму са ниским ризиком за релапс, горњи пТЗНО тумори после тоталне мезоректалне ексцизије са бар 12 прегледаних лимфних нодуса, као и пацијенти без одговора на преоперативну хемио-радиотерапију (IV,Д). Адјувантно лечење може се применити, у случају уредног постоперативног тока, већ после четири недеље, максимално 8–12 недеља после хирургије. Код старијих пацијената треба размотрити иницијалну редукцију доза хемиотерапије (IV,Б). Укупно трајање периоперативног лечења треба да је шест месеци: у случају преоперативне хемио-радиотерапије, адјувантна хемиотерапија треба да траје око 4 месеца, а ако није било преоперативног лечења, адјувантна хемиотерапија са радиотерапијом или без радиотерапије треба да траје до 6 месеци (IV,Б).

### **ХЕМИОТЕРАПИЈА ОДМАКЛОГ КАРЦИНОМА КОЛОРЕКТУМА**

Хемиотерапија метастатског стадијума карцинома колоректума представља велико и значајно поглавље у клиничкој онкологији, имајући пре свега у виду учесталост ове малигне болести (на другом или трећем месту, у већини земаља света, у оба пола), али и учесталост метастатског стадијума болести: до 1/3 оболелих открива се у метастатској болести, а половина оболелих развиће метастазе у току развоја своје болести, утичући на високе стопе морталитета карцинома колоректума.

Терапијска стратегија метастатског карцинома колоректума подразумева евалуацију општег стања пацијента, функције органа и коморбидитета. Оптималну стратегију за ове пацијенте одређује мултидисциплинарни тим, који уз медијалног и радијационог онколога мора имати и онколошког хирурга који је стручњак за ресекције јетре у овом стадијуму болести.

Највећи број пацијената има метастатску болест која није ресектабилна, или бар не иницијално ресектабилна. Вредност мултидисциплинарног конзилијарног тима је и у селекцији пацијената који су иницијално за ресекцију метастаза, али и оних који су иницијално нересектабилни али могу постати подобни за ресекцију после значајног одговора на комбиновану хемиотерапију.

**Лечење хемиотерапијом пацијената чије су метастазе јасно нересектабилне** знатно је напредовало у последњој деценији. Ослонац палијативне хемиотерапије деценијама је био 5-флуороурацил, лек синтетисан крајем 50-их, једини доступан за лечење ове болести. Са овим леком оптимално се постизало преживљавање до годину дана. У последњој деценији на сцену је ступило шест нових агенаса, и то: иринотекан и оксалиплатин као нови хемиотерапијски агенси, капецитабин као нови орални флуоропиримидин, бевацизумаб, цетуксимаб и панитумумаб као биолошки агенси. Сви ови агенси уведени су у редовну праксу на основу поправљања исхода лечења у метастатској болести, и то врло брзо, па клиничари и даље уче како да их најбоље употребе у алгоритму лечења ове болести. Индивидуализацији лечења доприноси не само ово мноштво лекова, већ и напредак увођењем, као рутинског, КРАС мутационог тестирања. Лечење метастатског карцинома колоректума заснива се данас, тако, на индивидуалном праћењу ресектабилности болести и молекуларном профилисању

тумора. Опште је прихваћен став, публикован 2005. године **(3)**, да је оптимална стратегија да сви пацијенти треба да приме све расположиве лекове јер се тако постиже најбоље укупно преживљавање, у току лечења које се назива **терапијски континуум**. Ови принципи, не важе, међутим, за биолошке лекове, моноклонска антитела. Ту је, за сада, од великог значаја сазнање да пацијенти са мутираним КРАС туморима немају користи од ЕГФР инхибиције.

Комбинација оксалиплатина или иринотекана са 5ФУ/ЛВ (ФОЛФОХ или ФОЛФИРИ) обезбеђује већу стопу терапијског одговора (РР), дуже преживљавање без прогресије (ПФС) и дуже укупно преживљавање (ОС) него моно-хемиотерапија 5ФУ, модулирана леуковорином. Супериорност комбинованих режима показана је још 2000. године, предношћу у ПФС од око три месеца, затим, и у ОС, за преко три месеца. У студији Тоурнигард из 2004. године **(4)** директно су упоређене комбинације са ова два лека, и потврђено да су ФОЛФОХ и ФОЛФИРИ режими врло сличне ефикасности. Оно што ове режиме разликује јесте профил токсичности: са оксалиплатином има више периферне неуропатије, а са иринотеканом више алопеције и дијареја. Терапијски континуум не говори о јасном редоследу давања лекова нити о предности комбинованог давања над секвенцијалним, али се данас комбиновани режими, ФОЛФОХ или ФОЛФИРИ, најчешће примењују иницијално, код пацијената доброг општег стања, оних са потенцијално ресектабилним метастазама и оних где је због туморског оптерећења и изражених симптома болести потребно постићи брзи одговор, са смањењем тумора и/или постизањем ресектабилности метастаза, као и повлачењем симптома. Секвенцијални приступ, са иницијалним 5ФУ/ЛВ режимом, могућ је код пацијената са лошијим општим стањем и коморбидитетима, или малим туморским оптерећењем и олигосимптоматском болешћу. У развијеним онколошким срединама има око 15% пацијената који су иницијално лечени само флуоропиримидинима.

Капецитабин је један од лекова који су ушли у клиничку праксу у овој декади, и брзо је, као орални пролек 5ФУ, постао етаблирани део комбинованих режима, са оксалиплатином (ХЕЛОХ) или иринотеканом (ХЕЛИРИ). Успешна алтернација 5-флуороурацилу је резултат сличне ефикасности и безбедности, и погодности узимања лека. Комбинација са иринотеканом се показала нешто токсичнијом, па су дозе лекова нешто редуковане, капецитабин са 2000 мг/м<sup>2</sup>/дневно на 1600, а иринотекана са 250 мг/м<sup>2</sup> на 200. У ХЕЛОХ дозе су: оксалиплатин 85 мг/м<sup>2</sup> а капецитабин 2000 мг/м<sup>2</sup>, оба режима примењују се на три недеље.

Питање **дужине трајања хемиотерапије** у метастатском колоректалном карциному је и даље отворено. Могуће је давати хемиотерапију у фиксним периодима, три до шест месеци, али и до прогресије или неприхватљиве токсичности. Прекиди комбиноване хемиотерапије или мање интензивне хемиотерапије могу се разматрати када се појави кумулативна токсичност, када метастазе нису ресектабилне и уколико је постигнута контрола болести. Једна од могућности је и настављање терапије одржавања само флуоропиримидинима, после комбиноване хемиотерапије, што поправља преживљавање без прогресије, у поређењу са потпуним прекидом лечења. Поновно увођење комбиноване хемиотерапије је обично индиковано у случају прогресије.

**Друга линија хемиотерапије** зависи од претходног лечења. У цитотоксичном троуглу флуоропиримидини-оксалиплатин-иринотекан, уколико је прва линија само флуоропиримидини, друга линија је оксалиплатинска или иринотеканска комбинација, а уколико се започиње комбинацијом, после прогресије на оксалиплатинску комбинацију следи иринотеканска у другој линији, и обрнуто. Иринотекан се може

давати као моно-терапија, али је у пуној дози (250–350 мг/м<sup>2</sup> на три недеље) његова токсичност често неприхватљива, док се оксалиплатин мора давати искључиво у комбинацији. Капецитабин је у свакој линији лечења алтернатива 5-флуороурацилу.

**Биолошка терапија** у метастатском карциному колоректума је унапредила деловање цитотоксичне хемиотерапије, али је њен домет и даље ограничен. Две су групе лекова данас у широкој клиничкој пракси: бевацизумаб, моноклонско антитело на рецептор васкуларног ендотелног фактора раста (ВЕГФ), и цетуксимаб и панитумумаб, моноклонска антитела на лиганд рецептора за епидермални фактор раста (ЕГФР).

Бевацизумаб је прво показао ефикасност када је додат режиму иринотекан-болусни 5ФУ (ИФЛ), и то додатну корист у преживљавању, као и преживљавању без знакова прогресије (10,0 према 6,2 месеца). Проблем са тумачењем резултата је настао убрзо јер ИФЛ већ у то време није рутински примењиван, али је бевацизумаб онда инкорпориран у друге, актуелне режиме, као што су ФОЛФОХ или ФОЛФИРИ.

Цетуксимаб и панитумумаб су прво одобрени од ФДА за лечење рефрактарног метастатског колоректалног карцинома, јер је то била популација пацијената на којој је испитивана њихова активност. У добро дизајнираним студијама, ова антитела су испитивана против најбоље супортивне терапије: панитумумаб је постигао умерен напредак у ПФС (8,0 према 7,3 месеца), док је цетуксимаб поправио и преживљавање, са ХР=0,86. Рано је примећено да само неки пацијенти имају корист од ове терапије., независно од имунохистохемијски одређене ЕГФР позитивности. Испитивања су настављена, *CRYSTAL* студијом, где је цетуксимаб додат ФОЛФИРИ хемиотерапији у првој линији, и добијено је поправљање и ПФС и ОС за један месец.

Последњих година је бачено ново светло на КРАС сигнални пут, посебно када се у терапији користе ЕГФР инхибитори, и показано је да је мутација у КРАС, нисходној тирозин-кинази унутар ЕГФР сигналног пута, кључна одредница пацијентовог одговора. Активност ЕГФР инхибитора, панитумумаба и цетуксимаба резервисана је само за немутираних, КРАС *wild-type (wt)* туморе, којих је око 60% у популацији оболелих од колоректалног карцинома. Постојање мутираних тумора, а ради се о мутацијама на кодонима 12 и 13, не само да не доноси корист, већ преживљавање код ових пацијената може бити и краће, применом ЕГФР инхибитора, уз цитотоксичну хемиотерапију.

Када је начињена метаанализа резултата ОПУС И *CRYSTAL* студија, опстали су првобитни налази *CRYSTAL* студије: код *wt* тумора редукован је за 34% ризик од прогресије (ХР=0,66) додатком цетуксимаба ФОЛФИРИ хемиотерапији, а од смрти за око 20% (ХР=0,81). Супротно овом закључку, у ЦОИН студији није било користи од додавања цетуксимаба цитотоксичној хемиотерапији (ХЕЛОХ или мФОЛФОХ6), већ је само повећана токсичност. Овакви налази говоре и о важности избора хемиотерапије која ће бити ординирана уз цетуксимаб, код пацијената са *wild type* туморима.

Сви ови напори, учињени последњих година, довели су до јасне промене клиничке праксе у многим срединама: данас је КРАС мутационо тестирање редован поступак, код свих пацијената са метастатским колоректалним карциномом. Терапијски поступак зависи и од налаза тестирања овог предиктивног молекуларног маркера. Сложеност и међузависност нисходних сигналних путева у малигној ћелији колоректалног карцинома указују и на значај БРАФ мутација. На основу данашњих сазнања може се закључити да БРАФ мутациони статус има снажан прогностички значај у раним линијама лечења, али не и предиктивни за примену ЕГФР инхибитора.

Постулат да сви пацијенти треба да приме све активне лекове током своје метастатске болести, неки истраживачи су испитивали примењујући сва три цитотоксична агенса одједном, или дајући дуалну инхибицију биолошком терапијом. Може се начелно рећи да су ови резултати разочаравајући, односно да није нађен пут који добро циља на биологију ових тумора.

ЕГФР инхибитори су, дакле, активни у првој линији, али и код рефрактарних пацијената. Бевацизумаб је активан у првој, али и у другој линији. Занимљиво је да је у ЕЦОГ 3200 студији добијено продужено преживљавање у другој линији, када је бевацизумаб додат ФОЛФОХ4 хемиотерапији (ОС 12,9 према 10,8 месеци). Контрoверзно је питање наставка бевацизумаба после прогресије болести: у *BRITE* регистру, примарно креираном да се испита токсичност бевацизумаба у клиничкој пракси, 642 пацијента примила су овај лек у другој линији и после тога. Та група је имала знатно дуже преживљавање, 31,8 месеци, у поређењу са онима који га нису добијали после прогресије, 19,9 месеци. Настављање бевацизумаба после прогресије, и корист у преживљавању после тога је провокативан резултат, али се мора нагласити да ово није била рандомизована студија, дизајнирана да прати континуирано давање бевацизумаба, па резултати не могу бити екстраполирани.

Опрез при давању биолошких лекова потиче од њихових класних токсичности. При давању бевацизумаба треба обратити пажњу на хипертензију, протеинурију, артеријску тромбозу, крварења из слузница, гастроинтестиналне перфорације и отежано зарастање рана. Пацијенти старији од 65 година са анамнезом артеријског тромботичког догађаја су у знатно већем ризику од артеријске тромбозе у току лечења бевацизумабом. Анти-ЕГФР антитела у највећег броја пацијената индукују акнеиформни раш. Поред раша, може се, ређе, јавити хипомагнезијемиа. Цетуксимаб је химеричко антитело које даје само нешто више алергијских реакција од хуманог моноклонског антитела панитумумаба.

Највећи број пацијената у метастатском стадијуму колоректалног карцинома нема могућност хируршке ресекције, због мултиплих метастаза, па је прогресија болести неизбежна. Већ је речено да примена свих лекова, са терапијама одржавања и поновним увођењем активних режима, као и применом биолошких агенаса, постиже добре резултате, доводећи данас до просечног преживљавања од око две године код ових пацијената. То је двоструко дуже преживљавање него пре само десет година, када је био доступан само 5ФУ, и представља један од већих успеха клиничке онкологије солидних тумора уопште.

Хемиотерапија и хируршко лечење метастатске болести у јетри

Јетра је веома често место метастазирања, одмах после захваћености лимфних нодуса, у карциному колоректума, и у свим солидним туморима. Око 15–20% пацијената са метастатским карциномом колоректума има метастазе у јетри у часу дијагнозе, а до 60% пацијената развиће метастазе у јетри током своје болести. Често се ради о олигометастатској болести, са потенцијално курабилном ресекцијом и/или аблацијом метастаза у јетри. **Ресекције јетре данас имају минималне стопе морбидитета и морталитета, а могу довести до излечења или дуготрајног преживљавања. У данашњем алгоритму лечења, ове ресекције су постале стандард, али место хемиотерапије у периоперативном периоду остаје нејасно.**

Хемиотерапија са куративним приступом може, у карциному колоректума бити ординирана на један од следећа три начина: адјувантна, неоадјувантна или конверзиона. Класична адјувантна хемиотерапија припада операбилном карциному

колоректума, II и III стадијума, али се у контексту куративне ресекције јетре може говорити о адјувантној хемиотерапији, после Р<sub>0</sub> ресекције јетре. Рационала овог лечења је да се ерадицирају резидуалне микрометастазе. Неоадјувантна се односи на хемиотерапију примењену пре планиране ресекције и иначе ресектабилне болести, док је конверзиона намењена пацијентима који су иницијално нересектабилни, односно потенцијално ресектабилни, а могу се ресекovati после успешног курса хемиотерапије.

Рационала неоадјувантне хемиотерапије је да ерадицира микрометастазе које се могу појавити у опоравку после хируршког лечења, да се евалуира хемиосензитивност тумора, да се смање познате метастазе до величине која олакшава хируршко лечење, све то по аналогiji са, рецимо, локално одмаклим карциномом дојке. У студијама је показано да пацијенти са метастатским колоректалним карциномом који прогредирају на ову хемиотерапију имају много мању вероватноћу петогодишњег преживљавања него они који остваре терапијски одговор или бар стабилизацију болести. Код оних који су у адјувантном приступу примали ФОЛФОХ, ова хемиотерапија није добар избор за адјувантну и неоадјувантну терапију метастаза у јетри. На основу лоших резултата иринотекана, бевацизумаба и цетуксимаба из студија за II и III стадијум болести, ове лекове не би требало примењивати код ресектабилних метастаза у јетри.

Питање конверзије нересектабилних у ресектабилне метастазе у јетри је можда још значајније: конверзиона хемиотерапија и следствена ресекција је усвојена као стандард и без података из рандомизованих студија, јер носи као последице већу стопу излечења него што то може понудити само системска хемиотерапија. Ради се, ипак, о малим процентима: до излечења, било да га дефинишемо као пето- или десетогодишње преживљавање или као трогодишње преживљавање без прогресије, није лако стићи. У серији Адам и сар. објављеној 2009. године од 184 иницијално нересектабилна пацијента са Р<sub>0</sub> ресекцијом, само њих 24 је било ефективно излечено (били су без знакова болести и без лечења дуже од пет година); тих 16% су и били болесници боље прогнозе, са до три метастазе, од којих ниједна није била већа од 3 цм, и они који су постигли комплетан патолошки одговор. Много мање шансе за дуготрајно преживљавање имају Р<sub>0</sub> ресектовани пацијенти чије су метастазе биле бројне и велике и који нису постигли комплетну ремисију.

Са увођењем биолошке терапије, и конверзиони приступ постаје занимљивији, али резултати понављају игру малих бројева: у студији *Saltz* и сар. ФОЛФОХ/ХЕЛОХ грана има 6,0% покушаја куративних ресекција, док са додатком бевацизумаба ових ресекција 8,4%; у *CRYSTAL* студији ФОЛФИРИ је омогућио 1,7% ресекција јетре, а са додатком цетуксимаба 4,8%; у ОПУС студији, само за *wt* туморе, ФОЛФОХ 3% ресекција, а са цетуксимабом 12%, али све то на малом броју пацијената.

Увођење периперативне хемиотерапије продубило је и сазнања о нежељеним дејству ових терапија на јетру, и на тај начин, повећању хируршких компликација. Стеатоза удружена са иринотеканом категорисана је као неалкохолни стеатохепатитис (НАСХ), и последица је акумулације липида у јетри. Ово стање може, у 10–20% пацијената довести до цирозе, од чега ће 40–60% развити инсуфицијенцију јетре. Дебљина пацијента је фактор ризика за развој НАСХ. Оксалиплатин изазива синусоидну дилатацију, перисинусоидалну фиброзу и фиброзну васкуларну оклузију. Промене изазване неоадјувантном хемиотерапијом трају 3–4 месеца, а изгледа да је хируршки ризик највећи у првих месец дана после последње дозе лека.

Најважнији аспект ресекција јетре је ангажовање мултидисциплинарног тима експерата, за одлуку којом ће се одредити оптимална терапијска стратегија за сваког пацијента.

#### **ПРЕПОРУКЕ**

За сада су клинички фактори селекције ти који највише утичу на избор хемиотерапије у првој линији: клиничка презентација болести и испољавање биологије тумора (раширеност и брзина појаве метастаза, симптоми болести, постојање молекуларних прогностичких фактора), али и фактори у вези са пацијентом (придружене болести, доб, перформанс статус) и фактори везани за лекове (доступност, предиктивни фактори). Циљ лечења се формира на основу свега реченог, а он може бити од дуготрајног преживљавања после куративне ресекције малог броја метастаза у јетри па до ублажавања симптома и извесног продужења преживљавања.

Пацијенти се, тако, могу стратификовати у четири групе: група 0 су они са јасно ресектабилним метастазама (P0) у јетри, чак и без преоперативне хемиотерапије; група 1 су пацијенти код којих је могуће постићи смањење мета у јетри индукционом (конверзивном) хемиотерапијом, а како то отвара пут ка дуготрајнијем преживљавању, треба у старту применити најактивнији режим, да би се метастазе смањиле код што већег броја пацијената; група 2 је интермедијарна, јер је циљ више палијативни него куративни, није реално постићи ресектабилност, али треба применити врло активну прву линију лечења, да би се постигла регресија метастаза у кратком времену и ублажили већ испољени симптоми болести или компликације раста тумора, да би се утицало на дуготрајност постигнутог одговора, на време до прогресије и укупно преживљавање; група 3 су пацијенти код којих максимално смањење метастаза није примарни циљ лечења јер нема знатнијих симптома, па је циљ да се одложи прогресија болести и продужи преживљавање у условима малог туморског оптерећења; зато се овде може започети лечење једним леком или добро толеришућим дублетом.

Цитотоксични лекови за прву линију су флуоропиримидини (5ФУ+ЛВ, најпре примењени као 24 или 48-часовна инфузија, на две недеље) или орални пролекови (капецитабин, УФТ, С1), иринотекан и оксалиплатин; ови лекови се најчешће примењују као дублети (ФОЛФОХ, ФОЛФИРИ), изузетно као триплет (ФОЛФОХИРИ) у биолошкој терапији моноклонским антителима бевацизумаб се увек комбинује са флуоропиримидинима, а могуће је и додати оксалиплатин или иринотекан, док се цетуксимаб или панитумумаб комбинују само са ФОЛФИРИ или ФОЛФОХ режимима.

Предлози за прву линију долазе више на основу ретроспективних анализа и мањих студија него из рандомизованих студија високог нивоа доказа. За групу 1 (потенцијално ресектабилни) и групу 2 (симптоматски) предлог је триплет, било као хемиотерапијски дублет плус моноклонско антитело или, изузетно, као хемиотерапијски триплет. У групи 1 комбинација са цетуксимабом или пертузумабом може превагнути над комбинацијом са бевацизумабом код КРАС wt тумора, јер је терапијски одговор изгледа већи (III,Б). За групу 3 долази у обзир моно флуороурацил са бевацизумабом или без њега.

Хирургију после индукционе хемиотерапије треба планирати четири недеље после хемиотерапије +/-цетуксимаб, а 5–6 недеља после терапије која садржи бевацизумаб (III,Б). Периоперативни морбидитет је више везан за дужину примене хемиотерапије него за врсту (оксалиплатин доводи до синусиодних лезија јетре, а

иринотекан до стеатохепатитиса). Половина ресекција се обави после четири месеца трајања хемиотерапије, а 80% после шест месеци индукционе хемиотерапије. У случају комплетне радиографске ремисије, лезије обично садрже виабилне ћелије, па је потребно уклонити, уколико је могуће, места свих иницијалних лезија (III,Б).

Медијана трајања прве линије је само шест месеци, јер се терапија прекида не само због прогресије болести, већ код бар половине пацијената из других разлога. То омогућава примену концепта реиндукције, поновне примене исте терапије, уколико је терапија заустављена без прогресије болести (III,А). Овом, “*stop-and-go*” концепту, алтернатива је претходно планирање интервала без терапије и дужине трајања прекида, концепт “интермитентног лечења”, јер оба ова концепта омогућавају преживљавање слично оном код давања терапије до прогресије болести. Од много фактора, пре свега подношљивоости лечења, зависи да ли ће се терапија наставити у потпуном или смањеном обиму, редукујући пре свега примену једног или више лекова.

Друга линија лечења наступа онда када је потребно променити основни хемиотерапијски режим којим је започето лечење. Неколико агенаса ипак може и треба да буде поново употребљено у другој и наредним линијама, упркос показаној резистенцији на комбинацију у првој линији. Ово се односи на 5ФУ и бевацизумаб, док се оксалиплатин и иринотекан смењују у првој и другој линији. Код КРАС *wt* тумора, уколико ЕГФР антитела нису дата у првој линији, могуће је у другој или трећој линији применити цетуксимаб са иринотеканом или без њега, панитумумаб са ФОЛФИРИ или без њега.

## Хируршко лечење метастатске болести у јетри

Велики број болесника са колоректалним карциномом (око 65%) има метастатску болест која се најчешће манифестује у јетри (у преко 40% случајева).

Метастазе колоректалног карцинома у јетри дијагностикују се или синхроно или метахроно са дијагнозом примарног тумора. Међу болесницима са метастатском болести њих 25% има метастазе ограничене на јетру.

У периоду од 1990. године до данас постигнут је велики напредак у 5-годишњем преживљавању болесника са хепатичним метастазама који су лечени ресекцијом јетре, и то од 35%, до преко 50% уз удружену примену цитотоксичне хемотерапије. Новије студије потврђују и 10-годишње преживљавање код 24–28% болесника.

## Прогностички фактори код метастаза колоректалног карцинома у јетри

У претходним годинама пронађена је веза појединих прогностичких фактора са појавом рецидива болести и са укупним преживљавањем болесника са метастазама колоректалног карцинома који су лечени ресекцијом јетре.

Прогностички значај фактора као што су стадијум примарног тумора, интервал између дијагнозе примарног и метастатског тумора, број и величина метастатских нодуса, статус хируршке маргине, присуство екстрахепатичног рецидива или метастатске болести, присуство сателитских лезија, серумски ниво туморског маркера ЦЕА, алкалне фосфатазе и албумина потврђен је у појединим студијама а наведени

прогностички фактори употребљени су за скоринг системе базиране на великим серијама оперисаних болесника са метастазама колоректалног карцинома као што су Нордлингеров, Фонгов и *Schindlerov* скоринг систем.

### Дијагностика метастаза колоректалног карцинома

Клиничка сумња на метастатску болест колоректалног карцинома мора бити потврђена *imaging* дијагностиком, мултидетектор компјутерском томографијом (МДЦТ) или магнетном резонанцом (МР). Примена позитрон емисионе томографије (ПЕТ ЦТ) је од значаја за процењивање раширености метастатске болести у комбинацији са МДЦТ-ом или МР-ом.

Будући да је процена ресектабилности у савременој хепатичној хирургији везана за функционални паренхим јетре који остаје после ресекције, преоперативна дијагностика данас у селектованим случајевима обавезно обухвата и (а) волуметријску анализу, (б) испитивање функције јетре применом динамичких тестова и (ц) виртуелну реконструкцију јетре и свих њених структура и њиховог односа са туморским променама (програм МЕВИС и други).

### Лечење болесника са ресектабилним метастазама у јетри

#### Хируршко разматрање о примени системске хемотерапије

Примена системске хемотерапије код болесника са ресектабилним метастазама у јетри предмет је дебате у последњим студијама. Мало хирурга не би прихватило став да солитарна, метахроно дијагностикована, метастаза у јетри треба да се примарно лечи ресекцијом јетре а да мултипле, билатералне, синхроне метастазе треба примарно лечити неоадјувантном хемотерапијом.

Поједини хирурзи сматрају да лечење већине а не само синхроно дијагностикованих метастаза треба почети хемотерапијом, док други сматрају да овај став треба кориговати с обзиром на: постоперативне компликације узроковане хепатотоксичним ефектима примењене хемотерапије; ретким комплетним одговором на терапију или прогресијом болести за време примене хемотерапије; често немогућношћу да се метастазе идентификују за време планиране ресекције.

Теоретска предност у примени системске хемотерапије постоји код болесника са синхроним метастазама: (1) селекција болесника: детекција болесника са окултним, екстрахепатичним, хеморезистентним метастазама код којих хируршко лечење није индиковано, (2) процена одговора: одговор на преоперативну хемотерапију одређује избор лекова за постоперативну хемотерапију, (3) ерадикација: теоретски може уништити микрометастазе и допринети комплетној ерадикацији малигне болести, (4) *down-staging*: може довести до смањивања метастаза и повећати број болесника за куративну ресекцију [6] или сачувати већи део здравог паренхима јетре, и (5) прогноза: одговор на терапију је предикција преживљавања. Новије студије нису потврдиле овај последњи став.

Хируршко лечење тј. ресекција јетре једини је куративни вид лечења ових болесника. Савремена "циљана" или "биолошка" терапија, усмерена на фактор раста васкуларног ендотела (ВЕГФ) и рецептор епидермалног фактора раста (еГФР) повезана је са значајним побољшањем преживљавања болесника са метастатским колоректалним карциномом. Због повећаног ризика од крварења и утицаја на регенеративну способност јетре, инхибитор ВЕГФ, бавацизумаб, мора се обуставити 6–8 недеља пре планиране ресекције јетре, Примена "циљане" терапије не доводи до значајне

хепатотоксичности, чак поједине студије наводе и протективни ефекат бевацизумаба код хемотерапије базиране на оксалиплатину.

### **Симултана и одложена ресекција примарног тумора и метастаза у јетри**

Болесници са синхроним ресектабилним метастазама колоректалног карцинома могу бити лечени било комбинованом ресекцијом примарног тумора и метастатске болести или одложеном ресекцијом у две одвојене операције.

Углавном се прво ресецира примарни тумор због претеће оклузије или крварења, али у селектованим случајевима код гранично ресектабилне метастатске болести у јетри и малог примарног тумора прва операција је ресекција јетре како би се избегла прогресија болести у јетри до стања нересектабилности.

Избор одговарајуће стратегије мора бити прилагођен сваком појединачном случају.

### **Лечење болесника са мултиплим билатералним метастазама**

Болесници са мултиплим билатералним метастазама су највећи показатељ великог напретка у хирургији јетре. Сада већ историјско разматрање ресектабилности метастатских тумора у јетри у односу на њихов број, величину и дистрибуцију замењено је евалуацијом функционалног паренхима јетре који остаје после ресекције (потребно је >20% здравог паренхима) уз уважавање онколошких принципа (R0 ресекција).

Три главна помака у лечењу билатералних метастаза допринела су већем броју болесника који су добили куративну ресекцију:

- (1) тренд ресекције јетре која штеди функционални паренхим (примена нових техника трансекције паренхима јетре)
- (2) примена РФ аблације удружено са ресекцијом, као и све чешће извођење ре-ресекција јетре
- (3) примена ресекције јетре у два времена.

Примена три наведена концепта укључујући ресекцију јетре у два времена код пажљиво селектованих случајева обезбеђује 3-годишње преживљавање код 35–86% болесника.

### **Рецидив болести после куративне ресекције јетре**

Појава рецидива болести после куративне ресекције проучавана је у међународној мултицентричној студији која је обухватила 1.669 болесника лечених само ресекцијом (90%), ресекцијом и аблацијом (8%), или само аблацијом (2%). У периоду од две године већина болесника је добила рецидив болести или само у јетри (43%), или само екстрахепатично (36%), или удружено (21%). Међу болесницима са интрахепатичним рецидивом, њих 40% је било кандидат за поновљену ресекцију јетре, а међу њима један мањи проценат добио је и трећу и четврту ресекцију јетре са приближно идентичним ниским морбидитетом и морталитетом. Петогодишње преживљавање после прве, друге и треће ресекције јетре је 47,1%, 32,6%, и 23,8%.

## Лечење болесника са иницијално нересектабилним метастазама у јетри

### Хемотерапија или ресекција примарног тумора код болесника са нересектабилним метастазама у јетри

Седамдесет пет процената болесника са метастазама у јетри има нересектабилну болест било због инвазије све 3 хепатичне вене, инвазије рачве портне вене/педикла, инвазије ретрохепатичног сегмента доње шупље вене, билатералне дисеминације чија ресекција не оставља довољан волумен функционалног паренхима јетре или нересектабилне екстрахепатичне болести.

У овој ситуацији постоје два плана лечења – ресекција примарног тумора и потом системска хемотерапија или примена хемотерапије после које следи ресекција колоне само уколико дође до компликација везаних за примарни тумор или значајног *down-staginga* метастатске болести у јетри до нивоа ресектабилности.

### *Down-staging* од нересектабилне до ресектабилне метастатске болести применом системске хемотерапије

Најзначајнија предност примењене системске хемотерапије код болесника са нересектабилним метастазама је *down-staging* до ресектабилне болести.

У ретроспективној студији Адама и сарадника (1.104 болесника са нересектабилним метастазама у јетри) примена системске хемотерапије омогућила је куративну ресекцију код 138 болесника (12,5%) са 5-годишњим преживљавањем од 33%. У студији *Nizza* и сарадника, куративна ресекција била је могућа код 35,7% болесника иницијално са нересектабилним метастазама у јетри.

### Нехируршка терапија

Постоје три хетерогене категорије неоперативне терапије усмерене на јетру: (а) трансартеријске терапије, (б) аблативне процедуре и (ц) радиотерапија.

Ове процедуре су резервисане за болеснике код којих ресекција није могућа било због фактора везаних за тумор било због ограничавајућих фактора везаних за болесника. Наведене процедуре се међусобно преплићу у примени као и са системском хемотерапијом, а код појединачног болесника могућа је примена више облика неоперативне терапије.

### Лечење болесника са метастазама у јетри у присуству екстрахепатичне болести

Присуство екстрахепатичне болести је дуго сматрано контраиндикацијом за хируршко лечење метастаза у јетри. Данас се ови болесници лече ресекцијом јетре и екстрахепатичне болести у строго селектованим случајевима.

Идеални болесник за ресекцију јетре и екстрахепатичне болести је млада особа без придружених болести са комплетно ресектабилном метастатском болести у јетри и појединачном екстрахепатичном метастазом уз добар одговор на претходно ординирану системску хемотерапију.

### Закључак

**Дијагностика и лечење болесника са метастазама колоректалног карцинома је комплексно и захтева мултидисциплинарни приступ и мултимодални третман. У протеклим деценијама дошло је до знатног побољшања 5-годишњег преживљавања ових болесника уз проширивање критеријума ресектабилности. Примена савремене хемотерапије такође је допринела бољем преживљавању ове хетерогене популације**

болесника. Бројни нехируршки облици лечења обезбеђују квалитетно палијативно лечење код болесника са нересектабилном метастатском болешћу.

Уважавајући препоруке европске Радне групе за лечење метастаза колоректалног карцинома, важно је нагласити следеће:

1. Мултидисциплинарни приступ и мултимодални третман обавезан је у лечењу болесника са метастазама колоректалног карцинома.
2. Кад год је то могуће, болесник треба да буде лечен хируршки, будући да је ресекција јетре једини куративни вид лечења.
3. Преоперативно је неопходно обезбедити квалитетну *imaging* дијагностику, а по потреби и волуметријску анализу те испитивање функционалног капацитета јетре.
4. Примена системске хемотерапије треба да буде у функцији повећања ресектабилности посебно код оних болесника чија је метастатска болест иницијално нересектабилна.

## Постоперативно праћење болесника лечених од колоректалног карцинома

Практично, не постоји консензус о вредности одређених дијагностичких метода у откривању рецидива болести; права конфузија тек настаје када се направи преглед препоручених комбинација метода и распореда контролних прегледа у постоперативном праћењу. Већина студија која се бавила овом проблематиком није успела да да дефинитиван одговор на питање када коју методу применити да би се открио рецидив у најранијем могућем тренутку а по прихватљивој цени. Штавише, закључак је да се већина хирурга не придржава болничких протокола или важећих водича добре клиничке праксе. Ипак, потребно је имати на уму водиче које су саставили најеминентнији стручњаци и удружења, који се баве проблемом лечења и праћења оболелих од КРК. С обзиром на то да препоруке у овој форми не могу да помогну хирургу у свакодневној пракси постоперативног праћења лечених болесника, дали смо и предлог (табела) за праћење у нашим условима, који на изванредан начин чини компромис између више и мање интензивног праћења болесника после хируршког лечења колоректалног карцинома.

Vrsta pregleda	Stadijum bolesti****		
	I	II i III	IV*
Klinički pregled (anamneza)	Na 6 meseci (1–2. god.) Na 12 meseci (3–5. god.)	Na 3 meseca (1–2. god.) Na 6 meseci (3–5. god.)	Na 3 meseca (1–3. god.) Na 6 meseci (4–5. god.)
CEA u serumu	Na 6 meseci (1–2. god.) Na 12 meseci (3–5. god.)	Na 3 meseca (1–2. god.) Na 6 meseci 3–5. god.	Na 3 meseca (1–3. god.) Na 6 meseci (4–5. god.)
Kolonoskopija†	Posle 3 god, potom svakih 5 god.	Posle 3 god, potom svakih 5 god.	Posle 3 god, potom svakih 5 god.
Rtg. pluća		Posle 1 god.‡	
Ultrasonografija abdomena	Na 12 meseci Prve 2 god.	Na 6 meseci prve 3 god. Na 12 meseci 4–5 god. ‡	
CT grudnog koša/abdomena		Na 12 meseci 1–2 god.††	Na 12 meseci 1–3 god.
CT male karlice		Na 12 meseci 1–2 god.**	Na 12 meseci 1–3 god**
† Obavezna totalna kolonoskopija pre ili do 6 meseci posle operacije ‡ Kod niskorizičnih bolesnika †† Kod visoko rizičnih bolesnika (bilo koji T N2 i T4, T3 CRM+, bilo koji N) * Bolesnici sa potencijalno kurabilnim metastazama ** Samo bolesnici sa nezračenim karcinomom rektuma **** Kontrola za sve bolesike nakon 10 godina			

## Литература

1. Chang GJ, Kaiser AM, Mills S, Rafferty JF, Buie WD; Standards Practice Task Force of the American Society of Colon and Rectal Surgeons. Practice parameters for the management of colon cancer. Dis Colon Rectum. 2012 Aug;55(8):831-43
2. Schmiegel W, Pox C, Reinacher-Schick A, Adler G, Arnold D, Fleig W, Fölsch UR, Frühmorgen P, Graeven U, Heinemann V, Hohenberger W, Holstege A, Junginger T, Kopp I, Köhlbacher T, Porschen R, Propping P, Riemann JF, Rödel C, Sauer R, Sauerbruch T, Schmitt W, Schmoll HJ, Seufferlein T, Zeitz M, Selbmann HK; Federal Committee of Physicians and Health Insurers.
3. S3 guidelines for colorectal carcinoma: results of an evidence-based consensus conference on February 6/7, 2004 and June 8/9, 2007 (for the topics IV, VI and VII).Z Gastroenterol. 2010 Jan;48(1):65-136
4. Tjandra JJ, Kilkenny JW, Buie WD, Hyman N, Simmang C, Anthony T, Orsay C, Church J, Otchy D, Cohen J, Place R, Denstman F, Rakinic J, Moore R, Whiteford M; Standards Practice Task Force; American Society of Colon and Rectal Surgeons. Practice parameters for the management of rectal cancer (revised). Dis Colon Rectum. 2005 Mar;48(3):411-23.
5. Sargent D, Sobrero A, Grothey A, et al. Evidence for cure by adjuvant therapy in colon cancer: observations based on individual patient data from 20,898 patients on 18 randomized trials. J Clin Oncol. 2009;27:872-877.
6. Bosset JF, Collette L, Calais G, et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. N Engl J Med. 2006; 355:1114-1123.

7. Grothey A, Sargent D. Overall survival of patients with advanced colorectal cancer correlates with availability of fluorouracil, irinotecan, and oxaliplatin regardless of whether doublet or single-agent therapy is used first line. *J Clin Oncol*. 2005;23:9441-9442.
8. Tournigand C, André T, Achille E, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol*. 2004;22:229-237
9. Van Cutsem E, Nordlinger B, Adamc R, et al. on behalf of European Colorectal Metastases Treatment Group. Towards a pan-European consensus on the treatment of patients with colorectal liver metastases. *Eur J Cancer* 2006;42:2212-2221.
10. Van Cutsem E, Nordlinger B, Cervantes A; ESMO Guidelines Working Group. Advanced colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for treatment. *Ann Oncol*. 2010 May;21 Suppl 5:v93-7.
11. Glimelius B, Pählman L, Cervantes A; ESMO Guidelines Working Group. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2010 May;21 Suppl 5:v82-6.
12. SJ; American Cancer Society Colorectal Cancer Advisory Group; US Multi-Society Task Force; American College of Radiology Colon Cancer Committee. Screening Labianca R, Nordlinger B, Beretta GD, Brouquet A, Cervantes A; ESMO Guidelines Working Group. Primary colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, adjuvant treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2010 May;21 Suppl 5:v70-7.
13. Harewood GC, Lieberman DA. Colonoscopy practice patterns since introduction of Medicare coverage for average-risk screening. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:72-77.
14. Rex DK, Kahi CJ, Levin B, et al. Guidelines for colonoscopy surveillance after cancer resection: a consensus update by the American Cancer Society and the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology* 2006;130:1865-1871.
15. Winawer SJ, Zauber AG, Fletcher RH, et al. Guidelines for colonoscopy surveillance after polypectomy: a consensus update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer and the American Cancer Society. *CA Cancer J Clin* 2006;56:143-159.
16. Levin B, Lieberman DA, McFarland B, Andrews KS, Brooks D, Bond J, Dash C, Giardiello FM, Glick S, Johnson D, Johnson CD, Levin TR, Pickhardt PJ, Rex DK, Smith RA, Thorson A, Winawer and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: a joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. *Gastroenterology*. 2008 May;134(5):1570-95.

17. Jankovic S., Vlajinac H., Bjegovic V., et al. The burden of disease and injury in Serbia. *Eur J Public Health* 2007; 17( 1):80-85.
18. Vlajinac H., Šipetić–Grujičić S, Janković S, et al. Burden of cancer in Serbia. *CMJ*2006; 47:134– 171.
19. Vlajinac H, MarinkovicJ, Kocev N, et al. Yearsof lifelost duetopremature death in Serbia (excluding Kosovo and Metohia). *PublicHealth* 2008; 122:277– 284.