

Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse

Ministarstvo zdravlja Republike Srbije

**NACIONALNI VODIČ
DOBRE KLINIČKE PRAKSE
ZA DIJAGNOSTIKOVANJE I LEČENJE
RAKA KOLONA I REKTUMA**

Radna grupa za izradu vodiča

Rukovodilac

Prof. dr Zoran Krivokapić, Klinika za digestivnu hirurgiju-I hirurška, Klinički centar Srbije

Sekretar

Dr sci med Miljan Čeranić, Klinika za digestivnu hirurgiju-I hirurška, Klinički centar Srbije

Članovi

Prof. dr Đorđije Šaranović, Centar za radiologiju i magnetnu rezonancu, Klinika za digestivnu hirurgiju-I hirurška, Klinički centar Srbije

Prof. dr Goran Stanojević, Klinika za opštu hirurgiju, Klinički centar Niš

Prim.dr Ilija Tripković, Opšta bolnica Valjevo

Doc. dr Milutin Bulajić, Služba za digestivnu endoskopiju, Kliničko-bolnički centar "Dr Dragiša Mišović-Dedinje", Beograd

Mr sci dr Danijel Galun, Klinika za digestivnu hirurgiju-I hirurška, Klinički centar Srbije

Dr sci med Davorin Radosavljević, Naučni saradnik, Klinika za medikalnu onkologiju, Institut za onkologiju i radiologiju Srbije

Prof. dr Milan Breberina, Klinika za operativnu onkologiju, Institut za onkologiju Vojvodine

Zahvaljujemo se kolegama koji su nam pomogli pri izradi ovog vodiča:

Prof. dr Sandra Šipetić-Grujičić, Institut za epidemiologiju, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Doc. dr Aleksandra Pavlović, Klinika za gastroenterohepatologiju KCS

Doc. dr Goran Barišić, Klinika za digestivnu hirurgiju-I hirurška, Klinički centar Srbije

Mr sci dr Miloš Popović, Klinika za digestivnu hirurgiju-I hirurška, Klinički centar Srbije

Dr Ivana Blažić, KBC Zemun

Recenzenti

1. **Prof. dr Dragoslav Stevović**, profesor hirurgije u penziji
2. **Dr Svetislav Jelić**, naučni savetnik, penzioner
3. **Doc. dr Goran Stanković**, Klinika za kardiologiju Kliničkog centra Srbije

Sadržaj

Epidemiološke karakteristike raka kolona i rektuma	5
Obolevanje i umiranje od raka kolorektuma u Srbiji.....	5
Faktori rizika za nastajanje raka kolorektuma.....	5
Nepromenjivi faktori rizika	5
Uzrast i lična anamneza za polipozu, rak kolorektuma i inflamatorna oboljenja	5
Nasledni faktori	6
Faktori rizika podložni prevenciji.....	7
Ishrana	7
Prevenција	9
Anamneza, digitorektalni pregled, rigidna rektoskopija	10
Uloga kolonoskopije u dijagnostici, skriningu i terapiji polipoidnih lezija debelog creva	11
Uloga kolonoskopije u dijagnozi, određivanju stadijuma i terapiji karcinoma debelog creva	13
RADIOLOŠKA DIJAGNOSTIKA KOLOREKTALNOG KARCINOMA.....	18
RADIOLOŠKA DIJAGNOSTIKA KARCINOMA KOLONA.....	18
Irigoskopija sa irigografijom u dvojnem kontrastu	18
CT kolonografija sa virtuelnom kolonoskopijom.....	18
MR kolonografija sa virtuelnom kolonoskopijom	19
RADIOLOŠKA DIJAGNOSTIKA KARCINOMA REKTUMA	19
Endorektalni ultrazvuk.....	19
CT male karlice.....	19
Magnetna rezonanca rektuma	19
ODREĐIVANJE TNM STADIJUMA KARCINOMA KOLONA I REKTUMA *	20
Određivanje TNM stadijuma karcinoma kolona.....	20
Određivanje TNM stadijuma karcinoma rektuma.....	20
Otkrivanje i evaluacija hepatičnih metastaza.....	21
Otkrivanje i evaluacija ekstrahepatičnih metastaza.....	21
Skrining kolorektalnog karcinoma	21
PREPORUKE ZA PREOPERATIVNU EVALUACIJU I PRAĆENJE BOLESNIKA SA KOLOREKTALNIM KARCINOMOM U TOKU I NAKON TERAPIJE *	22
Određivanje stadijuma bolesti	23
Odredjivanja stadijuma bolesti tokom hirurške intervencije.....	24
Hirurškolečenjekarcinomadebelogcreva.....	24
Profilaktička onkološka resekcija ekstraintestinalnih organa	25
Neresektibilni stadijum IV bolesti.....	25

Urgentna stanja izazvana postojanjem karcinoma kolona	26
Krvarenje.....	26
Perforacija.....	26
Opstrukcija.....	26
Lečenje lokoregionalnog recidiva	27
Tretman peritonealne karcinomatose.....	27
Lečenje karcinoma rektuma	27
Lokalna ekscizija karcinoma rektuma.....	27
Ranistadijum	28
Uznapredovalistadijum.....	28
Veomauznapredovalistadijum.....	28
Primena zračne terapije.....	29
Procena odgovora nakon preoperativne radio(hemio)terapije.....	29
Postoperativna terapija	30
Količine i doze zračne terapije	30
Lokalni recidiv	31
HEMIOTERAPIJA KARCINOMA DEBELOG CREVA I REKTUMA.....	31
ADJUVANTNA HEMIOTERAPIJA KARCINOMA KOLONA.....	31
Hirurško lečenje metastatske bolesti u jetri.....	42
Prognostički faktori kod metastaza kolorektalnog karcinoma u jetri	43
Dijagnostika metastaza kolorektalnog karcinoma	43
Lečenje bolesnika sa resektabilnim metastazama u jetri.....	43
Hirurško razmatranje o primeni sistemske hemoterapije	43
Simultana i odložena resekcija primarnog tumora i metastaza u jetri	44
Lečenje bolesnika sa multiplim bilateralnim metastazama	44
Recidiv bolesti posle kurativne resekcije jetre	44
Lečenje bolesnika sa inicijalno nereseptabilnim metastazama u jetri	45
Hemoterapija ili resekcija primarnog tumora kod bolesnika sa nereseptabilnim metastazama u jetri.....	45
Down-staging od nereseptabilne do reseptabilne metastatske bolesti primenom sistemske hemoterapije	45
Ne – hirurška terapija	45
Lečenje bolesnika sa metastazama u jetri u prisustvu ekstrahepatične bolesti	45
Postoperativno praćenje bolesnika lečenih od kolorektalnog karcinoma.....	46
Literatura	47

Epidemiološke karakteristike raka kolona i rektuma

Procenjuje se da godišnje u svetu od raka kolorektuma oboli oko 1,2 miliona ljudi (9,8% svih obolelih od malignih tumora), odnosno da se na svaka 3,5 minuta dijagnostikuje jedna novoobolela osoba sa ovim oboljenjem. Najveći broj obolih (oko 4/5) je u Aziji (225.688 žena i 283.596 muškaraca) i Evropi (203.185 žena i 229.229 muškaraca), a najmanji u Okeaniji (8.086 žena i 9.733 muškaraca) i Africi (15.822 žena i 19.049 muškaraca). U SAD 1/3 obolelih od raka kolorektuma čini rak rektuma.

U svetu, prema standardizovanim stopama incidencije (na 100.000), rak kolorektuma (17,3) je treći vodeći uzrok obolevanja i to iza raka pluća (23) i raka dojke (20,1). U razvijenim zemljama sveta stopa incidencije (na 100.000) za rak kolorektuma (30,1) je za oko tri puta veća u odnosu na nerazvijene zemlje (10,7). U Centralnoj i Istočnoj Evropi standardizovana stopa incidencije (na 100.000) za rak kolorektuma (25,5) je manja od stopa zabeleženih u Zapadnoj (33,1), Južnoj (31,1) i Severnoj Evropi (30,5). Na globalnom nivou rak kolorektuma je treći vodeći maligni tumor u muškoj, a drugi u ženskoj populaciji. Muškarci u odnosu na žene češće obolevaju od raka kolorektuma i to za 1,1-1,6 puta.

Obolevanje i umiranje od raka kolorektuma u Srbiji

U Srbiji je 2000. g. ukupno opterećenje društva rakom kolorektuma procenjeno na 3,44 DALY-ja na 1000 stanovnika. Procentualno učešće YLD u DALY-ju za rak kolorektuma je iznosilo 7%, što je u odnosu na Evropu za skoro duplo manje.

Prema podacima „*Globocan*”-a, rak kolorektuma je drugi vodeći uzrok obolevanja u ženskoj (iza raka dojke) i muškoj populaciji (iza raka pluća) Srbije. U Srbiji standardizovana stopa incidencije (na 100.000) za rak kolorektuma je 27,0 za celokupnu populaciju, a 33,5 za muškarce i 21,6 za žene. U Srbiji, kod oba pola, stope incidencije za rak kolorektuma rastu sa godinama starosti i najviše su kod muškaraca 70-74 g. i kod žena sa 75 i više godina. U našoj zemlji, kao i u nekim drugim zemljama, uočava se porast broja obolelih kod osoba mlađih od 40 godina.

U Srbiji rak kolorektuma je drugi vodeći uzrok umiranja (iza raka pluća) u muškoj, a treći (iza raka dojke i raka grlića materice) u ženskoj populaciji. Standardizovana stopa mortaliteta (100.000) za rak kolorektuma u Srbiji je 16,6 za celokupnu populaciju, a 21,1 za muškarce i 12,9 za žene. Na osnovu stopa mortaliteta Srbija pripada zemljama sa visokim mortalitetom. Kod oba pola stope mortaliteta za rak kolorektuma rastu sa godinama starosti i najviše su kod osoba sa 75 i više godina.

Faktori rizika za nastajanje raka kolorektuma

Najviše do sada ispitivani faktori rizika za nastajanje raka kolorektuma su klasifikovani na nepromenjive i promenjive (faktori podložni prevenciji).

Nepromenjivi faktori rizika

Uzrast i lična anamneza za polipozu, rak kolorektuma i inflamatorna oboljenja

Rizik od raka kolorektuma raste sa godinama starosti. Oko 91 % obolelih i 94 % umrlih od ovog malignoma je uzrasta 50 i više godina. Incidencija za rak kolorektuma je za više od 14 puta veća kod osoba sa 50 i više godina, nego kod mlađih od 50 godina.

Pozitivna lična anamneza za polipozu povećava rizik od raka kolorektuma. Svi polipi ne moraju da postanu maligni. Polipi veći od 1 cm mogu sa verovatnoćom od oko 15 % da pređu u rak za desetak godina. Osobe operisane od raka kolorektuma imaju 4 puta veći rizik od

pojave novog primarnog tumora, a rizik je još veći ako se bolest prvi put javila u mlađem uzrastu.

Ulcerozni kolitis i Kronova bolest, su dva najčešća inflamatorna oboljenja creva koja, se dovode u vezu sa rakom kolorektuma. Rizik od raka kolorektuma kod pacijenata sa ulceroznim kolitisom je 2% posle 10 godina, 8 % posle 20 godina, a 18% posle 30 godina aktivne bolesti. Osobe sa ulceroznim kolitisom imaju 2,75 puta veći rizik od raka kolorektuma nego opšta populacija. Rezultati meta studije pokazuju da osobe sa Kronovom bolešću imaju 2,5 puta veći rizik od raka kolorektuma. Rizik je različit u zavisnosti od lokalizacije zapaljenskog procesa. Osobe sa patološkim procesom na kolonu imaju 4,5 puta veći rizik od raka kolorektuma, dok rizik ne postoji kada je u pitanju inflamatorni proces na ileumu. Rizik od raka kolorektuma za osobe sa Kronovim oboljenjem i ulceroznim kolitisom je sličan, ukoliko ove bolesti podjednako dugo traju. Mnogi autori ukazuju da rizik od raka kolorektuma zavisi od dužine trajanja inflamatorne bolesti kao i od težine inflamacije.

Nasledni faktori

Procenjuje se da u oko 70% slučajeva rak kolorektuma nije nasledan, a da se u 20% nasleđuje. Osobe imaju 2–3 puta veći rizik da obole od raka kolorektuma ukoliko su njihovi prvostepeni srodnici bolovali od istog oboljenja, a za 3–6 puta je rizik veći ako je kod prvostepenog srodnika rak kolorektuma dijagnostikovao u mlađim godinama. Procenjuje se da oko 20% osoba sa rakom kolorektuma ima bliske srodnike sa ovim oboljenjem. Veći rizik za rak kolorektuma imaju i osobe sa naslednim sindromima.

Dva ključna nasledna sindroma su porodična adenomatozna polipoza (FAP) i Linč sindrom ili nasledni nepolipozni kolorektalni kancer (NN KK). Ostali sindromi koji su povezani sa većom učestalošću bolesti su Peutz-Jeghersov sindrom, Cowdenova bolest i juvenilni polipozni sindrom. Onkogeni i mutacije u supresorskim genima doprinose progresiji tumora. Mutacije na KRAS –onkogenu su česte i nalaze se čak kod 50 % osoba sa adenomima koji su veći od 1 cm i kod oko 50 % osoba sa rakom kolorektuma. U manje od 5 % slučajeva prisutne su mutacije na onkogenima N-RAS, HER-2/neu i beta-katenin. Inaktivacija tumorskog supresorskog gena doprinosi nastanku karcinoma kolorektuma. Mutacije na p53 genu prisutne su kod 60–70% osoba sa karcinomom kolorektuma, a na DCC-u u više od 10% obolelih.

Porodična adenomatozna polipoza (FAP) je autozomno dominantni adenomatozni polipozni sindrom koji je odgovoran za pojavu oko 1–2% svih kolorektalnih karcinoma. Nastaje nasledjivanjem mutiranog APC (adenomatous polyposis coli) gena koji je mapiran na dugom kraku hromozoma 5 u poziciji 5q21q14.1. Bolest se manifestuje pojavom od nekoliko stotina do nekoliko hiljada adenoma koji su uglavnom prečnika manjeg od 1 cm i koji se javljaju u svim delovima kolona. Većina osoba sa FAP razvije stotine adenoma do 16 godine života, a do 40 godine života kod 90% se otkrije kolorektalni kancer. Postoje tri varijante FAP: Gardnerov sindrom, Turcotov sindrom i sindrom umanjene FAP.

Nasledni nepolipozni kolorektalni kancer (NN KK) čini 3–5% svih kolorektalnih kancera. Polipi se ne javljaju u ranim godinama života, ali kad se pojave imaju tendenciju da brzo postanu maligni. NN KK nastaje kao rezultat mutacije bilo kojeg od 5 mismatch repair gena koji su odgovorni za nestabilnost dezoksiribonukleinske kiseline.

Faktori rizika podložni prevenciji

Ishrana

Danas incidencija za rak kolorektuma dramatično raste u Japanu, kao rezultat zapadnjačkog načina ishrane, što samo potvrđuje da je ishrana jedan od vodećih faktora rizika za nastajanje raka kolorektuma.

Masti, mleko i mlečni proizvodi

Ishrana bogata mastima ima važnu ulogu za nastanak raka kolorektuma, a posebno descedentnog i sigmoidnog kolona. Masti čine 40–50 % ukupnog kalorijskog unosa u zemljama Zapada, gde su i stope incidencije najveće, a u nerazvijenim zemljama svega 10–15 %. Masti iz hrane povećavaju sintezu holesterola i žučnih kiselina u jetri. U digestivnom traktu pod uticajem bakterija ova jedinjenja se pretvaraju u sekundarne žučne kiseline, metabolite holesterola i druge toksične materije. Žučne kiseline aktiviraju enzim, protein-kinazu C, koji je uključen u prenos ćelijskih signala i kada je aktiviran uzrokuje hiperproliferaciju ćelija. Pojedine masti su citotoksične i genotoksične, i pored toga što stimulišu proliferaciju kolonocita, mogu da utiču na metabolizam karcinogena i da indukuju nastajanje tumora kod životinja. Kod ljudi, odnos pojedinih žučnih kiselina korelira sa veličinom adenoma i raka kolorektuma. Uočeno je da omega-3 masne kiseline iz ribljeg ulja redukuju proliferaciju ćelija sluzokože debelog creva i doprinose smanjivanju incidencije raka kolorektuma. Konzumiranjem mleka i mlečnih proizvoda smanjuje se rizik od raka kolorektuma. Pretpostavlja se da kalcijum iz ovih namirnica ima protektivnu ulogu. On vezuje masne i žučne kiseline, inhibira proliferaciju kolonocita, redukuje citotoksičnost tečnog dela fecesa i sprečava nastajanje tumora kod životinja. Peroralnim unošenjem 2.200 mg kalcijuma na dan značajno se smanjuje hiperproliferacija kolonocita kod osoba sa adenomom ili rakom kolorektuma.

Meso i mesne prerađevine

U mnogim studijama je uočena povezanost između ukupne količine konzumiranog crvenog mesa i mesnih prerađevina i rizika od raka kolorektuma. Poslednja istraživanja pokazuju da na svakih 100gr/dan konzumiranog crvenog mesa i mesnih prerađevina rizik od raka kolorektuma raste za 14%, od raka kolona za 25%, a od raka rektuma za 31%. Slično je dobijeno i u meta studiji Američkog instituta za rak i Svetskog fonda za istraživanje raka. Dobijena veza može se objasniti na više načina. Postoje dokazi da se pripremanjem mesa na visokoj temperaturi stvaraju heterociklični amini koji imaju mutageni efekat. U gastrointestinalnom traktu konzumiranjem mesa dolazi i do endogene sinteze N-nitrozo jedinjenja od kojih su mnogi kancerogeni. Meso sadrži velike količine gvoždja u hemijskom obliku koje u višku doprinosi razvoju raka kolorektuma. Nitrati i nitriti, koji se dodaju mesu, kao konzervansi, mogu povećati egzogenu izloženost N-nitrozo jedinjenjima i njihovim prekursorima. Askorbinska kiselina i tokoferol inhibišu endogeno formiranje kancerogenih N-nitrozo jedinjenja. Povećan unos belančevina može dovesti do fermentacije aminokiselina u debelom crevu i oslobađanja kancerogenog amonijaka.

Voće i povrće

U brojnim studijama je uočeno da osobe sa niskim unosom voća i povrća imaju veći rizik od raka kolorektuma. Voće i povrće sadrže vitamine, minerale, vlakna i antioksidanse koji značajno smanjuju rizik od raka kolorektuma. Posebno se ukazuje na preventivnu ulogu vitamina B6, kalcijuma, folne kiseline, magnezijuma, selena i bakra.

Dijetetska vlakna

Denis P. Burkitt je 1970. godine uočio da Afrikanci iz ruralnih sredina mnogo redje obolevaju od raka kolorektuma, u odnosu na urbanu populaciju u Velikoj Britaniji, jer ishranom unose mnogo veću količinu dijetetskih vlakana. Rezultati objedinjenih 13 kohortnih studija su pokazali da je rizik od raka kolorektuma veći za 18 % unošenjem manje količine dijetetskih vlakana (<10 gr/dan u odnosu na 10–15gr/dan), ali dalja redukcija rizika sa većim konzumiranjem vlakana nije dobijena. Međutim, u većini drugih studija rizik od raka kolorektuma se ne samo smanjuje konzumiranjem 10gr/dan dijetetskih vlakana, nego redukcija rizika raste sa sve većim njihovim unošenjem. Protektivnu, ulogu, dijetetskih vlakana ogleda se u vezivanju vode, žučnih kiselina i drugih toksičnih materija, kao i u njihovom izbacivanju, čime se smanjuje koncentracija potencijalnih kancerogenih materija koje dovode do mutacija i nastanka raka debelog creva. Osim toga, ona povećavaju zapreminu stolice i ubrzavaju peristaltiku creva, što doprinosi bržem prolazu sadržaja digestivnog trakta, a to skraćuje dužinu kontakta potencijalnih kancerogenih materija sa sluznicom digestivnog trakta. Dijetetska vlakna rastvaraju kancerogene i utiču na mikrobiološku floru creva koja je sa jedne strane odgovorna za sintezu enzima i vitamina, a sa druge za razlaganje životinjskih masti i proteina. U 23 velike epidemiološke studije, sprovedene u 12 zemalja, uočena je obrnuta korelacija između količine dnevne stolice i rizika od raka kolorektuma, odnosno što je količina dnevne stolice veća utoliko je rizik od raka kolorektuma manji. Zbog toga je ishrana sa dosta vlakana, posebno mekinjama, standardno preporučuje u celom svetu kao preventivna mera za rak kolorektuma. Protektivan značaj dijetetskih vlakana može biti posledica njihovog mehaničkog delovanja, povećanog sadržaja vitamina i fitosupstanci.

Ishrana bogata prirodnim dijetetskim vlaknima je neuporedivo bolja u prevenciji raka kolorektuma u odnosu na tradicionalnu ishranu u visoko razvijenim zemljama gde su ishrani pridodata dijetetska vlakna. Sva dijetetska vlakna nemaju podjednak značaj. Ishrana bogata voćem i zeljastim povrćem doprinosi redukciji rizika od raka kolorektuma, kao i konzumiranje neleguminoznog povrća (kupusa i brokola) bar jednom sedmično. Međutim, neki autori smatraju da dijetetska vlakna iz leguminoza i integralnih cerealia značajno više doprinose smanjivanju rizika od raka kolorektuma, nego dijetetska vlakna iz voća i povrća. Dijetetska vlakna se uglavnom sastoje od složenih ugljenih hidrata (polisaharida) i dele se na osnovu rastvorljivosti u vodi na nerastvorljiva (celuloza, lignin i uglavnom hemiceluloza) i rastvorljiva (pektin, gume, smole i deo hemiceluloze) vlakna. U prevenciji raka kolorektuma poseban značaj imaju nerastvorljiva vlakna koja ne podležu procesu varenja, povećavaju količinu stolice i smanjuju vreme prolaska fekalne mase kroz kolon. Ona rastvaraju kancerogene i vezuju ih, menjaju kiselost fecesa i utiču na metabolizam žučnih kiselina, bakterijsku floru i masne kiseline sa kratkim lancima. Zahvaljujući rastvorljivim dijetetskim vlaknima sprečava se brz porast šećera u krvi, a i smanjuje se nivo holesterola u krvi. Što se tiče ugljenih hidrata, zna se da veći energetske unos pogoduje rastu i proliferaciji svih ćelija, a naročito maligno izmenjenih. Ishrana bogata škrobom i šećerom povećava rizik od kolorektalnog kancera, što podržava hipotezu o ulozi postprandijalne hiperinsulinemije u nastanku ove bolesti.

Prekomerna telesna težina ili gojaznost, dijabetes i fizička neaktivnost

U mnogim do sada izvedenim studijama uočeno je da prekomerna telesna težina i gojaznost predstavljaju faktore rizika za nastanak raka kolorektuma i to kod oba pola, ali je veza mnogo jača i konzistentnija kod muškaraca nego kod žena. Dva puta veći rizik za rak kolorektuma imaju žene čiji je obim struka veći od 99 cm, kao i muškarci sa obimom struka većim od 101 cm. Abdominalna gojaznost je faktor rizika za rak kolorektuma i bolji je prediktor rizika za

ovaj malignom nego ukupna gojaznost. Niska vrednost adiponektina kod gojaznih, naročito sa abdominalnom gojaznošću, povezana je sa insulinskom rezistencijom i rizikom od raka kolorektuma. Komponente metaboličkog sindroma predstavljaju važne prediktore rizika za nastajanje raka kolorektuma. U mnogim studijama dobijena je pozitivna veza između dijabetesa i raka kolorektuma i to za oba pola. Dijabetes melitus tip 2 i rak kolorektuma imaju slične faktore rizika, uključujući fizičku neaktivnost i gojaznost. Pozitivna veza između dijabetesa i raka kolorektuma je utvrđena i posle uzimanja u obzir fizičke aktivnosti, indeksa telesne mase i obima struka. Veza je mnogo jača za muškarce nego za žene. Fizička aktivnost smanjuje rizik od raka kolorektuma za 50 % kod oba pola. Preporučuje se umerena fizička aktivnost u trajanju od 30 ili više minuta i to 5 ili više dana nedeljno. Fizička aktivnost doprinosi redukciji telesne mase i smanjenju insulinske rezistencije.

Alkohol i pušenje

Umereno konzumiranje alkohola (30 grama ili oko 2 pića dnevno) povećava rizik od raka kolorektuma. Osobe koje konzumiraju 2–4 alkoholna pića dnevno imaju za 23 % veći rizik od ovog malignoma nego one koje piju manje od 1 pića dnevno. U novijim studijama ističe se da je kod muškaraca u Japanu veća povezanost konzumiranja alkohola i pojave kancera distalnog kolona i rektuma, nego proksimalnog kolona. Alkohol remeti sintezu DNK, dovodi do stvaranja oksidativnih radikala, inhibiše reparativne enzime (sva ova dejstva ostvaruje preko međuprodukta acetaldehida), a remeti i ekskreciju i recirkulaciju žučnih kiselina, kao i nivoa estrogena. U alkoholnim pićima mogu da budu i drugi kancerogeni agensi: krotonaldehid, nitrozamini i policiklični aromatični ugljovodonici. Nema dovoljno dokaza o pušenju kao faktoru rizika za rak kolorektuma. Studije pokazuju da je veza između pušenja i raka rektuma mnogo jača nego sa rakom kolona. Moguće je da u ranijim studijama nije dobijena veza između pušenja i raka kolorektuma zbog dugog latentnog perioda koji je najmanje 30–40 godina između izloženosti pušenju i dijagnostikovanja raka kolorektuma i/ili što je bio ispitivan uticaj pušenja na rak kolorektuma, a ne na njegove podtipove.

Aspirin i hormonska supstituciona terapija

Uočeno je da aspirin i drugi nesteroidni lekovi imaju antikancerogeno dejstvo i da smanjuje rizik od raka kolona i rektuma zbog svog antiinflamatornog dejstva. Oni imaju i antioksidativni efekat, jer eliminišu slobodne radikale koji nastaju prilikom metaboličkih procesa. Žene koje koriste hormone u menopauzi imaju manji rizik od raka kolorektuma u odnosu na one koje ih ne uzimaju. Međutim, u cilju prevencije raka kolorektuma ne mogu se preporučiti ovi lekovi, jer su potrebna dalja opsežna ispitivanja njihovih neželjenih efekata.

Prevenција

Prevenција je usmerena na redukciju broja obolelih od raka kolorektuma, na poboljšanje kvaliteta života obolelih i smanjivanje troškova lečenja. Primarna prevenција podrazumeva mere i postupke koji se sprovode pre pojave raka sa ciljem da ne dođe do njegovog nastanka. Eliminisanjem ili smanjivanjem stepena izloženosti čoveka faktorima rizika (neadekvatna ishrana, prekomerna telesna težina i gojaznost, sedentarni način života, pušenje, prekomerno konzumiranje alkohola i dr.) za rak kolorektuma doprineće smanjivanju incidencije ovog malignoma. Sekundarna prevenција podrazumeva otkrivanje bolesti u ranom stadijumu, što će uticati na uspešnost lečenja. Skrining predstavlja značajnu komponentu sekundarne prevencije. Metode koje se mogu koristiti za skrining raka kolorektuma su digitalni rektalni pregled, testovi za otkrivanje okultne krvi u fecesu, rigidna sigmoidoskopija, irigografija sa dvostrukim kontrastom, fleksibilna sigmoidoskopija i kolonoskopija. Rana

dijagnoza i rano započinjanje lečenja imaju veliki uticaj na prognozu bolesti. U našoj zemlji je neophodna brza akcija otkrivanja raka kolorektuma u ranoj fazi, praćena efikasnom terapijom u cilju redukcije mortaliteta od ovog malignog tumora.

Anamneza, digitorektalni pregled, rigidna rektoskopija

Značaj dobro uzete **anamneze** od pacijenta se nikada ne može dovoljno naglasiti! Simptomi koji imaju pacijenti sa kolorektalnim karcinomom su krv u stolici, , promene u načinu pražnjenja, suženje kalibra stolice (karakteristično za karcinome rektosigmoidnog dela kolona) bolovi u trbuhu i grčevi (levi kolon) anoreksiju, gubitak težine, mučninu, zamaranje i anemiju (desni kolon). Bolovi u maloj karlici i tenezmi kod pacijenata sa karcinomom rektuma mogu ukazivati na uznapredovalost bolesti uz zahvaćenost pelvičnih nerava. Bolove u desnom gornjem kvadrantu abdomena, groznicu, preznojavanje, hepatomegaliju, ascites, pleuralne izlive ili supraklavikularnu limfadenopatiju nalazimo kod pacijenata koji imaju metastatsku bolest. Metastaze u centralnom nervnom sistemu kao i u kostima se nalaze na autopsijama u manje od 10% slučajeva a veoma retko u odsustvu meta promena u jetri i plućima.

Digitorektalni pregled, odnosno rektalni tuše jeste obavezan pregled kada se dobiju gore navedeni anamnestički podaci. Ovo je krajnje jednostavan pregled, od opreme su potrebni jedino plastične, nesterilne rukavice i vazelin i malo dobre volje i iskustva lekara. Pregled se može vršiti u koleno – lakatnom položaju pacijenta ili u bočnom položaju sa visoko, ka grudnom košu podignutim kolenima, koji je pacijentu ugodniji i lekaru pogodniji za obaljanje pregleda. Na ovaj način se mogu prepoznati tumori čija se donja ivica nalazi na cca 7 – 8 cm od anokutane linije, odnosno oko 50% karcinoma rektuma!

Rigidna rektosigmoidoskopija se obično izvodi odmah posle rektalnog tušea. Ovim pregledom se omogućava preciznije određivanje lokalizacije tumora, rastojanje od analnog otvora, fiksiranost za okolne strukture. Ova vrsta pregleda (uz rektalni tuše) je od suštinskog značaja za adekvatno preoperativno planiranje.

U praksi se ponekad događa, da se rektoskopijom i biopsijom dobija PH nalaz adenoma sa displazijom različitog stepena, od I do III. Ovde značaj digitorektalnog pregleda dolazi do izražaja, odnosno, ako se napipa tumor klinički suspektan na malignitet, a PH nalaz to ne potvrđuje, ne treba se zavaravati i ići linijom manjeg otpora, već raditi ponovno izdašniju biopsiju, odnosno situaciju dijagnostički potpuno raščistiti. Ova situacija ima i veliki sudskomedicinski značaj ne samo zbog eventualnog propuštanja blagovremenog postavljanja dijagnoze, već i iz razloga što se ponekad ulazi u mutilantnu operaciju amputacije rektuma sa kreiranjem trajne, doživotne kolostome, a da se ne radi o karcinomu rektuma. Danas postoje odgovarajuće hirurške tehnike, kojima se benigni polipi, tubularni i vilozni adenomi, makar bili i većeg promera, pa čak i manji maligni tumori, mogu bezbedno odstraniti transanalnim putem i bez oštećenja sfinkternog mehanizma, dok bi radikalne operacije, tipa amputacije rektuma, bili rezervisani samo za veće karcinome.

Digitorektalni pregled, dakle, predstavlja važan i nezaobilazni sastavni deo dijagnostičke palete pregleda, stručna je greška ne izvršiti ga kod sumnje na karcinom rektuma.

Bez obzira da li se rektalnim tušecom tumor napipao ili ne, kod gore navedenih anamnestičkih tegoba neophodno je uraditi i kolonoskopiju. Ako je tumor rektalnim tušecom napipan, kolonoskopija se radi da bi se uzela biopsija tumora za PH verifikaciju, ali i da se pregleda celo debelo crevo jer je moguće postojanje sinhronih karcinoma i/ili polipa, koji se javljaju u preko 5% slučajeva.

Dakle, obavezno je izvršiti, kod sumnje na karcinoma rektuma, sledeće aktivnosti:

- Anamneza

- Rektalni tuše
- Rigidna rektosigmoidoskopija
- Kolonoskopija sa biopsijom i PH verifikacijom tumora. Tumori do 15 cm od anokutane ivice se definišu kao tumori rektuma, oni iznad su tumori kolona.

Uloga kolonoskopije u dijagnostici, skriningu i terapiji polipoidnih lezija debelog creva

Kolonoskopija je danas jedna od najzastupljenijih medicinskih dijagnostičkih procedura u svetu. Samo u SAD godišnje se uradi preko 14 miliona kolonoskopija. Kolonoskopija omogućava direktnu vizualizaciju mukoze celog debelog creva od orificijuma apendiksa do donje dentalne linije i istovremeno uzimanje biopsija, kao i definitivnu terapiju u vidu polipektomije u slučaju prekanceroznih lezija (polipa) ili čak karcinoma debelog creva u najranijem stadijumu.

Moderni kolonoskopi su u stanju da detaljno ispituju površinu celog kolona uključujući i terminalni ileum. Pacijenti obično sprovode tečnu dijetu jedan ili više dana pre pregleda i uzimaju peroralne preparate za lavažu kolona koji pospešuju peristaltiku do postizanja idealne pripremljenosti. Adekvatna priprema kolona predstavlja jedan od najvažnijih elemenata koji utiču na pouzdanost i učinkovitost endoskopskog skrininga. Uobičajeno je da pacijent dobije blagu analgesedaciju ili kratkotrajnu intravensku anesteziju pre procedure, iako to nije obavezno za pacijente koji dobro tolerišu ovaj pregled.

Efikasnost kolonoskopije. Ne postoje dokazi dobijeni iz prospektivnih randomiziranih kontrolisanih studija o tome da kolonoskopski skrining dovodi do smanjenja incidencije ili mortaliteta od kolorektalnog karcinoma. Međutim postoje naučni dokazi da kolonoskopija i polipektomija u kombinaciji sa drugim pozitivnim skrining testovima dovode do smanjenja incidencije kolorektalnog karcinoma. U jednoj od najvećih randomizovanih kontrolisanih studija (RKS) sprovedenoj u SAD uočeno je smanjenje incidencije karcinoma debelog creva za 20% u populaciji koja je prvo bila podvrgnuta FOBT-u pa potom, u slučaju pozitivnog nalaza, kolonoskopiji i polipektomijama. U drugoj RKS poređena je grupa pacijenata podvrgnutih sigmoidoskopiji sa onima bez endoskopije, pri čemu su pacijenti sa nalazom bar jednog polipa na sigmoidoskopiji poslani na kolonoskopiju sa polipektomijom. Primećena je 80% manja incidenca KRK -a u grupi onih koji su imali endoskopske procedure.

Studije slučajeva i kontrola koje se odnose na sigmoidoskopije sa polipektomijama, zbog podudarnosti karakteristika oba pregleda u distalnom kolonu, takođe govore u prilog kolonoskopije kao metode izbora zbog. U jednoj takovj studiji kolonoskopija kod simptomatskih pacijenata je bila udružena sa smanjenjem mortaliteta od KRK -a od 50%.

Procena incidencije KRK -a u grupi pacijenata sa adenomima posle sprovedene kolonoskopije i polipektomije je još jedan oblik dokaza koji se često citira u podržavanju kolonoskopije kao metode skrininga. U američkoj nacionalnoj studiji polipa incidencija KRK -a posle kolonoskopije sa polipektomijama je snižena za 76-90%. Slična italijanska studija koja uključuje uklanjanje najmanje jednog adenoma većeg od 5mm, prikazuje samnjenje incidence KRK -a za 80% u odnosu na referentu populaciju.

Sve iznete naučne činjenice podržavaju zaključak da je kolonoskopija sa polipektomijama u velikoj meri smanjuje incidenciju KRK -a, a samim tim i mortalitet. Veličina protektivnog efekta kolonoskopije nije u potpunosti utvrđena. Ona nije apsolutno pouzdana metoda, niti su do kraja poznati razlozi eventualnog neuspeha u detekciji prisutnih promena. U jednoj

studiji koja je obuhvatila 35 000 simptomatskih pacijenata u Kanadi, koji su već imali negativne kolonoskopije, sprovedeno je praćenje u trajanju od 10 godina. U svakoj od prvih 5 godina praćenja primećeno je smanjenje incidencije KRK -a u ispitivanoj grupi koje je bilo manje od 50%, što govori u prilog da kolonoskopija kao inicijalna metoda nije savršena.

Kolonoskopija: korisnost, ograničenja i rizici. Glavna korist od kolonoskopije je mogućnost kompletnog pregleda kolona i rektuma u jednom aktu, mogućnost detekcije polipa i karcinoma kao i njihovog uklanjanja i biopsiranja. Svi drugi oblici skrininga u slučaju pozitivnog nalaza zahtevaju kolonoskopiju kao narednu proceduru.

Anketiranja pacijenata ukazuju da oni koji su zainteresovani za invazivnu proceduru radije biraju kolonoskopiju kao metodu izbora. Kao potencijalna prednost kolonoskopije navodi se i mogućnost pregleda u analgosedaciji. Pacijenti podvrgnuti sigmoidoskopiji bez analgosedacije su se u duplo većem broju slučajeva izjašnjavali da ne bi želeli da ponove dati pregled u odnosu na one koji su bili podvrgnuti kolonoskopiji u analgosedaciji.

Kolonoskopija ima nekoliko ograničenja: zahteva jedan ili više dana za pripremu, obično ceo jedan dan rezervisan za sam pregled kao i potrebu za pratiocem i obezbeđenim transportom u slučaju pregleda u analgosedaciji. Procedura je invazivna, a ankete pokazuju su ispitanici više zainteresovani za druge, neinvazivne metode skrininga KRK -a. Efikasno izvođenje procedure zavisi od adekvatne pripreme kolona koja se često doživljava kao najneprijatnija aktivnost u vezi sa pregledom. Još jedno važno ograničenje odnosi se na to da je kolonoskopija pregled koji u mnogome zavisi od stručnosti i veštine samog endoskopiste. Pacijenti obično nisu dovoljno upoznati sa nivoom obučenosti lekara koji izvodi pregled. Sa druge strane ne postoje ni precizno definisani programi licenciranja stručnjaka koji ove preglede obavljaju. Zdravstveni sistemi uglavnom favorizuju broj izvršenih procedura u odnosu na njihov kvalitet. Ponekad polipektomije nisu efikasne u eradikaciji polipa što se smatra glavnim uzrokom pojave do 25% intervalnih karcinoma tj. karcinoma otkrivenih između dve kolonoskopije. Konačno, kolonoskopije ne predstavljaju nepogrešivi "zlatni standard". Kontrolisane studije govore da je procenat nedetektovanih velikih adenoma (većih od 10mm) između 6 i 12% dok je procenat nedetektovanih karcinoma oko 5%.

Kolonoskopija može biti praćena značajnim komplikacijama. Najozbiljnija od njih je krvarenje posle polipektomije. Rizik od pojave krvarenja posle polipektomije raste sa veličinom i proksimalnijom lokalizacijom samog polipa. Međutim najveći broj krvarenja posle polipektomija udružen je sa malim polipima, iz prostog razloga što su mali polipi daleko brojniji. Druga značajna komplikacija kolonoskopije je perforacija. Rizik od perforacije raste sa starosnom dobi pacijenta i udružen je sa prisustvom divertikularne bolesti. Nedavno je procenjeno da perforacija nastane kod jednog od 500 simptomatskih pacijenata kao i kod 1 od 1000 pacijenata uključenih u skrining program. Sem navedenih mogu se javiti i kardiopulmonalne komplikacije kao što su srčane aritmije, hipotenzija i hiposaturacija kiseonikom. Kardiopulmonalne komplikacije predstavljaju polovinu svih neželjenih događaja i obično su povezane sa sedacijom. Uprkos tome, one retko dovode do hospitalizacije. Zbog nesumnjivog benefita koji kolonoskopije nose sa sobom, usled mogućnosti otkrivanja adenoma i karcinoma, komplikacije povezane sa kolonoskopijom predstavljaju značajan izazov savremenog zdravstvenog sistema.

Osiguranje kvaliteta. U nedavnim publikacijama naznačeni su kriterijumi za adekvatno obavljanje pregleda kao i važni indikatori kvaliteta. Za kolonoskopiju visokog kvaliteta potreban je iskusan i obučen endoskopista, adekvatna dokumentacije procene rizika, izvođenje kompletnog pregleda do dna cekuma sa vizuelizacijom mukoze i odgovarajućom pripremom creva, sposobnost detekcije i bezbednog uklanjanja polipa, adekvatno

dokumentovanje viđenih polipoidnih lezija i primenjenih tehnika uklanjanja, pravovremeno i adekvatno zbrinjavanje komplikacija, praćenje patohistoloških nalaza i davanje preporuke o kontrolnom pregledu u skladu sa usvojenim vodičima.

Kolonoskopija-ostala pitanja. Kolonoskopiju danas izvode u najvećem broju gastroenterolozi, a u manjem procentu hirurzi, kako kolorektalni tako i opšti. Broj kolonoskopija je u stalnom porastu, broj urađenih fleksibilnih sigmoidoskopija i irigografija se smanjuje, dok je broj FOBT-ja stabilan uz blago smanjenje prisutno u ženskoj populaciji. Kolonoskopije se danas osim u kliničkim i kliničko-bolničkim centrima obavljaju i u opštim bolnicama u Srbiji. Eventualni problem u sprovođenju skrining programa kolorektalnog karcinoma u budućnosti može predstavljati povećanje broja kontrolnih kolonoskopija zbog praćenja pacijenata podvrgnutih polipektomijama. Rizik od značajnog rasta malih lezija u kratkom vremenskom periodu je vrlo nizak i u tom smislu su se pojavile nove preporuke za kontrolu i praćenje pacijenata sa dužim intervalima između kontrola.

Zaključci i završne preporuke:

Postoje relevantni i validni dokazi koji podržavaju kolonoskopiju kao metodu izbora u skrining programu (1B). U ovom trenutku ne postoje dokazi proistekli iz dugoročnog praćenja koji se odnose na odgovarajući vremenski interval između dve negativne kolonoskopije. Smatra se da je kolonoskopija na svakih 10 godina prihvatljiva opcija za skrining u populaciji sa prosečnim rizikom počevši od pedesete godine (1C). Pacijenti moraju biti obavješteni o ograničenjima kolonoskopije kao metode uključujući i činjenicu da pojedine lezije u smislu karcinoma ili adenoma mogu ostati neprepoznate kao i o riziku od komplikacija u smislu perforacije, hemoragije, posledične hospitalizacije i ozbiljnijih problema koji, mada izuzetno retko, mogu nastati (1B). Pročišćenost celokupnog creva je neophodna kako bi se pregled obavljao u adekvatnim uslovima (1B). Analgesodacija dovodi do boljeg podnošenja pregleda od strane pacijenta ali u tim slučajevima je potrebno da sa pacijentom dođe i pratilac zbog sigurnog odlaska kući nakon pregleda (1B).

Uloga kolonoskopije u dijagnozi, određivanju stadijuma i terapiji karcinoma debelog creva

U poslednjoj dekadi uloga kolonoskopije u ranoj detekciji i skriningu kolorektalnog karcinoma je sve zapaženija. Međutim, u slučaju otkrivanja kolorektalnog karcinoma, kolonoskopija ima dalji značaj u detaljnoj dijagnostici, stejdžingu i, konačno, terapiji. Ovaj vodič dobre kliničke prakse predstavlja upravo sintezu preporuka o ulozi donje endoskopije u dijagnostici i terapiji KRK .

Dijagnoza i lokalizacija tumora. Tokom kolonoskopije potrebno je učiniti sve da bi se otkriveni polipi, tumorske mase ili strikture detaljno makroskopski opisali i biopsirali. Histopatološke potvrde karcinoma uvek treba da daju neophodne informacije, kako lekaru, tako i pacijentu, da bi se napravila dalja strategija lečenja. Uopšteno govoreći, svaka polipoidna lezija otkrivena tokom kolonoskopije treba biti uklonjena u istom aktu. Promene u debelom crevu koje nisu pogodne za polipektomije treba biopsirati. Uzorke mukoze sa lezija široke baze treba uzimati kako sa različitih krajeva tako po mogućstvu i iz centra. Uzimanje citoloških uzoraka četkicom može dati dodatni značaj biopsijama forcepsom u slučaju stenozantnih lezija, koje ne mogu biti pasirane instrumentom.

Postoji malo dobro dizajniranih, prospektivnih studija koje govore o optimalnom broju biopsija koje je neophodno uzeti za dijagnozu KRK . U jednoj prospektivnoj studiji, uzimanje 4 biopsije potvrđivalo je dijagnozu KRK u 68% slučajeva, dok je 6 biopsija pojačavalo dijagnostički značaj u 78% slučajeva. Ne postoje dokazi da li uzimanje više od 6 biopsija povećava tačnost dijagnoze. U slučajevima kada se kod visokosuspektnih lezija ne dobije

odgovarajući histopatološki odgovor, može se potražiti mišljenje drugog eksperta histopatologa, ili se predlaže ponavljanje endoskopskih biopsija. Hirurška eksploracija i dijagnostika ima smisla samo u krajnjem slučaju, ukoliko endoskopsko biopiranje ne da apsolutno nikakav odgovor.

Endoskopska mukozna resekcija (EMR) može biti selektivno korišćena za uklanjanje lezija koje su potencijalno maligne ili sa znacima visokog stepena displazije epitela (HGD). EMR se razlikuje od standardne polipektomije omčom u korišćenju rastvora za podizanje mukoze, koji se injicira u submukozni prostor. To omogućava sečenje kroz srednji ili dublji deo submukoze. Nemogućost podizanja mukoze može ukazivati na pojavu karcinoma koji zahvata submukozu, što predstavlja kontraindikaciju za mukozektomiju. Upotreba hromoendoskopije sa ili bez endoskopa visoke rezolucije ili visokog uveličanja može pomoći boljoj karakterizaciji i definisanju margina lezija kolona pre EMR. Takođe upotreba ovih sredstava može čak predvideti ishod histopatologije, na osnovu topografije lezije i „rasporeda jama“ mukoze (pit pattern). Endoskopski ultrazvuk (EUS) takođe može pomoći boljoj evaluaciji pre EMR, definišući dubinu invazije i prisustva lokalnih limfnih žlezda koje su suspektne na malignitet. U jednoj studiji pouzdanost EUS u determinisanju intramukoznih neoplazmi kolona procenjena je na 77%.

Pored značaja u tačnosti dijagnostike KRK, kolonoskopija takođe može biti značajna i u obeležavanju malih lezija kolona, u smislu pripreme za hiruršku intervenciju. Preoperativno endoskopsko markiranje je naročito značajno u slučaju lezija koje tokom hirurške intervencije ne mogu biti lako uočene ili nisu palpabilne. Tehnike markiranja podrazumevaju plasiranje metalnog klipa ili tetoviranje.

Određivanje stadijuma KRK. Stejdžing KRK obavlja se prema TNM sistemu. Preoperativni stejdžing rektalnog karcinoma je neophodan pre hirurške intervencije. Još od 1990. godine preporučuje se adjuvantna hemio-radio terapija za pacijente sa uznapredovalim lokoregionalnim rektanim karcinomom. Uznapredovali lokoregionalni karcinomi su oni koji zahvataju perirektalno masno tkivo (stadijum T3N0 ili T4N0) i/ili mezorektalne ili pelvične limfne žlezde (stadijum Tx N1 ili Tx N2). Nekoliko velikih studija je pokazalo značajno smanjenje recidiva bolesti nakon preoperativnog zračenja kod pacijenata sa uznapredovalim lokoregionalnim rektalnim karcinomom]. Mali broj studija takođe govori i o višoj stopi preživljavanja kod ovakvih pacijenata sa preoperativnim zračenjem. Precizan stejdžing rektalnih tumora je od ključnog značaja za izbor hirurške intervencije. Superficialni, mali invazivni karcinomi (stadijum T1 N0 ili eventualno T2 N0) mogu biti resekovani i transanalnim putem. Invazivniji karcinomi zahtevaju prednju nisku resekciju ili abdominoperinealnu resekciju, u zavisnosti od lokalizacije tumora u rektumu.

Pouzdanost EUS u T stejdžingu varira od 80 do 95%. EUS je preciznija metoda u odnosu na CT u određivanju T stadijuma kod karcinoma rektuma. S druge strane, veoma precizna metoda u određivanju T stadijuma je i magnetna rezonanca (MR), istog nivoa pouzdanosti kao i EUS, kod karcinoma rektuma, osim u slučajevima T1-T2, gde je EUS i dalje najpouzdanija metoda. Kombinacija EUS-CT predstavlja najbolju kombinaciju metoda u smislu efikasnosti i troškova u strategiji dijagnostike rektalnog karcinoma.

Pouzdanost metode EUS u određivanju zahvaćenosti limfnih žlezda varira od 70-75%. Senzitivnost EUS u identifikaciji metastatskih limfnih žlezda smanjuje se ukoliko su one manje od 5mm u dijametru. EUS navođena aspiracija iglom perirektalnih limfnih žlezda može biti od koristi i u diferencijaciji T1 ili T2 stadijuma bolesti, što ima potencijalni značaj u daljoj terapiji (preoperativna hemio-radio terapija).

Maligna suženja lumena rektuma kroz koje se ne može plasirati instrument su veoma komplikovana za dijagnostiku EUS-om. U tom slučaju poželjno je korišćenje mini sondi koje se mogu plasirati kroz endoskopski radni kanal ili rigidnih rektalnih EUS sondi. Nemogućnost kompletne evaluacije kancerozne lezije EUS-om dovodi do opasnosti potcenjivanja stadijuma bolesti. Dilatacija suženja pre EUS-a se veoma retko izvodi, a o tome ne postoje ni validni naučni podaci. Kao i kod ezofagealnih karcinoma, nemogućnost prolaska instrumentom kroz suženje rektuma može biti od prediktivnog značaja za stejdžing (T3,T4 ili Tx, N1,N2). Značaj EUS-a u stejdžingu nakon preoperativne radioterapije kod uznapredovale lokoregionalne bolesti nije u potpunosti utvrđen. Međutim ova metoda može ukazivati na kvalitet odgovora na terapiju koji može promeniti hirurški pristup u određenim slučajevima. Pouzdanost EUS-a u određivanju stepena tumorske invazije značajno opada na 40-50% posle radioterapije zbog pojave inflamacije i fibroze tkiva. Nekoliko studija ukazuje da su EUS i EUS-om vođena aspiracija iglom veoma senzitivni metodi u detekciji i dijagnozi regionalnih recidiva.

Endoskopska terapija malignih suženja kolona. Maligne opstrukcije kolona se javljaju u 8-30% svih slučajeva pacijenata sa KRK -om. Endoskopska terapija malignih opstrukcija laserom ili endoprotezama nudi sigurnu i efikasnu alternativu hirurškoj intervenciji. Danas postoje dve glavne indikacije za endoskopsku terapiju malignih opstrukcija kolona: privremena dekompresija kolona kao korak pre hirurgije i palijacija inoperabilnih pacijenata. Uspešna endoskopska dekompresija akutne opstrukcije dozvoljava stabilizaciju pacijenta, utvrđivanje tačnog stadijuma bolesti i prisustva eventualnih komorbiditeta pre operacije. Kod kandidata za operativno lečenje akutnom dekompresijom se izbegava potreba za kolostomom kao i ponovljenom hirurškom intervencijom zbog repozicioniranja stome. Laserska terapija je veoma uspešna u terapiji malignih opstrukcija debelog creva u 80-90% slučajeva. Velika retrospektivna studija sprovedena u SAD je pokazala da terapija Nd:Yag laserom opstruktivnih rektosigmoidnih tumora dovodi do rešavanja opstrukcije u 85% slučajeva. Međutim, uspeh ove terapije zavisi od veličine tumora, jer veći tumori lošije odgovaraju na terapiju laserom. U takvim slučajevima neophodno je ponoviti nekoliko sesija. Najčešće komplikacije udružene sa laserskom terapijom uključuju perforaciju, krvarenje, fistule, pelvični apsces i jake bolove.

Plasiranje samoekspandirajućih metalnih proteza (SEMS) od nedavno pretstavlja najšire korišćenu metodu endoskopske dekompresije debeog creva. Uspešnost ove procedure se kreće od 70-95%. Pregledom literaturnih podataka od 1990. do 2000. godine plasiranje SEMS daje uspeha u palijaciji u 90% inoperabilnih karcinoma. Takođe upotreba SEMS u slučaju akutne opstrukcije predstavlja uspešan korak pre hirurške intervencije i značajno smanjuje stopu postoperativnih komplikacija uključujući i infekciju rana i pojavu intraabdominalnih apscesa u poređenju sa hirurškom intervencijom bez prethodnog plasiranja SEMS-a. Uprkos koristi od preoperativnog plasiranja SEMS-a kod operativnih pacijenata, ne postoji značajno poboljšanje u stopi preživljavanja nakon dugotrajnog praćenja. Najčešće komplikacije koje prate plasiranje SEMS-a su perforacije, krvarenja, urastanje tumora kroz stent ili kroz krajeve stenta i migracija stenta. Dilatacija maligne strikture nije neophodna pre plasiranja SEMS-a i udružena je sa većim rizikom od perforacije. Hemio-radioterapija nakon plasiranja SEMS-a može biti udružena sa migracijom stenta. Opstrukcija stenta dešava se zbog impakcije stolice ili urastanja tumora što zahteva posledičnu endoskopsku intervenciju. Urastanje tumora u stent rešava se najčešće plasiranjem dodatnog stenta kroz originalni stent ili laserskom terapijom. Pacijenti se savetuju u takvim slučajevima da koriste kašastu ishranu, laksative, sredstva za razmekšavanje stolice i mineralna ulja da bi prevenirali impakciju stolice u SEMS.

Endoskopska terapija malignih polipa kolona i polipa sa displazijom visokog stepena.

Invazivni karcinomi mogu se naći u otprilike 2-4% svih polipa kolona koji se uklone endoskopski. Polipektomija ili mukozektomija su kurativne u nekim formama površnih invazivnih karcinoma kolona. Maligni polip se definiše kao polip koji sadrži invazivni karcinom koji prodire kroz muskularis mukoze u submukozu. Učestalost metastaza u lokalnim limfnim čvorovima udruženih sa malignim polipima u mnogome varira u nekoliko serija slučajeva zbog histološke heterogenosti detektovanih lezija. U retrospektivnoj studiji od 353 slučaja T1 karcinoma koji su uklonjeni hirurški, metastaze u limfnim čvorovima su nađene u 13% slučajeva. Ova studija je pokazala da je učestalost metastaza u limfnim čvorovima bila značajno udružena sa dubinom invazije tumora u submukozu, i to u procentu od 2% u gornjoj, 9% u srednjoj i 30% u donjoj trećini. Postoji nekoliko histoloških faktora koji su takođe udruženi sa povišenim rizikom od metastaza u limfne žlezde i lokalnim recidivom tumora nakon endoskopske resekcije malignih polipa ograničenih na submukozu. To su: histološki slabo diferentovani tumor, vaskularna ili limfatična invazija, pozitivne margine resekcije i nekompletna endoskopska resekcija. Pedunkularni polipi sa prisutnom malignom alteracijom do nivoa submukoze i bez dokaza o nepovoljnim histološkim faktorima, imaju svega 0,3% rizika od recidiva ili metastaza u limfne žlezde nakon kompletne endoskopske resekcije, dok slični sesilni polipi pokazuju znatno viši rizik od 4,8%. Iz tog razloga ovakvi pedunkularni polipi se mogu tretirati samo endoskopski bez potrebe za kasnijom hirurškom intervencijom. U slučaju pedunkularnih polipa sa nepovoljnim histološkim faktorima hirurška intervencija je preporučljiva. Maligni sesilni polipi ograničeni na submukozu i uklonjeni endoskopski „en bloque“ i bez dokaza o nepovoljnim histološkim faktorima imaju blago povišen rizik od metastaza u limfne žlezde u odnosu na slične pedunkularne polipe. Iz tog razloga hirurška resekcija treba biti razmotrena kod ovakvih polipa iako bi endoskopska resekcija verovatno bila adekvatno rešenje samo po sebi. U slučajevima u kojim su ovakvi sesilni polipi uklonjeni „piece meal“ resekcijom takođe se preporučuje hirurška resekcija. Nalaz malignog polipa kod pacijenata sa ulceroznim kolitisom ili Kronovom bolešću podrazumeva indikaciju za totalnu kolektomiju. Endoskopska kontrola nakon otkljanjanja ovakvih malignih polipa podrazumeva kolonoskopiju u periodu od 3-6 meseci posle resekcije. Polipektomija, EMR i ESD (endoskopska submukozna disekcija) se koriste kao primarna terapija polipoidnih lezija sa visokim stepenom displazije (HGD). HGD je ranije bila poznata kao *carcinoma in situ* ili intramukozni karcinom, dok se danas definiše kao displastično-neoplastično tkivo ograničeno na mukoza bez invazije u submukozu. Endoskopska resekcija lezije sa HGD je sama po sebi dovoljna ukoliko je endoskopista sa sigurnošću uklonio kompletnu leziju. Praćenje nakon endoskopske resekcije lezija sa HGD podrazumeva ponavljanje kolonoskopije u periodu od 3 godine. U slučaju velikih sesilnih lezija, lezija uklonjenih „piece meal“ metodom ili kada endoskopista nije siguran u kompletnost resekcije, ponavlja se endoskopska procedura u periodu od 3-6 meseci. Ukoliko se pronađe rezidualno tkivo ono treba biti uklonjeno, a sledeća kolonoskopija se zakazuje u periodu od 3 do 6 meseci. Ukoliko polip ne može biti kompletno uklonjen ni nakon maksimalno 3 endoskopske procedure, preporučuje se hirurška intervencija. ESD se sve češće pojavljuje kao pouzdan metod za uklanjanje velikih polipa široke baze, kao alternativa mukozektomiji, s glavnom prednošću dobijanja jednog jedinstvenog preparata tkiva za detaljnu HP analizu, u odnosu na „piece meal“ mukozektomiju.

Zaključci i završne preporuke.:

- Kolonoskopija je osnovna procedura u dijagnostici KRK (1B).

- Višestruke biopsije se uzimaju sa svih sumnjivih promena, a polipoidne lezije se endoskopski uklanjaju (1A).
- EUS je pouzdana metoda u preoperativnom stejdžiingu rektalnog karcinoma (A).
- Maligne opstrukcije kolona efikasno se tretiraju endoskopski plasiranjem SEMS-a ili laserski u svrhu palijacije ili preoperativno (1B).
- Nepovoljni histopatološki faktori malignih polipa kolona udruženi sa visokim rizikom recidiva ili metastaza u lokalne limfne žlezde su: slabo diferentovani tumor, vaskularna ili limfatična invazija, pozitivne margine resekcije i nekompletna endoskopska resekcija (1B).
- Maligni pedunkularni polipi ograničeni na submukozu mogu se adekvatno tretirati endoskopskom resekcijom ukoliko su u potpunosti uklonjeni i bez nepovoljnih histoloških faktora (1B).
- Maligni sesilni polipi ograničeni na submukozu i bez dokaza o nepovoljnim histološkim faktorima imaju blago povišen rizik od metastaza u limfne žlezde ili od lokalnog recidiva u odnosu na slične pedunkularne polipe, nakon endoskopske resekcije. Endoskopska resekcija ovakvih sesilnih polipa je adekvatna ukoliko je resekcija kompletna i „en bloque“, u suprotnom se preporučuje hirurška intervencija (1B).
- Polipi sa prisutnom HGD se adekvatno tretiraju endoskopskom resekcijom (1B).

RADIOLOŠKA DIJAGNOSTIKA KOLOREKTALNOG KARCINOMA

Ovaj tekst namenjen je pravljenju Nacionalnog vodiča dobre prakse za otkrivanje, lečenje i praćenje kolorektalnog karcinoma. Pored kratkog opisa radioloških modaliteta koji se koriste u dijagnostici karcinoma kolona i rektuma, sa posebnim osvrtom na njihove mogućnosti i ograničenja, posebno je obrađen radiološki pristup u određivanju stadijuma i skriningu karcinoma kolona i rektuma, dok su na kraju navedene preporuke za radiološku preoperativnu evaluaciju i praćenje pacijenata sa kolorektalnim karcinomom u toku i nakon terapije.

RADIOLOŠKA DIJAGNOSTIKA KARCINOMA KOLONA

Irigoskopija sa irigografijom u dvojnem kontrastu

Usled razvoja savremenih endoskopskih metoda koje pružaju uvid u stanje sluznice creva i multidetektorskih CT tehnika koje omogućavaju preciznu evaluaciju zida creva i okolnih struktura, irigoskopija sa irigografijom je donekle izgubla na značaju. Ipak, zbog svoje dostupnosti, jednostavnosti u izvođenju i mogućnosti pregleda celog debelog creva, ovaj pregled je i dalje često primarni metod u radiološkoj dijagnostici karcinoma kolona. Pacijenti je dobro podnose, cena joj je prihvatljiva i praćena je malim procentom komplikacija (1 perforacija na 25000 procedura). Jedna od prednosti nad optičkom kolonoskopijom je preciznije određivanje lokalizacije karcinoma, što je od velikog značaja za hiruško planiranje terapije. Kada se izvodi u dvojnem kontrastu i u uslovima hipotonizacije, senzitivnost ove metode u otkrivanju adenoma većih od 10 mm može iznositi i do 80%. Efektivna doza zračenja iznosi 3 do 5 mSv.

CT kolonografija sa virtuelnom kolonoskopijom

CT kolonografija sa virtuelnom kolonoskopijom ima nekoliko prednosti u odnosu na druge metode koje se koriste u skriningu i dijagnostici karcinoma kolona – minimalno je invazivna, pregled traje oko deset minuta, nije potrebna sedacija, pacijent dobro podnosi pregled i nema potrebe za oporavkom. Rizik od perforacije je veoma nizak, kod simptomatskih pacijenata od 0 do 6 na 10000 pregleda, dok je kod asimptomatskih pacijenata u slučaju skrininga još niži. Posebna prednost primene CT kolonografije u skriningu i dijagnostici karcinoma kolona predstavlja mogućnost otkrivanja ekstrakoličnih poremećaja. Senzitivnost CT kolonografije sa virtuelnom kolonoskopijom u otkrivanju polipa većih od 10 mm iznosi oko 90%, što je čini komparabilnom sa optičkom kolonoskopijom u otkrivanju karcinoma kolona i većih polipa. Senzitivnost CT kolonografije za otkrivanje polipa manjih od 10 mm opada, dok je za polipe manje od 6 mm CT kolonografija nepouzdana metoda, pa se ne savetuje radiološka interpretacija ovih lezija. Problem u tumačenju CT kolonografije predstavlja i određen broj lažno pozitivnih rezultata. Savremeni protokoli za CT kolonografiju podrazumevaju upotrebu niskozračnih tehnika, pa efektivna doza zračenja iznosi manje od 5 mSv.

MR kolonografija sa virtuelnom kolonoskopijom

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

RADIOLOŠKA DIJAGNOSTIKA KARCINOMA REKTUMA

Endorektalni ultrazvuk

Endorektalni ultrazvuk (EUS) ima mogućnost da jasno diferencira anatomske slojeve zida creva i intramuralno širenje tumora i predstavlja najpouzdaniju metodu za diferenciranje ranih karcinoma rektuma, odnosno tumora stadijuma T1 i T2. Nedostaci ove metode su nemogućnost pregleda visokih i stenozirajućih tumora, metoda je zavisna od iskustva ehosonografiste, a zbog malog polja i dubine skeniranja ima ograničene mogućnosti u detekciji ektramuralne propagacije tumora i udaljenosti lateralne konture tumora u odnosu na mezorektalnu fasciju.

CT male karlice

Zbog slabe kontrastne rezolucije u maloj karlici, konvencionalne CT tehnike nisu u stanju da detektuju pojedine slojeve zida creva i da pouzdano utvrde postojanje infiltracije okolnih struktura u karlici, pa se CT ne koristi u dijagnostici i lokalnom *staging*-u karcinoma rektuma.

Magnetna rezonanca rektuma

Magnetna rezonanca (MR, *magnetic resonance imaging* - MRI) predstavlja najnapredniji radiološki modalitet za evaluaciju karcinoma rektuma jer omogućava izuzetan prikaz mezorektalne fascije i njenog odnosa sa tumorskom marginom i preciznu evaluaciju zida rektuma i okolnih anatomskih struktura. Takođe, zbog superiorne mekotivne kontrastne rezolucije, smatra se najadekvatnijom tehnikom za procenu odgovora na neoadjuvantnu terapiju i procenu resektabilnosti karcinoma rektuma, kao i za dijagnostiku rekurentnog karcinoma rektuma. MRI rektuma se primenjuje kao inicijalni MR pregled, MR pregled nakon neoadjuvantne terapije ili kao postoperativni MR pregled. Inicijalni MR pregled radi se kod pacijenata sa endoskopski i patohistološki verifikovanim tumorom rektuma radi određivanja tumorskog i nodalnog statusa i utvrđivanja odnosa tumora sa resekcionom marginom. MR pregled nakon preoperativne hemioradioterapije služi za reviziju tumorskog i nodalnog statusa i na osnovu njega se procenjuje odgovor na primenjenu terapiju. Postoperativni MR pregled radi se kod sumnje na recidiv bolesti radi otkrivanja rekurentnog tumora.

ODREĐIVANJE TNM STADIJUMA KARCINOMA KOLONA I REKTUMA*

Prognoza kod pacijenata sa kolorektalnim karcinomom zavisi od stadijuma bolesti u vreme otkrivanja, odnosno od lokalnog stadijuma tumora, nodalnog statusa i od postojanja udaljenih metastaza. Zato je pouzdano preoperativno određivanje stadijuma karcinoma kolona i rektuma od presudnog značaja za planiranje optimalne terapije. Preoperativni radiološki *staging* se rutinski primenjuje kod svih pacijenata sa kolorektalnim karcinomom (stepen preporuke 1B).

Preoperativni radiološki *staging* kolorektalnog karcinoma:

- CT grudnog koša, abdomena i karlice za procenu stadijuma bolesti kod svih pacijenata kod kojih je otkriven kolorektalni karcinom. Nije potreban dodatni *imaging* kod pacijenata sa karcinomom kolona.
- MRI rektuma za procenu rizika od lokalnog recidiva – procena zahvaćenosti resekcione margine, tumorski i nodalni status, kod svih pacijenata sa karcinomom rektuma. Kod svih lezija za koje MRI proceni da su pogodne za lokalnu eksciziju, uraditi EUS.

Određivanje TNM stadijuma karcinoma kolona

Primena CT kolonografije uz upotrebu intravenskog kontrasta na multidetektorskim CT uređejima (MDCT) omogućila je veću pouzdanost u razlikovanju ranog (stadijum T1 i T2) od uznapredovalog karcinoma (stadijum T3 i T4). Korišćenje multiplanarnih rekonstrukcija povećava pouzdanost procene dubine invazije zida creva, perikoličnog masnog tkiva i okolnih organa na više od 80%.

CT kriterijumi za patološki izmenjene limfne čvorove su veličina (veći od 10 mm) i broj regionalnih limfnih čvorova. CT detekcija i karakterizacija maligno izmenjenih limfnih nodusa pouzdanija je ukoliko je ceo nodus infiltrisan malignim ćelijama, što dovodi do nestanka centralnog masnog hilusa zahvaćenog limfnog nodusa.

Određivanje TNM stadijuma karcinoma rektuma

Za evaluaciju i određivanje TNM stadijuma karcinoma rektuma primenjuju se EUS, MRI rektuma i CT grudnog koša i abdomena. Primena EUS i MRI omogućava procenu dubine tumorske invazije i otkrivanje metastatski izmenjenih lokalnih limfnih nodusa. CT i MRI se koriste za evaluaciju ilijačnih, mezenterijalnih i retroperitonealnih limfadenopatija.

Rezultati meta analiza koje su ocenjivale pouzdanost EUS, CT i MRI u preoperativnom *staging*-u karcinoma rektuma pokazale su da EUS i MRI imaju podjednako visoku senzitivnost u evaluaciji dubine invazije tumora (94%), dok EUS pokazuje veću senzitivnost od MRI za procenu lokalne tumorske invazije (86% vs. 69%). Zbog niske pouzdanosti, CT se više ne koristi za procenu tumorskog statusa karcinoma rektuma.

Ni jedna od postojećih metoda nije pouzdana za preciznu procenu nodalnog statusa. Svi modaliteti pokazuju sličnu, ali nedovoljnu visoku senzitivnost i specifičnost za detekciju metastaza u limfnim nodusima: CT (55% i 74%), EUS (67% i 78%) i MRI (66% i 76%). I pored mogućnosti da se vizualizuju limfni nodusi veličine 2-3 mm na MRI snimcima visoke

rezolucije, pouzdana detekcija metastaza u limfnim nodusima još uvek nije moguća. Pokazalo se da je veličina nodusa insuficijentan kriterijum za razlikovanje malignih od benignih nodusa kod pacijenata sa karcinomom rektuma, zbog toga što su mezorektalni nodusi, bili benigni ili maligni, uglavnom mali i zbog visoke učestalosti mikrometastaza u limfnim nodusima normalne veličine. Zato, da bi se izbegao *understaging*, sve vidljive limfne noduse treba smatrati potencijalno malignim.

Kod multidisciplinarnog pristupa u tretmanu karcinoma rektuma neophodna je adekvatna selekcija pacijenata sa različitim rizikom od lokalnog recidiva, jer se tretman prilagođava individualnom riziku. MRI je preuzeo vodeću ulogu u proceni resektabilnosti tumora i selektovanju pacijenata za različite vidove terapije. Tačno određivanje tumorskog i nodalnog statusa, kao i precizna evaluacija cirkumferentne resekcione margine su presudni za donošenje odluke da li je neoadjuvantna terapija indikovana.

Otkrivanje i evaluacija hepatičnih metastaza

Rano otkrivanje metastaza u jetri, peritoneumu i retroperitoneumu, posebno preoperativno, predstavlja veoma važan faktor za planiranje terapije i procenu prognoze. Kod 50-60% pacijenata sa kolorektalnim karcinomom razvijaju se metastaze, od kojih su 80-90% neresektabilne metastaze u jetri. Oko 7% svih pacijenata sa metastazama u jetri porekla kolorektalnog karcinoma regrutuje se za kurativnu resekciju jetre. Ove operacije su skupe i imaju svoje dodatne rizike. Kontrastni višefazni MDCT pregled preporučuje se kao rutinska preoperativna tehnika za detekciju metastaza kolorektalnog karcinoma. Nakon inicijalnog CT pregleda kojim su otkrivene metastaze kolorektalnog karcinoma u jetri, PET CT (za otkrivanje inkurabilne ekstrahepatične metastatske bolesti) i MRI (za karakterizaciju otkrivenih lezija u jetri i eventualno otkrivanje novih) potrebni su za donošenje odluke o primeni hirurgije, odnosno za procenu resektabilnosti metastaza. Poželjan ishod ovakvog postupanja je smanjenje broja nesvršishodnih laparotomija i poboljšanje opšteg preživljavanja. Smatra se da se preoperativnom primenom PET CT-a kod 25% pacijenata ospori resektabilnost promena, odnosno mogućnost kurativne hirurgije.

Otkrivanje i evaluacija ekstrahepatičnih metastaza

Za procenu metastatske bolesti kod pacijenata sa kolorektalnim karcinomom potrebno je uraditi CT grudnog koša, abdomena i karlice sa kontrastom. Kod sumnje na intrakranijalne metastaze, potrebno je uraditi MRI mozga. Ako CT pregled sa ukazuje na postojanje metastaza ili tumora u karlici, potrebno je uraditi MRI karlice. Ukoliko se CT ili MR pregledom otkriju suspektne ekstrahepatične metastaze koje su pogodne za resekciju, multidisciplinarni tim treba da proceni da li je potreban PET CT pregled celog tela kojim se pozdano mogu otkriti ekstrahepatične metastaze. Ako dijagnoza ekstrahepatičnih metastaza ostane neodređena, potrebno je pacijenta klinički pratiti i ponoviti preglede posle izvesnog vremena.

Skrining kolorektalnog karcinoma

Prevenција kolorektalnog karcinoma moguća je zahvaljujući tome što postoji prekursorska lezija koja prethodi kolorektalnom karcinomu koju je moguće otkriti. Veliki pomak u skriningu kolorektalnog karcinoma načinjen je prelaskom sa rane detekcije karcinoma na prevenciju karcinoma, koja podrazumeva otkrivanje i uklanjanje prekanceroznih polipa, odnosno adenoma. Prema Američkom društvu za karcinome, preporučene metode za

skrining kolorektalnog karcinoma su fleksibilna rektosigmoidoskopija, kolonoskopija, irigoskopija sa irigografijom u dvojnog kontrastu i CT kolonografija sa virtuelnom kolonoskopijom.

Optička kolonoskopija je efektivan skrining modalitet za kolorektalni karcinom i široko je prihvaćena kao deo poželjne skrining strategije. Međutim, primarnu CT kolonografiju sa selektivnom optičkom kolonoskopijom takođe treba uzeti u obzir kao opcioni skrining modalitet, jer je pouzdanost CT kolonografije i optičke kolonoskopije skoro istovetna u slučaju skrininga (u otkrivanju kolorektalnih karcinoma i adenoma većih od 10mm). Naravno, prednost optičke kolonoskopije predstavlja mogućnost istovremene resekcije polipa. Dokazano je da su polipi veći od 10 mm najznačajniji prediktori karcinoma kolona, pa je veličina od 10 mm postavljena kao granična vrednost za polipektomiju kod asimptomatskog skrininga. Polipe od 6 do 9 mm nije neophodno uklanjati i savetuje se da se ovi pacijenti prate CT kolonografijom i da se u toku tog praćenja donese odluka o eventualnoj polipektomiji za lezije koje se uvećavaju. Polipi manji od 6 mm imaju izuzetno nizak maligni potencijal.

CT kolonografija se primenjuje i kao alternativna metoda u skriningu za one pacijente kod kojih optička kolonoskopija nije uspela ili je nekompletna zbog postojanja stenotičnih lezija, kao i kada postoje kontraindikacije za izvođenje optičke kolonoskopije. Pored toga, uključivanje CT kolonografije u skrining program moglo bi da doprinese sniženju mortaliteta od kolorektalnog karcinoma u populaciji pacijenata koji bi inače odbili kolonoskopiju u procesu skrininga, a kojima bi CT kolonografija bila prihvatljiva alternativa.

U slučaju negativnog nalaza, skrining CT kolonografija se ponavlja na svakih 5 godina. Svakako, treba uzeti u obzir kumulativni radijacioni rizik kod ponavljanog korišćenja CT kolonografije u skriningu. Ipak, smatra se da korist od skrininga kolorektalnog karcinoma CT kolonografijom prevazilazi mali teoretski rizik od primljene doze zračenja u toku ove procedure.

PREPORUKE ZA PREOPERATIVNU EVALUACIJU I PRAĆENJE BOLESNIKA SA KOLOREKTALNIM KARCINOMOM U TOKU I NAKON TERAPIJE*

Preoperativna procena proširenosti bolesti i otkrivanje udaljenih metastaza kod pacijenata sa kolorektalnim karcinomom vrši se CT pregledom grudnog koša, abdomena i karlice sa kontrastom. Ukoliko je CT pregled sa kontrastom kontraindikovano, potrebno je uraditi MR abdomena i karlice sa kontrastom i CT grudnog koša bez kontrasta. PET CT se ne indikuje rutinski. Ako se na CT ili MR pregledu otkriju lezije koje su suspektne na metastaze, ali je pregled nekonkluzivan, može se primeniti PET CT za karakterizaciju, ali ne za promene manje od 1 cm, jer su one ispod stepena detekcije PET CT-a.

Kod postoperativnog praćenja pacijenata sa visokim rizikom od recidiva preporučuje se CT grudnog koša, abdomena i karlice jednom godišnje u narednih 3 do 5 godina.

Kod suspektne metastatske bolesti primenjuje se CT grudnog koša, abdomena i karlice. MRI sa kontrastom se može koristiti u preoperativnoj evaluaciji potencijalno resektabilnih metastaza u jetri. PET CT primenjuje se samo kod pacijenata sa potencijalno resektabilnim metastazama, jer se tako mogu otkriti metastatske lezije koje nisu detektovane na prethodnim pregledima, što bi osporilo procenjenu resektabilnost. Nakon tretmana resektabilnih metastaza u jetri ili plućima i primenjene adjuvantne terapije preporučuje se CT grudnog koša, abdomena i karlice na 3-6 meseci prve dve godine, a onda na 6-12 meseci još 3 godine. Ista šema primenjuje se i kod neresektabilnih metastaza u jetri ili u plućima, nakon

primenjene hemioterapije. Ne preporučuje se PET CT u proceni odgovora na hemioterapiju, jer može pokazivati lažno negativne rezultate (npr. u slučaju nekrotičnih lezija), odnosno lažno pozitivne kod inflamacije tkiva nakon operacije ili usled infekcije.

Kod sumnje na rekurentnu bolest ili u slučaju skoka vrednosti CEA, primenjuje se CT grudnog koša, abdomena i karlice, a u slučaju negativnog nalaza, CT se ponavlja nakon 3 meseca ili se primenjuje PET CT. Kod suspektog recidiva karcinoma rektuma, preporučuje se MR pregled karlice.

*sve navedene preporuke u ovim poglavljima pripadaju kategoriji 2A prema GRADE sistemu preporuka, ukoliko nije drugačije navedeno

Određivanje stadijuma bolesti

Odredjivanje stadijuma bolesti je vrlo bitan postupak u odnosu na odluku o vrsti tretmana KRK. Dosada su se uglavnom koristili kategorizacija po Dukes ili modifikovana Astler-Coller klasifikacija, međutim bez preciznijih informacija o stepenu diseminacije maligne bolesti. Zbog toga se danas preporučuje primena TNM klasifikacija kao precizniji i potpuniji sistem odredjivanja stadijuma KRK.

	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				N1
						T1	N2a
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
						T4b	N1/N2
IV A	Bilo koji T, Bilo koji N, M1a (jedan organ/mesto)						
IV B	Bilo koji T, Bilo koji N, M1b (više od jednog organa/mesta)						

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.

Odredjivanja stadijuma bolesti tokom hirurške intervencije

Hirurška eksploracija podrazumeva palpaciju jetre, lokoregionalni status tumora (probijanje seroze, infiltracija okolnih struktura, uvećani limfni nodusi). Za adekvatnu procenu N-stadijuma bolesti neophodno je ukloniti minimum 12-14 limfnih nodusa. To je naročito bitno kod II stadijuma zbog odredjivanja eventualne adjuvatne terapije i prognoze bolesti. Odredjivanja dovoljnog broja limfnih nodusa predstavlja proizvod dobre hirurške tehnike, sa jedne strane, kao i minucioznog rada patologa, sa druge strane.

Intraoperativna ultrasonografija jetre predstavlja precizniji način odredjivanja metastaza obzirom da se u 15% pacijenata detektuju okultni sekundarni depoziti i da su u 5% solitarni odnosno jednostavni za resekcione procedure. Prednost ove procedure se sastoji u odredjivanju eventualnih satelitskih metastaza, postojanje multifokalnih tumora kao i preciznijeg plana eventualnih atipičnih resekcija jetre sa postizanjem bezbedonosnih margina

Hirurškolečenje karcinoma debelog creva

Primarni tretman lokalizovanog resektabilnog karcinoma kolona je kolektomija sa en block resekcijom svih pripadajućih limfnih nodusa i okolnim zahvaćenim strukturama. Tokom operacije treba obaviti pažljivu eksploraciju abdominalne šupljine. Pri resekciji lokalno uznapredovalih tumora kao i onih sa pridruženim apscesom, treba primenjivati princip pažljive manipulacije tumorom da bi se smanjio rizik od rasejavanja tumorskih ćelija ili perforacije.

Tokom operacije treba obaviti pažljivu eksploraciju abdominalne šupljine i nalaz dokumentovati u operacionoj listi / nalazu. (1C)

Hirurška eksploracija uključuje vizuelno ili palpatorno ispitivanje peritonealne šupljine i abdominalnih organa zbog identifikacije ili isključenja postojanja sinhronih lezija, uznapredovalih malignoma (karcinomatose, zahvatanja susdenih organa, postojanje okltnih metastaza) kao i pridruženih oboljenja (adhezije, hernije, holelitijaze, ciroze ...)

Obim resekcije mora da obuhvati limfovaskularnu drenažu karcinoma kolona. Limfadenektomija mora biti kompletna i učinjena u bloku sa segmentom kolona (1A)

Opseg kurativne resekcije zavisi od mesta primarne lezije i njegove limfovaskularne drenaže. Ako ne postoji sinhroni tumor anatomskom resekcijom kolona mora da se postigne negativna margina najmanje 5cm sa svake strane tumora. Kolotomija i lokalna ekscizija karcinoma kolona nije adekvatna hirurška tehnika za postizanje kurativne resekcije.

Da bi se proglašilo da je N0 stadijum bolesti, potrebno je da se odstrani najmanje 12 limfnih nodusa, dok je visoko rizično proglašeno ako se kod karcinoma kolona stadijum II odstrani manje od 12 limfnih nodusa.

Klinički pozitivni limfni nodusi koji se nalaze izvan standardnog polja resekcije koji su identifikovani u vreme resekcije koji su sumnjivi da su metastatski izmenjeni moraju se biopsirati ili odstraniti u vreme resekcije **(2B)**.

Resekcija zahvaćenih susednih organa mora se sprovoditi u bloku sa primarnim tumorom. **(1B)**

Lokalna kontrola tumora se postiže kompletnom resekcijom tumora u bloku sa okolnimgraničnim zahvaćenim strukturama.

Nekada nije moguće napraviti tazliku između zapaljenskih i malignih adhezija i a pokazano je da peritumorske adhezije sadrže maligne ćelije u više od 40% slučajeva.

Prema tome, peritumorske adhezije ne treba odvajati, i adherentne strukture treba ekscidirati u bloku. Odvajanje tumora od resektabilnog susednog organa ne traba izvoditi.

Sinhrona karcinoma kolona treba tretirati sa 2 odvojene resekcije ili treba uraditi subtotalnu kolektomiju **(1B)**

Kada je udružen sa drugim oboljenjem kolona (ulcerozni kolitis ili hereditarni nepolipozni KRK sindrom), opseg resekcije treba da se prilagodi tretmanu pridruženog oboljenja. Na primer, kod KRK nastalog na bazi ulceroznog kolitisa treba uraditi proktokolektomiju.

Mapiranje stražarskih limfnih nodusa kod karcinoma kolona ne može zameniti standardnu limfadenektomiju (1B)

Uprkos kontinuiranom interesovanju za SLN mapiranje i ultrastejdžing kod karcinoma kolona, u današnje vreme, rezultati SLN mapiranja su veoma različiti i ova tehnika nije dovoljno sigurna i tačna za pri identifikaciji LNL metastaza, uz zabrinjavajuće visoki procenat lažno negativnih rezultata i neadekvatno određivanje stadijuma bolesti. Klinički značaj mikrometastatske bolesti unutar SLN nije dokazan. Hematoksilin-eozin bojenje i imunohistohemijski ultrastejdžing nisu klinički relevantne metode dok reakcija polimeraznog lanca može u budućnosti dovesti do boljih rezultata

Laparoskopskom i otvorenom kolektomijom možemo postići jednake onkološke rezultate kod lokalizovanog karcinoma. Laparoskopski pristup treba bazirati na hirurgovom dokazanom iskustvu u laparoskopskoj hirurgiji kao i na postojanju specifičnih faktora koji se odnose kako na pacijenta tako i na tumor.(1A)

Brojne velike multiinstitucionalne randomizirane studije koje su objavili hirurzi iz SAD i internacionalno su pokazali jednako ukupno i preživljavanje bez recidiva nakon laparoskopskih u poređenju sa klasičnim resekcijama lokalizovanog karcinoma kolona, isključujući karcinome rektuma i transverzalnog kolona.

Profilaktička onkološka resekcija ekstraintestinalnih organa

Adneksektomija se savetuje ako su jajnici značajno uvećani i izmenjeni ili su infiltrisani karcinomom kolona dok se rutinska profilaktička adneksetkomija ne preporučuje (1C)

Kod pacijenata sa karcinomom kolona metastaze u jajnicima se mogu naći kod manje od 15% pacijenata i ove metastaze mogu porasti (Krukenberg tumor).

Ako je jedan jajnik metastatski izmenjen, treba uraditi obostranu adneksektomiju. Rutinska profilaktička adneksektomija kod makroskopski neizmenjenih jajnika nije udružena sa poboljšanim preživljavanjem. Adneksektomija se može preporučiti kod žena koje su u menopauzi, nakon preoperativne konsultacije kao i kod žena koje imaju povećan rizik za nastanak karcinoma jajnika.

Neresektabilni stadijum IV bolesti

Palijativna intervencija ili resekcija simtomatskom primarnog tumora se mora razmotriti ali se rutinska resekcija asimptomatskom primarnog tumora ne preporučuje (1B)

Pacijenti sa neresektabilnom metastatskom bolešću treba palijativno tretirati hemioterapijom. Najnovije prospektivne kliničke studije podržavaju stav da su samo pacijenti sa simptomima kandidati za izvođenje resekcione procedure dok asimptomatske pacijente treba češće pratiti endoskopski i u slučaju nastanka opstrukcije ili krvarenja izvesti derivacionu stomu ili plasirati stent.

Urgentna stanja izazvana postojanjem karcinoma kolona

Komplikacije koje se javljaju kod lokalno uznapredovalih tumora (krvarenje, perforacija ili opstrukcija) su ozbiljne i potencijalno životno mogu ugroziti pacijenta. Ciljevi lečenja kod ovih stanja su: sprečavanje neposrednih negativnih uticaja komplikacija (smrt, sepsa), postizanje najbolje moguće kontrole tumora i obezbeđenje blagovremenog oporavka da bi se omogućio adekvatan adjuvantni ili sistemski tretman.

Krvarenje

Hirurška resekcija karcinoma kolona koji krvari mora da se obavi po istim onkološkim principima kao pri elektivnoj operaciji. (2C)

Perforacija

Perforacija je komplikacija koja životno ugrožava pacijenta. Nakon prijema u bolnicu, mora se uraditi resekcija mesta perforacije kao i tumora, ako je to moguće (1B)

Ukupna prognoza perforacije kolona koja se desila zbog karcinoma je značajno lošija (praćena uznapredovalim karcinomom ili sepsom) nego perforacija koja je nastala zbog drugih razloga, ali zavisi od toga da li se perforacija desila na segmentu creva proksimalno od tumora koji nije bio zahvaćen tumorom.

Primarna anastomoza (sa ili bez proksimalne diverzije) može se primeniti kod odabranih pacijenata koji su klinički stabilni, sa minimalnom kontaminacijom i zadovoljavajućim kvalitetom tkiva.

Opstrukcija

Lečenje pacijenata sa opstruktivnim karcinomom mora biti prilagođeno pacijentu ali može obuhvatiti i definitivnu hiruršku resekciju sa primarnom anastomozom (1B)

Opcije tretmana opstruktivnih tumora zavise od mesta opstrukcije i postojanje distenzije kolona sa prisutnim fekalnim sadržajem. Opcije mogu uključivati resekciju sa i bez anastomoze (npr, resekciju po Hartmann-u) resekciju distendiranog dela kolona (subtotalna/totálna resekcija kolona) ili postavljanje stenta u cilju privremenog rešavanja opstrukcije

Kod tumora desnog ili transversalnog kolona, moguće je da se uradi resekcija tumorom zahvaćenog kolona kao i distendiranog segmenta kolona uz enterokoliničnu anastomozu. Izvođenje anastomoze zavisi od opšteg stanja pacijenta u vreme resekcije i nepostojanje drugih faktora koji indikuju potrebu za izvođenjem stome. Tokom izvođenja kurativne resekcije, moraju se primeniti principi onkološke resekcije uz adekvatnu limfadenektomiju.

Kod postojanja karcinoma levog kolona moguće je primeniti nekoliko hirurških opcija: adekvatan pristup je izvođenje resekcije sa terminalnom kolostomom i ostavljanje Hartmann-ovog patrljka, resekciju sa primarnom anastomozom i subtotalna kolektomija sa ileo-rekto anastomozom.

Kod izabranih pacijenata, moguće je da se plasira stent što dovodi do dekompresije kolona, metaboličkog i nutritivnog oporavka iz uadekvatnu preoperativnu pripremu uraditi u bliskoj budućnosti elektivnu resekciju.

Pacijenti moraju biti strogo selektovani jer su randomizirane kliničke studije pokazale da je pri poređenju dve grupe pacijenata kod kojih je kod jedne načinjen stent a drugoj je primenjena hirurška resekcija u grupi sa stentom bilo neočekivano mnogo perforacija.

Poređenjem morbiditeta i mortaliteta kod pacijenata kod kojih je načinjena intraoperativna irigacija i pacijenata kod kojih je načinjena subtotalna kolektomija i anastomoza nije nađena statistički značajna razlika.

Lečenje lokoregionalnog recidiva

Tretman pacijenata sa lokoregionalnim recidivom karcinoma kolona mora da se odredi multidisciplinarno i kurativna resekcija treba da se obavi u skladu sa principima kurativne resekcije (1c)

Tretman peritonealne karcinomatoze

Tretman pacijenata sa peritonealnom diseminacijom mora da bude multidisciplinaran (u konzilijumu mora da bude hirurg koji poznaje principe i mogućnosti citoreduktivne hirurgije) i individualizovan, potrebno je uraditi citoreduktivnu proceduru uvek kada je to moguće. (2c) Uspešan tretman peritonealne diseminacije zahteva sprovođenje citoreduktivne hirurgije i perioperativne intraperitonealne hemioterapije. Veoma je bitno da postoji adekvatan izbor pacijenata (starost, komorbiditet, opšte stanje pacijenta, vrsta maligniteta, da li je ranije primenjivana radio i/ili hemioterapija). Ako želimo da postignemo dugotrajno preživljavanje, potrebno je da načinimo kompletnu resekciju vidljivog malignog tkiva a zatim da primenimo HIPEC.

Opseg peritonektomije zavisi od distribucije i proširenosti malignog procesa. Normalan peritoneum ne treba resecirati već samo površinu koja je zahvaćena malignim depozitima.

Lečenje karcinoma rektuma

Primarni cilj je kurativna operacija koja treba da poboljša ukupno preživljavanje sa minimalnom pojavom akutnih komplikacija, lokalnog i udaljenog recidiva. Drugi cilj je lečenje je očuvanje funkcije sfinktera kod svih pacijenata gde je to moguće. Ponekad nije moguće izvesti radikalnu hiruršku intervenciju naročito u slučaju tumorske infiltracije okolnih organa teško dostupnih za resekciju (cT4a) ($\leq 10\%$).

Karcinomi rektuma se mogu podeliti u četiri grupe: **vrlo rani (pojedini cT1), rani (cT1-2, pojedini cT3), uznapređovaliji (cT3, pojedini cT4) i lokalno uznapređovali (cT4)**. Osim kliničkog T-stadijuma, značajni faktori u proceni su: visina tumora, blizina CRM, cN-stadijum, vaskularna i neurogena invazija. Trenutno nije moguće dati preciznu definiciju koji iz T i N pod-faze pripadaju ovim grupama

Termini 'povoljan ili rani ili dobar', 'srednji ili loš' i 'lokalno uznapređovao ili opasan' se mogu koristiti za kategorizaciju karcinoma rektuma u ovim kliničkim pod-grupama. U kliničkoj praksi i u nekim skoro objavljenim studijama, termin 'lokalno uznapređovao' se često koristi za 'srednju/lošu' grupu, ali je najtačnije rezervisan za zaista 'lokalno uznapređovale ili opasne' tumore.

Potreba za obezbeđivanjem kvaliteta i kontrole. Tretman karcinoma rektuma je zahtevan i traži umeće i veštinu celokupnog multidisciplinarnog tima (MDT). Dobar hirurški zahvat i dobra analiza histopatološkog uzorka, odnosno dobra tehnika zračenja i optimalno data hemoterapija, zajedno sa dugoročnim kompletnim praćenjem morfoloških i funkcionalnih rezultata, važni su za kontrolu kvaliteta. Mnoge zemlje su nedavno lansirane programe kontrole kvaliteta u hirurgiji karcinoma rektuma, koji su veoma korisni za ishod.

Lokalna ekscizija karcinoma rektuma

Lokalna hirurška ekscizija karcinoma rektuma (ekscizija celog zida) se preporučuje kod pT1 karcinoma dijametra manjeg od 3 cm, dobro ili umereno defirencijacije, bez infiltracije limfatika (tumor manjeg rizika), sa kompletnom resekcijom (R0). (1b)

Kod T1 karcinoma visokog rizika (G3/4 i/ili infiltracija limfatika) i T2 karcinoma, mogućnost limfatičnog širenja je 10-20% pa se lokalna ekscizija ne preporučuje (3b)

Kao alternativa lokalnom pristupu, pojedinačno ili u kombinaciji sa (preoperativnom) hemoradioterapijom, može se koristiti lokalna radioterapija [brachytherapy ili kontaktna terapija (Papillon tehnika) **(3c)**]. Međutim, za sada ne postoje značajna iskustva specijalizovanih ustanova koje se bave ovim metodama.

Ranistadijum

Uranim, povoljnislučajevima {cT1–2, nekiranicT3, N0 [cT3a(–b) ijasniCRM (CRM–) premaMRI], tzv. ‘dobra’ grupa} tumorom lokalizovanim iznad levatora, preporučuje se samo operacija i to oštra radikalna disekcija korišćenjem TME tehnike (II, A), obzirom da je rizik pojave lokalnog recidiva veoma mali. O značaju TME kod tumora lokalizovanih u gornjoj trećini rektuma se mnogo diskutovalo i nema čvrstog dokaza koji podržava ovu proceduru tim slučajevima. U takvim slučajevima preporučuje se **transsekcija mezorektuma** na 5 cm. od distalne granice tumora, zbog prevencije nastanka lokalnog recidiva implantacijom malignih ćelija tumora.

Uznapredovalistadijum

Koduznapredovalih tumora {najviše cT3 [cT3(b)+ bezzahvatanjaCRMpremaMRI], neki cT4 (na pr. samo vaginalna infiltracija ili peritonealno zahvatanje), N+, ‘srednja ili loša’ grupa}, preporučuje se preoperativna radioterapija a zatim TME, jer dokazano smanjuje stopu lokalnog recidiva **(1a)**.

U slučaju odsustva znakova ekstramuralnog rasta dokazanih ultrazvukom ili MRI (cT2) kod veoma niskih tumora, može biti indikovana preoperativna radioterapija zbog toga što je rastojanje do mesorectalne fascie veoma malo. Protokol koji primenjuje 25 gray, 5Gy/frakcija svakog dana tokom 1 nedelje, sa neposrednom operacijom (<10 dana od prve doze radioterapije) je pogodna, jednostavan i nisko-toksičan tretman **(1a)**. Drugi tzv. duži protokol je zahtevnija i efikasnija alternativa **(2, a)** sa 46–50.4 Gy, 1.8–2 Gy/frakcija dnevno bez ili sa 5-fluorouracilom (5FU) (bolus, neprekidna infuzija ili peroralno) **(3a)**.

Bez obzira na vrstu protokola, neophodno je primeniti preoperativni tretman jer je efikasniji od postoperativnog **(1a)**.

Veomauznapredovalistadijum

Kodveomauznapredovalih tumora, čestone-resektabilnih(cT3 CRM+, cT4 sainfiltracijomorganamalekarliceteškoresektabilnih (cT4a)), treba koristiti preoperativnu radiohemioterapiju, 50.4 Gy, 1.8 Gy/frakcija sa pratećom 5FU-baziranom terapijom **(2a)**, praćenu radikalnim hirurškim zahvatom posle 6-8 nedelja.

Karcinomi rektuma koji zahvataju susedne organe moraju se ekscidirati u bloku. Tumori mogu adherentni za susedne organe bilo malignom infiltracijom ili adhezijama. Lokalno uznapredovali invazivni karcinom rektuma (T4) se mora resecirati uz okolne zahvaćene organe. Ako se tumor preseče na mestu gde su organi spojeni adhezijama resekcija se smatra nekompletnom.

En bloc resekcijom karcinoma rektuma zajedno sa zahvaćenim susednim organima i bilo koje adherentno tkivo čistim marginama uključujući može se postići preživljavnje slično kao kod karcinoma koji ne zahvataju susedne organe

Kod veoma starih pacijenata (≥80–85 godina) i kod onih koji nisu spremni za radiohemioterapiju (CRT), primena kratkotrajne radioterapije 5 x 5 Gy sa hirurškom intervencijom nakon 8 nedelja, može biti opcija, a trenutno je u fazi kliničke procene **(4a)**.

Standardni preoperativni CRT znači dozu od 46–50.4 Gy zajedno sa 5FU (I.V. infuzija bolja od bolusa **(2,a)**) ili oralno capecitabin ili uracil–tegafur) sa leucovorinom 6-10 puta tokom zračenja (ispitivanjima su dokazala da CRT pruža bolju prevenciju pojave lokalnog recidiva od same primene RT **(1a)**). Rezultati nekih kliničkih studija govore u prilog primene samo oralne forme 5FU. Kombinacija 5FU ili drugih antifolata sa ostalim citostaticima kao što su oxaliplatin ili irinotecan ili ciljani biološki lekovi, intenzivno se analiziraju u ispitivanjima faze I-II (prati se efekat downsizing, veće stope pCR), sa dobrim početnim rezultatima, ali i većom akutnom toksičnošću. Nekoliko komparativnih randomizovanih ispitivanja je u toku. Inicijalni rezultati nisu povoljni (prvenstveno ASCO 2009), i ove kombinacije su još uvek eksperimentalne.

Totalna mezorektalna ekscizija. TME predstavlja zlatni standard u hirurškom lečenju karcinoma rektuma i podrazumeva uklanjanje celokupnog perirektalnog masnog tkiva sa pripadajućim limfnim nodusima kao i sistematsko prepoznavanje i očuvanje karličnih vegetativnih nerava. **(3a)**. U pojedinim slučajevima, kod pacijenata sa T1 tumorom, ili kod rizičnih pacijenata (izražen komorbiditet) sa tumorom uznapredovalijeg stadijuma opcija može biti lokalna ekscizija odnosno TEM procedura.

Pravilno izveden TME bez oštećenja mezorektalne fascije predstavlja faktor dobre prognoze. Ukoliko je fascia više ili manje oštećena, prognoza se pogoršava i povećava rizik pojave lokalnog recidiva. Dokazano je da adekvatan trening i edukacija hirurga za izvodjenje TME, sa kvalitativnim napretkom u hirurškoj tehnici smanjuje stopu pojave lokalnog recidiva. Nisko postavljeni maligni tumori, okruženi su vrlo malom količinom mezorektalnog masnog tkiva, tako da je to često indikacija za izvodjenje abdominoperinealne resekcije, kako bi se izbegla + CRM ili R1/2 resekcija. Hirurška tehnika izvodjenja abdominoperinealne resekcije podrazumeva abdominalni akt disekcije do iznad nivoa levatora zbog izbegavanja tzv. "efekta peščanog sata" prema tumoru.

Zbog anatomije pelvičnog poda, neophodno je abdominalnu disekciju završiti na nivou ulaza u analni kanal, gde je tumor obično lokalizovan. Nastavlja je perinealnim postupkom disekcije do zida male karlice, na taj način dobija se tzv. cilindrična ekscizija sa manjim stepenom verovatnoće +CRM. Cilindrična abdominoperinealna amputacija se kroz mnogobrojna istraživanja sve više dokazuje i potvrđuje činjenicu da je disekcioni plan najvažniji faktor visoke stope R1 resekcije i pojave lokalnog recidiva nakon abdominoperinealne resekcije (APR) kod niskih karcinoma rektuma **(4b)**.

Očuvanje organa? U slučajevima pojave ranih tumora koji se mogu tretirati lokalnim pristupom, ili lokalnom radioterapijom, postalo je veoma popularno započeti lečenje radiohemioterapijom, sačekati ("wait and see" strategija) i ponovo izvesti postupak sa višestrukom biopsijom/ekscizijom u oblasti prethodnog tumora. Ukoliko nisu pronađene ćelije tumora, to jest, ako je postignut kompletan patološki i klinički odgovor (pCR), ne daje se nikakva dalja terapija (očuvanje organa) i pacijent se intenzivno prati najmanje 5 godina. Na ovaj način pretpostavlja se da su i metastaze potencijalnih limfnih nodusa nestale paralelno sa nestankom tumora. Iako se ovo nesumnjivo javlja kod nekih pacijenata, ova strategija nije bila predmet prospektivno kontrolisanih studija **(4d)**.

Primena zračne terapije

Procena odgovora nakon preoperativne radio(hemio)terapije.

Pošto odgovor na preoperativnu terapiju (5 x 5 Gy sa odlaganjem ili prolongiranim CRT do 46–50.4 Gy) može uticati na prognozu odnosno i na dalju terapiju, tj. obim operacije i

postoperativnu hemoterapiju, napravljeni su pokušaji da se uradi klinički i patološki restaging (ponovno određivanje stadijuma tumora).

-Još uvek postoji ograničeno iskustvo u procenivanju odgovora tumora ponavljanjem MRI ili PET-CT. Primenom MRI, mogu se videti smanjenja u veličini tumora kao i povećanje u fibrozi i degeneraciji sluzokože, što ukazuje na odgovor. Korišćenjem PET, može se videti manje preuzimanje radio supstance. Trenutno, znanje o relevantnosti ovih promena je isuviše nepouzdana da bi se modifikovao obim hirurške intervencije **(4c)**.

-Korišćeno je nekoliko sistema za rangiranje regresije patološkog tumora. Do sada se nije pojavio najbolji. Jedan od češće korišćenih je i onaj koji tumore rangira u tri grupe:

1. kompletan odgovor (pCR),
2. delimičan odgovor (potencijalno budući dobri, umereni i loši) i
3. bez odgovora **(4b)**.

- Standardizacija disekcije je potrebna ukoliko se koristi pCR rangiranje, kao validni krajnji cilj.

Postoperativna terapija

Postoperativni CRT (e.g. 50 Gy, 1.8–2.0 Gy/frakcija) sa pratećom hemioterapijom na bazi 5FU, više se ne preporučuje, ali se može koristiti kod pacijenata sa pozitivnim perifernim marginama, perforacijom u oblasti tumora ili, u drugim slučajevima sa visokim rizikom lokalnog recidiva, ukoliko nije data preoperativna radioterapija **(1a)**.

Tradicionalno, svim pacijentima sa pT3–4 or N+ tumorima se preporučuje postoperativni CRT, ali rutinska upotreba ovog protokola je pod znakom pitanja za sve pT3 N0 tumore.

Slično situaciji kod karcinoma kolona u stadijumu III (i 'visoko-rizičnoj' fazi II), može se indikovati adjuvantna terapija, iako je naučna podrška za dovoljan efekat manja nego kod karcinoma kolona **(2a)**. Moguće je da je efikasnost adjuvantne terapije manja ukoliko tumor nije reagovao na (hemo)radioterapiju **(4c)**.

Količine i doze zračenja

Radioterapija se indikuje sa ciljem smanjenja rizika od pojave lokalnog recidiva u 'srednjoj/lošoj' grupi ili smanjenja veličine tumora (downsizing) kako bi se izvela radikalna hirurška intervencija kod cT4a tumora ('lokalno uznapredovala/loša' grupa). Često se daje tzv. boost doza od 4-6 Gy u dve do četiri frakcije prema primarnom tumoru, ograničavajući dozu zračenja na celokupnu količinu u slučaju dugoročnog CRT. Odgovarajuća sub-klinička doza nije precizno poznata, ali sa 5FU hemioterapijom treba da bude najmanje 46 Gy u 1.8- do 2-Gy frakcije **(3 a)**.

-Celokupan mezorektum je potencijalno mesto prisustva tumorskih depozita kod svih stadijuma tumora izuzev kod ranih tumora (T1, sm1) i treba da bude uključen u klinički opseg zračenja(CTV). Izuzetak su visoki tumori gde je dovoljno uključiti 4-5 cm distalno u odnosu na tumor. Ovo znači da kod ovih tumora donja granica zraka može da bude 5-6 cm distalno u odnosu na tumor.

-U opseg zračenja, osim mezorektalnih nodusa, potrebno je uključiti presacralne noduse duž a. rectalis superior-a do nivoa od S1-2 (ako su presacralni čvorovi radiološki obuhvaćeni, gornja granica CTV-a bi trebalo da bude čak i više) i noduse duž unutrašnjih ilijskih arterija do ispod bifurkacije ili do nivoa približno S1-2.

- Lateralni nodusi (duž a.a rectalis inferior, obturatoria i iliace interne do bifurkacije iliace communis) trebalo bi da budu obuhvaćeni zračenjem kod tumora lokalizovanih ispod peritonealne refleksije, na 9-12 cm od analne ivice. Rizik od postojanja metastaza u

lateralnim limfnim nodusima se smanjuje primenom radioterapije, te je procent lateralnih limfadenektomija znatno manji u zemljama Zapadne Evrope nego u Japanu. Medjutim, studije iz Azije pokazuju da su lateralni nodusi retko pozitivni kod niskih i srednjih tumora stadijuma pT1-2, kao i kod visokih tumora bez obzira na T-stadijum.

-Limfni nodusi oko a.iliace externe treba da budu obuhvaćeni zračenjem u slučaju infiltracije prednjih organa male karlice (mokraćna bešika, prostata, ženski polni organi)

-Fossae ischiorectalis bi trebalo da bude obuhvaćena jedino kada su uključeni levatorni mišići interni i eksterni sfinkteri.

-Limfni nodusi prepona treba da budu uključeni profilaktički, kada tumor raste na ili ispod dentalne linije.

-U slučaju prisustva metastaza u limfnim nodusima, obuhvaćenim zračenjem, koje se registruju imaging tehnikom (UZ, CT, NMR), uvek postoji rizik aberantnog širenja maligne bolesti, zbog čega je potrebno da se CTV proširi i na okolne regije.

Lokalni recidiv

- Pacijenti sa recidivom oboljenja (ukoliko radioterapija nije data u tretmanu primarnog tumora) treba da primaju preoperativnu radioterapiju (50 Gy za 5–6 nedelja) sa pratećom hemioterapijom **(3a)**
- Kod pacijenata koji su prethodno zraćeni, može se pokušati sa primenom dodatne radioterapije, eksterno, korišćenjem intraoperativne radioterapije (IORT), ili različitim tehnikama brachyterapije **(4d)**.
- Radikalnu hiruršku intervenciju treba sprovesti 6-10 nedelja nakon radioterapije **(4a)**.
- Kod pacijenata koji su zraćeni a kod kojih nije moguće sprovesti hiruršku intervenciju, treba razmotriti sistemsku hemioterapiju **(1a)**.

HEMIOTERAPIJA KARCINOMA DEBELOG CREVA I REKTUMA

ADJUVANTNA HEMIOTERAPIJA KARCINOMA KOLONA

Adjuvantna hemioterapija je sistemsko lečenje posle resekcije primarnog tumora, koje za cilj ima redukciju rizika od relapsa bolesti i smrti. Za razliku od lečenja metastatske bolesti, gde hemioterapija ima odredjen, obično predhodno izmeren cilj, u adjuvantnom lečenju ciljaju se moguće i verovatne mikrometastaze. Ovakvo lečenje je vremenski omedjeno, obično se dobro podnosi, ali računajući na, zapravo, zaštitnu prirodu ovog lečenja, najveća pažnju mora se obratiti na njegovu moguću toksičnost, kao i na selekciju pacijenata, pažljivo vrednujući individualni rizik od relapsa, i sve prognostičke faktore, kliničke, a danas sve više i molekularne.

U karcinomu debelog creva adjuvantno lečenje se preporučuje u stadijumu III (do 25% obolelih) i kod "visoko rizičnih" pacijenata u stadijumu II. Osnova za ove preporuke leže, najpre, u numerički iskazanom riziku od relapsa posle samo hirurškog lečenja: petogodišnje preživljavanje u I stadijumu je 85-95%, u II stadijumu 60-80%, u III stadijumu 30-60%. Uočljivo povećanje raspona sa lokalno sve raširenijom bolešću govori nam o razlikama medju pacijentima, koje pre svega reflektuju biološke karakteristike njihovih tumora. Širenje bolesti kroz serozu je obično smatrano odlučujućim kriterijumom za visoko i nisko rizične tumore, i jasno je da T4 tumori nose znatno veći rizik od T1-T3 tumora. U stadijumu III petogodišnje preživljavanje pada na 26% ukoliko je više od četiri limfna nodusa zahvaćeno tumorom.

Takodje, histološki gradus tumora 1 nosi manji rizik od relapsa nego gradusi 2 ili 3. Medju tumorima istog stadijuma i istog gradusa različitoj prognozi doprinose i vaskularna invazija, sadržaj DNK i timidinski indeks, kao i noviji prediktori odgovora na adjuvantno lečenje: mikrosatelitska nestabilnost (MSI), 18q delecija, K-ras mutacije, TP53, TGFBR2, DCC i ekspresija gena za timidilat sintazu. Danas se smatra da su najuticajniji od ovih faktora gubitak alela na hromozomu 18q (negativan prognostički značaj) i mikrosatelitska nestabilnost MSI (pozitivan prognostički značaj).

Konsensus danas postoji i oko definisanja visokog rizika za pacijente u stadijumu II; potrebno je da imaju bar jednu od navedenih karakteristika bolesti: manje od 12 pregledanih limfnih nodusa, loše diferentovan tumor (G3), postojanje vaskularne ili limfatične ili perineuralne invazije, postojanje opstrukcije ili perforacije uzrokovane tumorom, ili T4.

Adjuvantna hemioterapija je započela sa 5-fluorouracilom, 60-tih i 70-tih, i meta-analize ovih rezultata, objavljene krajem 80-tih, govorili su za malu korist u ukupnom preživljavanju, HR=0.83. Krajem 90-tih, na osnovu prednosti u DFS u NSABP C-04 studiji, novi standard je postao bolusni 5FU sa leukovorinom, bilo kao petodnevno davanje jednom mesečno (Mayo režim) tokom šest meseci ili jednom nedeljno (Roswell Park) tokom šest meseci.

Infuzioni 5FULV, sa 22-časovnom infuzijom 5FU tokom dva dana, uz bolusni 5FU i leukovorin, nazvan po istraživaču DeGramont režim, nije u randomizovanoj studiji pokazao prednost u DFS nad bolusnim Mayo ili Roswell Park režimom, ali je postao drugi opšteprihvaćeni standard, pre svega zbog boljeg profila toksičnosti.

ACCENT meta-analiza je 2009.godine **(1)** pružila definitivne dokaze koristi u preživljavanju primenom adjuvantnog 5FU nad samo hiruškim lečenjem: analizirano je preko 20000 pacijenata, praćenih preko osam godina, i dobijeno 10% apsolutnog poboljšanja ukupnog preživljavanja u III stadijumu bolesti.

X-ACT studija je pokazala da je kapecitabin, oralni prolek 5FU, aktivan kao mono agens u III stadijumu, sa dobrim profilom toksičnosti posle šestomesečne adjuvantne primene. I posle praćenja od gotovo sedam godina potvrđuje se bar ekvivalentnost DFS (HR=0.88) i OS (HR=0.86) izmedju kapecitabina i 5FU/LV, sa preplaniranom marginom neinferiornosti od 1.20 za DFS i 1.14 za OS.

Korist od dubleta pokazana je u nekoliko studija, ali pre svega u velikoj MOSAIC studiji, koja je na 2246 pacijenata upoređivala infuzioni 5FU/LV režim sa FOLFOX4 adjuvantnom hemioterapijom, trajanja šest meseci, za II i III stadijum bolesti. Posle šest godina praćenja, preživljavanje bez znakova bolesti (DFS-disease free-survival) bilo je značajno duže u grupi koja je primala FOLFOX4 nego 5FU/LV: 73.3% prema 67.4%, HR=0.80, p=0.03, a ukupno preživljavanje posle šest godina bilo je 78.5% prema 76%. Samo za pacijente u III stadijumu DFS je bio popravljeno za 24%, a preživljavanje za oko 4% (72.9% prema 68.7%), HR=0.80.

Kombinacija kapecitabina i oksaliplatina (XELOX) ispitana je na 1886 pacijenata u III stadijumu, prema bolusnom ili Roswell Park režimu 5FU/LV, i rezultati govore za prednost kombinacije u DFS (71% prema 66.5%, HR=0.80), uz različit profil toksičnosti: pacijenti u grupi koja je primala XELOX imali su manje dijareja i alopecije a više neuropatija, povraćanja i hand-foot sindroma.

Senzorna neurotoksičnost oksaliplatina mora biti predmet stalne pažnje lekara tokom, ali i posle adjuvantnog lečenja: u slučaju neurotoksičnosti gradusa 2 (parestezije/dizestezije koje ometaju funkcionisanje, ali ne i uobičajene dnevne aktivnosti) i gradusa 3 (parestezije/dizestezije sa bolom ili funkcionalnim oštećenjima) prekida se davanje oksaliplatina; po prekidu oksaliplatina zbog periferne neuropatije, 5FU ili kapecitabin treba nastaviti, do ukupno šest meseci.

U populaciji starijoj od 70 godina, FOLFOX4 je bio dobro tolerisan, sa izuzetkom neutropenija i trombocitopenija, kojih je bilo više nego kod mlađih od 70 godina. Kombinovana analiza dve najveće adjuvantne studije sa oksaliplatinom i 5FU pokazala je, medjutim, da nema koristi za starije, ni u DFS niti u ukupnom preživljavanju, primenom kombinacije.

Drugi esencijalni lek u terapiji metastatskog karcinoma debelog creva, irinotekan, nije potvrdio dobre rezultate oksaliplatina u adjuvantnoj primeni.

Sinergizam u citotoksičnom delovanju 5FU sa oksaliplatinom ili irinotekanom, dokazan u metastatskoj bolesti, kao i njihova suštinska ekvivalentnost u aktivnosti u metastatskoj bolesti, nije, dakle, mogla biti pokazana u adjuvantnom pristupu, nimalo za irinotekan, tek delimično za oksaliplatin. Utoliko je više intrigantan uspeh 5FU u adjuvantnom pristupu, kada se zna za njegov skroman terapijski odgovor u metastatskoj bolesti.

Standardni je stav, od početka devedesetih, da adjuvantna hemioterapija treba da traje šest meseci, ali ima i mišljenja da je dovoljno tri meseca. U toku je veliko internacionalno istraživanje IDEA, koje treba da da definitivni odgovor na ovo pitanje. Ovo postaje još važnije pitanje ako se zna da oksaliplatinska neurotoksičnost može predstavljati ozbiljan klinički problem još dugo po završetku adjuvantnog lečenja.

U više randomizovanih studija ispitivana je uloga bioloških agenasa, pre svega bevacizumaba i cetuksimaba, davanih uz adjuvantnu hemioterapiju FOLFOX4, i za sada su svi rezultati negativni: nema doprinosa bioloških agenasa uspehu adjuvantnog lečenja.

PREPORUKE

Adjuvantna hemioterapija u karcinomu kolona treba da bude ponudjena svim pacijentima u III stadijumu bolesti (bilo koji T, N1, M0 ili bilo koji T, N2, M0; prema starom stažiranju Dukes C ili Astler-Coller C1-3) podobnim za primenu hemioterapije (I,A).

Današnje evropske (ESMO) i svetske preporuke kao standardni pristup navode dublet sastavljen od oksaliplatina i 5FU/LV (FOLFOX4, XELOX ili FLOX) (I,A), a kada postoje kontraindikacije za oksaliplatin, monoterapija sa 5FU/LV, najpre kao infuzioni režimi (De Gramont, AIO režim), ili primena oralnih fluoropirimidina (kapecitabin). Kombinacija 5FU i oksaliplatina je superiornija od samo 5FU u pogledu DFS i OS (I,A).

Za populaciju stariju od 70 godina, pogotovo za one starije od 75, preporučuje se primena jednog agensa, 5FU ili kapecitabina, kako zbog bolje podnošljivosti, tako i zbog pokazanog malog ili nikakvog doprinosa oksaliplatina produženom preživljavanju. Zato se odluka da se stariji pacijenti u adjuvantnom pristupu leče i oksaliplatinom mora donositi veoma oprezno (III,D).

U našoj zemlji moguće je, prema Pravilniku i Listi lekova RFZO, primeniti fluoropirimidine u adjuvantnom lečenju, bilo kao bolusni ili infuzioni vid terapije, a kod starijih od 65 godina kapecitabin.

Adjuvantna hemioterapija ne preporučuje se rutinski u II stadijumu, za neselekcionisane pacijente u ovom stadijumu bolesti. Neophodna je, medjutim, podela ovih pacijenata na nisko i visoko rizične pacijente, prema prisustvu bar jednog od faktora rizika vezanih za tumor (manje od 12 pregledanih limfnih nodusa, slabo diferentovan tumor, vaskularna, limfatična ili perineuralna invazija, pT4 status, klinička prezentacija sa intestinalnom okluzijom ili perforacijom) (IV,B). Tako će visokorizični pacijenti, za razliku od niskorizičnih, biti kandidati za postoperativnu, adjuvantnu hemioterapiju sa 5FU ili kapecitabinom. Dodavanje oksaliplatina (imajući u vidu minimalnu korist od dodavanja oksaliplatina 5-fluorouracilu u II stadijumu bolesti) može se razmotriti u slučaju postojanja više od jednog faktora rizika kod mlađih pacijenata, i to kao individualna odluka.

Adjuvantna hemioterapija treba da započne što ranije, najranije četiri nedelje od operacije, a najkasnije 8-12 nedelja od operativnog lečenja. Prema dosadašnjim dokazima, adjuvantna hemioterapija treba da traje šest meseci (I,A).

Adjuvantna hemioterapija ima važno mesto u lečenju pacijenata sa karcinomom kolona, naročito u III stadijumu bolesti. Petogodišnje preživljavanje operisanih pacijenata je od uvođenja adjuvantne hemioterapije, pa do današnje kombinacije oksaliplatina i 5FU, poraslo sa 50%, devedesetih, do 70% danas. U II stadijumu bolesti, davanjem mono 5FU redukuje se rizik od smrti za apsolutnih 3-5%, dok primena kombinacije 5FU i oksaliplatina u III stadijumu bolesti apsolutno smanjuje rizik od smrti za 15-20% (I,A). Pri tome, doprinos 5FU je mnogo veći, sa do 15% koristi, dok je doprinos oksaliplatina 3-4%. Mnogi agensi, aktivni u metastatskoj bolesti, pokazali su se, međutim, neaktivnim u adjuvantnom lečenju. Budućnost adjuvantne terapije u karcinomu kolona je u prepoznavanju klinički validirane biologije tumora, a ne u ispitivanju agenasa sa marginalnom prednošću u preživljavanju, u neselekcionisanim populacijama pacijenata.

NEOAJUVANTNA I ADJUVANTNA HEMIOTERAPIJA KARCINOMA REKTUMA

Adjuvantna hemioterapija uvedena je u široku kliničku praksu lečenja karcinoma rektuma, stadijuma II i III, početkom devedesetih, zajedno sa radioterapijom, posle konsensus konferencije Nacionalnog Instituta za zdravlje SAD, 1990.godine. Racionala za primenu perioperativne hemioterapije je standardna, reč je o popravljanju rezultata samo hiruškog lečenja, eradicanjem subkliničkih depozita, ma gde se oni nalazili, a po analogiji sa primerima drugih solidnih tumora, pre svega karcinoma kolona. Razmatranje hemioterapije oduvek je u karcinomu rektuma bilo povezano i sa radioterapijom, koja već decenijama predstavlja deo standardnog lečenja ove bolesti. Za metastatsku bolest stavovi su mnogo jasniji: karcinom rektuma leči se kao karcinom kolona. Istraživanja u oblasti lokalno odmaklog, pa i ranog karcinoma rektuma išla su za traženjem optimalnog vremena i sheme zračne i hemioterapije, i njihovog međusobnog odnosa. Taj odnos zavisio je i zavisi od vrste i časa hiruškog lečenja, kao odlučujućeg u ovom terapijskom algoritmu.

Za ova razmatranja od kritične važnosti je tačnost preoperativnog stažiranja bolesti: njime se određuje dubina tumorske invazije (T stadijum) i zahvaćenost okolnih limfnih nodusa (N stadijum), ali i M stadijum, na osnovu dokaza o zahvaćenosti okolnih organa i/ili udaljenih metastaza. Tek na osnovu ove, preoperativne dijagnostike koja obično podrazumeva endoskopske i radiološke preglede, ali i na osnovu detaljnog patohistološkog nalaza moguće je danas doneti optimalan plan kombinovanog onkološkog lečenja, koji će podrazumevati najbolju sekvencu hirurgije, radioterapije i hemioterapije.

U manje od dvadeset godina, ceo koncept radio i hemioterapije u lečenju ranog i lokalno odmaklog karcinoma rektuma doživeo je temeljne izmene: od sekvencije hirurgija-adjuvantna hemioterapija-adjuvantna radioterapija, napretkom svih ovih metoda, kroz rezultate randomizovanih kliničkih studija, došlo se do boljih rešenja, sekvencijom preoperativna radio-hemioterapija – hirurgija +/- adjuvantna hemioterapija. Hemioterapija je sve to vreme zastupljena, manje ili više, ulogom jednog leka: 5-fluorouracila, i njegovim modulacijama.

Početak je, pre dvadeset godina, bio konsensus američkog NHI da se, uz radioterapiju, uvede postoperativna, adjuvantna hemioterapija, na osnovu rezultata američkih randomizovanih kliničkih studija, objavljenih sredinom osamdesetih. Od posebnog interesa bili su zaključci koji su se ticali prognostičke implikacije broja pregledanih limfnih nodusa: kod populacije

pacijenata sa negativnim pregledanim limfnim nodusima, rastući broj ovih nodusa bio je u direktnoj korelaciji sa poboljšanim ukupnim preživljavanjem. Kod onih sa 0-4 pregledana limfna nodusa, petogodišnje preživljavanje bilo je 68%, dok je kod onih sa pregledanih više od 14 limfnih nodusa, pet godina preživelo 82% pacijenata. Tako su izdvojeni subsetovi pacijenata sa povoljnim ishodom posle kombinovanog adjuvantnog lečenja: tumorima niskog rizika smatrani su T1/2N+, kao i T3N0, dok su sa visokim rizikom bili T3N+ ili T4. Za ovako definisane tumore niskog i visokog rizika, petogodišnje preživljavanje bilo je 76% odnosno 55%, a stopa lokalnih recidiva 9% odnosno 18%. Tada su definisani i drugi povoljni prognostički faktori: tumori visoko u rektumu, tumori resekovani totalnom mezorektalnom ekscizijom, adekvatan patohistološki izveštaj o hiruškim marginama i broju pregledanih limfnih nodusa.

Situacija je sa godinama postajala komplikovanija kad je reč o terapiji lokalno odmaklog karcinoma rektuma, jer su saopštavani sve značajniji dokazi da je kombinovano hemio-radioterapija efikasnija ako se ordinira preoperativno, nego postoperativno. Jasno je i da preoperativno lečenje ima više opravdanja kod lokalno odmakle bolesti nego u ranijim stadijumima, na primer u drugom stadijumu.

Evaluacija doprinosa hemioterapije preoperativnoj radioterapiji kod lokalno odmakle bolesti učinjena je u EORTC studiji 22921: pacijenti sa T3/4 tumorima randomizovani su u četiri grane (2 x 2 faktorijalni dizajn) da prime preoperativnih 45Gy sa ili bez konkurentnog 5FU/leukovorina a potom hiruško lečenje sa ili bez četiri ciklusa postoperativnog 5FU/leukovorina. Tako je u ovoj studiji vrednost postoperativne hemioterapije evaluirana u populaciji od koje je polovina primila preoperativnu hemioradioterapiju a druga polovina samo preoperativnu radioterapiju. Sa hemioterapijom bilo je oko 8-9% lokalnih recidiva, bez hemioterapije 17%, $p=0.002$. Postoperativna hemioterapija nije uticala na ukupno preživljavanje niti preživljavanje bez znakova bolesti, bez obzira na to da li je hemioterapija dodata preoperativnoj radioterapiji ili ne **(2)**. Na osnovu rezultata i ove studije, preoperativna hemio-radioterapija se etablirala kao novi standard lečenja lokalno odmaklog karcinoma rektuma, sredinom predhodne decenije.

Rutinska adjuvantna, postoperativna hemioterapija rezervisana je i dalje za sve centre gde nema razvijene kolo-proktološke hirurgije, gde se pacijenti ne zrače preoperativno, već je postoperativnoj hemio i radioterapiji ostavljeno da se bore sa često neadekvatno operisanim pacijentima, sa rest tumorima koji se prikazuju na prvom postoperativnom CT pregledu ili još kasnije, i da tako dolazimo u situaciju da kompromitujemo sve metode lečenja, primenjujući ih u neoptimalnim situacijama.

I bez novih studija, odgovore na neka relevantna pitanja može nam dati definitivni, hiruški patohistološki stadijum bolesti, koji je diskriminativan za prognozu bolesti, više nego pretretmanski klinički stadijum bolesti. Pokazano je da kod pacijenata koji postižu patološki kompletan odgovor posle hemio-radioterapije, a imali su klinički pokazanu nodalnu bolest, stopa lokalnih recidiva iznosi svega 2.4% a udaljenih metastaza svega 11.1%. To pokazuje povoljan prognostički efekat postizanja pCR, čak i u III stadijumu. Pacijenti sa pozitivnim limfnim nodusima i posle hemio-radioterapije imaju, suprotno, vrlo lošu prognozu.

To bi moglo sugerisati stavove da će pacijenti koji postižu odličnu regresiju u stadijumu bolesti u preoperativnom lečenju (do ypT0-2,N0) imati malu apsolutnu korist od adjuvantne hemioterapije, i da im to lečenje može biti, zapravo, suvišno, dok će oni pacijenti kod kojih nije postignuto snižavanje stadijuma bolesti preoperativnim lečenjem, biti, zapravo, kandidati za primenu adjuvantne hemioterapije. To su pacijenti čiji se rizik od relapsa bolesti, lokalnog ili udaljenog, procenjuje kao visok.

Nekoliko decenija 5FU je bio jedini široko korišćen hemioterapijski agens u neoadjuvantnom i adjuvantnom lečenju karcinoma rektuma. Poslednjih godina postoje brojne II i III faze kliničkih studija u kojima je pokazana efikasnost i bezbednost kapecitabina u ovim indikacijama, kao oralnog fluoropirimidina koji imitira fakmakokinetiku kontinuirane infuzije 5FU. Takodje, oksaliplatin se pokazuje kao aktivni radiosenzitajzer, mada su ispitivanja ovog leka, u kombinaciji sa fluoropirimidinima i dalje u toku. Biološki agensi, cetuksimab i bevacizumab su, za sada, u ranijim fazama kliničkih ispitivanja.

Jasno je danas da su naučni dokazi o koristi adjuvantne hemioterapije u pogledu produženog preživljavanja bez znakova bolesti i ukupnog preživljavanja u karcinomu rektuma slabiji nego u karcinomu kolona. Praksa iz 90-tih, da se primeni oko 50 Gy postoperativne zračne terapije sa konkomitantnim 5FU, a potom još četiri ciklusa 5FU-LV, postepeno je, tokom predhodne dekade zamenjivana, a na osnovu rezultata nemačke studije da se preoperativnom hemio-radioterapijom smanjuje procent recidiva, konceptom preoperativnog lečenja. Tako je danas važeći evropski standard upotreba kontinuirane infuzije 5-fluorouracila uporedo sa radioterapijom, čemu sledi totalna mezorektalna ekscizija, a potom još četiri ciklusa adjuvantne hemioterapije bolusnim 5-fluorouracilom.

Iako se mnogo spekulise o različitom odgovoru na adjuvantnu hemioterapiju u karcinomu kolona i rektuma, to tek treba dokazati, jer su studije u karcinomu kolona radjene na mnogo većem uzorku pacijenata.

PREPORUKE

Preoperativna hemio-radioterapija

Preoperativna hemio-radioterapija kojoj sledi adjuvantna hemioterapija u poredjenju sa postoperativnom, adjuvantnom hemio-radioterapijom značajno redukuje stopu lokalnih recidiva, ima manje ispoljenu akutnu i hroničnu toksičnost, i može da omogući veću stopu sfinkter-poštednih operacija, smanjivanjem tumora niske lokalizacije u rektumu. Stope udaljenih relapse, kao i ukupnog preživljavanja, ostaju, medjutim, slične kod oba pristupa (I,A). Standardna, dugotrajna preoperativna radioterapija podrazumeva dozu od 45-50Gy (II,A), i uvek se kombinuje sa fluoropirimidinskom hemioterapijom (I,A). Dugotrajne, kontinuirane infuzije izgleda da su bolje od bolusnih, kao i oralni prolekovi 5FU, kapecitabin ili uracil-tegafur (II,A). Kombinovano, hemio-radioterapijsko lečenje je obavezno kod lokalno odmaklih tumora (cT4 ili zahvatanje mezorektalne fascije), dok se kod manjih tumora, gde smanjivanje nije neophodno, i gde nema zahvatanja mezorektalne fascije, može sprovesti i kratkotrajna preoperativna radioterapija.

Postoperativno adjuvantno lečenje

Ukoliko pacijenti nisu primili preoperativni tretman, postoperativna radioterapija i hemioterapija su potrebne, i to u slučaju zahvaćenosti cirkumferentne margine, perforativnih tumora ili u svakom drugom slučaju visokog rizika za lokalni relaps bolesti (tumori veći ili jednaki pT3b i/ili nodus pozitivni) (I,A). Ukupno trajanje postoperativnog lečenja treba da je šest meseci, i treba da sadrži 5FU, bolusni ili infuzioni, ili kapecitabin, konkomitantno sa radioterapijom (50Gy, 1.8-2.0Gy/frakcija), na početku lečenja, ili tokom trećeg i četvrtog ciklusa hemioterapije (I,B). Nije sasvim jasan doprinos samo radioterapije postoperativno, bez konkomitantnog 5FU (I,E).

U slučaju da je prvo sprovedeno hiruško lečenje, sa ili bez postoperativne zračne terapije, adjuvantna hemioterapija sa 5FU smanjuje stopu udaljenih relapsa i popravlja

preživljavanje (I,A). Novije studije pokazuju da je njen efekat manje značajan u slučaju preoperativno sprovedene hemio-radioterapije ili radioterapije, ali prevladjuje mišljenje da adjuvantnu hemioterapiju i dalje treba primenjivati, u II i III stadijumu bolesti. Preporučuje se adjuvantni 5FU, intravenski ili oralni, sa ili bez oksaliplatin (prema podacima iz studija na modelu karcinoma kolona) (V,C). Izuzeci od potrebe za adjuvantnom hemioterapijom za sada bi bili pacijenti u II stadijumu sa niskim rizikom za relaps, gornji pT3N0 tumori posle totalne mezorektalne ekscizije sa bar 12 pregledanih limfnih nodusa, kao i pacijenti bez odgovora na preoperativnu hemio-radioterapiju (IV,D). Adjuvantno lečenje može se primeniti, u slučaju urednog postoprativnog toka, već posle četiri nedelje, maksimalno 8-12 nedelja posle hirurgije. Kod starijih pacijenata treba razmotriti inicijalnu redukciju doza hemioterapije (IV,B). Ukupno trajanje perioperativnog lečenja treba da je šest meseci: u slučaju preoperativne hemio-radioterapije adjuvantna hemioterapija treba da traje oko 4 meseca, a ako nije bilo preoperativnog lečenja, adjuvantna hemioterapija sa ili bez radioterapije treba da traje do 6 meseci (IV,B).

HEMIOTERAPIJA ODMAKLOG KARCINOMA KOLOREKTUMA

Hemioterapija metastatskog stadijuma karcinoma kolorektuma predstavlja veliko i značajno poglavlje u kliničkoj onkologiji, imajući pre svega u vidu učestalost ove maligne bolesti (na drugom ili trećem mestu, u većini zemalja sveta, u oba pola), ali i učestalost metastatskog stadijuma bolesti: do 1/3 obolelih otkriva se u metastatskoj bolesti, a polovina obolelih razvije metastaze u toku razvoja svoje bolesti, doprinoseći visokim stopama mortaliteta karcinoma kolorektuma.

Terapijska strategija metastatskog karcinoma kolorektuma podrazumeva evaluaciju opšteg stanja pacijenta, funkcije organa i komorbiditeta. Optimalnu strategiju za ove pacijente određuje multidisciplinarni tim, koji uz medikalnog i radijacionog onkologa mora imati i onkološkog hirurga koji je stručnjak za resekcije jetre u ovom stadijumu bolesti.

Najveći broj pacijenata ima metastatsku bolest koja nije resektabilna, ili bar ne inicijalno resektabilna. Vrednost multidisciplinarnog konzilijarnog tima je i u selekciji pacijenata koji su inicijalno za resekciju metastaza, ali i onih koji su inicijalno neresektabilni ali mogu postati podobni za resekciju posle značajnog odgovora na kombinovanu hemioterapiju.

Lečenje hemioterapijom pacijenata čije su metastaze jasno neresektabilne je značajno napredovalo uposlednjoj deceniji. Oslonac palijativne hemioterapije decenijama je bio 5-fluorouracil, lek sintetisan krajem 50-tih, jedini dostupan za lečenje ove bolesti. Sa ovim lekom optimalno postizano preživljavanje bilo je do godinu dana. U poslednjoj deceniji na scenu je stupilo šest novih agenasa, i to: irinotekan i oksaliplatin kao novi hemioterapijski agensi, kapecitabin kao novi oralni fluoropirimidin, bevacizumab, cetuksimab i panitumumab kao biološki agensi. Svi ovi agensi su uvedeni u redovnu praksu na osnovu popravljanja ishoda lečenja u metastatskoj bolesti, i to vrlo brzo, pa kliničari i dalje uče kako da ih najbolje upotrebe u algoritmu lečenja ove bolesti. Individualizaciji lečenja doprinosi ne samo ovo mnoštvo lekova, već i napredak uvođenjem, kao rutinskog, KRAS mutacionog testiranja. Lečenje metastatskog karcinoma kolorektuma zasniva se, danas, tako, na individualnom praćenju resektabilnosti bolesti i molekularnom profilisanju tumora. Opšte je prihvaćen stav, publikovan 2005.godine **(3)**, da je optimalna strategija da svi pacijenti treba da prime sve raspoložive lekove, jer je tako postiže najbolje ukupno preživljavanje, u toku lečenja koji se naziva **terapijski kontinuum**. Ovi principi, ne važe, međutim, za biološke lekove, monoklonska antitela. Tu je, za sada, od velikog značaja saznanje da pacijenti sa mutiranim KRAS tumorima nemaju koristi od EGFR inhibicije.

Kombinacija oksaliplatina ili irinotekana sa 5FU/LV (FOLFOX ili FOLFIRI) obezbedjuje veću stopu terapijskog odgovora (RR), duže preživljavanje bez progresije (PFS) i duže ukupno preživljavanje (OS) nego mono-hemioterapija 5FU, modulirana leukovorinom. Superiornost kombinovanih režima je pokazana još 2000.godine, prednošću u PFS od oko tri meseca, zatim, i u OS, za preko tri meseca. U studiji Tournigard iz 2004.godine **(4)** direktno su uporedjene kombinacije sa ova dva leka, i potvrđeno da su FOLFOX i FOLFIRI režimi vrlo slične efikasnosti. Ono što ove režime razlikuje je profil toksičnosti: sa oksaliplatinom ima više periferne neuropatije, a sa irinotekanom više alopecije i dijareja. Terapijski kontinuum ne govori o jasnom redosledu davanja lekova, niti o prednosti kombinovanog davanja nad sekvencijalnim, ali se danas kombinovani režimi, FOLFOX ili FOLFIRI, najčešće primenjuju inicijalno, kod pacijenata dobrog opšteg stanja, onih sa potencijalno resektabilnim metastazama i onih gde je zbog tumorskog opterećenja i izraženih simptoma bolesti potrebno postići brzi odgovor, sa smanjenjem tumora i/ili postizanjem resektabilnosti metastaza, kao i povlačenjem simptoma. Sekvencijalni pristup, sa inicijalnim 5FU/LV režimom, moguć je kod pacijenata sa lošijim opštim stanjem i komorbiditetima, ili malim tumorskim opterećenjem i oligosimptomatskom bolešću. U razvijenim onkološkim sredinama ima oko 15% pacijenata koji su inicijalno lečeni samo fluoropirimidinima.

Kapecitabin je jedan od lekova koji su ušli u kliničku praksu u ovoj dekadi, i brzo je, kao oralni prolek 5FU, postao etablirani deo kombinovanih režima, sa oksaliplatinom (XELOX) ili irinotekanom (XELIRI). Uspešna alternacija 5-fluorouracilu je rezultat slične efikasnosti i bezbednosti, i pogodnosti uzimanja leka. Kombinacija sa irinotekanom se pokazala nešto toksičnijom, pa se doze lekova nešto redukovane, kapecitabin sa 2000mg/m²/dnevno na 1600, a irinotekana sa 250mg/m² na 200. U XELOX doze su: oksaliplatin 85mg/m² a kapecitabin 2000mg/m², oba režima primenjuju se na tri nedelje.

Pitanje **dužine trajanja hemioterapije** u metastatskom kolorektalnom karcinomu je i dalje otvoreno. Moguće je davati hemioterapiju u fiksnim periodima, tri do šest meseci, ali i do progresije ili neprihvatljive toksičnosti. Prekidi kombinovane hemioterapije ili manje intenzivne hemioterapije mogu se razmatrati kada se pojavi kumulativna toksičnost, kada metastaze nisu resektabilne i ukoliko je postignuta kontrola bolesti. Jedna od mogućnosti je i nastavljanje terapije održavanja samo fluoropirimidinima, posle kombinovane hemioterapije, što popravlja preživljavanje bez progresije, u poredjenju sa potpunim prekidom lečenja. Ponovno uvođenje kombinovane hemioterapije je obično indikovano u slučaju progresije.

Druga linija hemioterapije zavisi od predhodnog lečenja. U citotoksičnom trouglu fluoropirimidini-oksaliplatin-irinotekan, ukoliko je prva linija samo fluoropirimidini, druga linija je oksaliplatinska ili irinotekanska kombinacija, a ukoliko se započinje kombinacijom, posle progresije na oksaliplatinsku kombinaciju sledi irinotekanska u drugoj liniji, i obrnuto. Irinotekan se može davati kao mono-terapija, ali je u punoj dozi (250-350mg/m² na tri nedelje) njegova toksičnost često neprihvatljiva, dok se oksaliplatin mora davati isključivo u kombinaciji. Kapecitabin je u svakoj liniji lečenja alternativa 5-fluorouracilu.

Biološka terapija u metastatskom karcinomu kolorektuma je unapredila delovanje citotoksične hemioterapije, ali je njen domet i dalje ograničen. Dve su grupe lekova danas u širokoj kliničkoj praksi: bevacizumab, monoklonsko antitelo na receptor vaskularnog endotelnog faktora rasta (VEGF), i cetuksimab i panitumumab, monoklonska antitela na ligand receptora za epidermalni faktor rasta (EGFR).

Bevacizumab je prvo pokazao efikasnost kada je dodat režimu irinotekan-bolusni 5FU (IFL), i to dodatnu korist u preživljavanju, kao i preživljavanju bez znakova progresije (10.0 prema

6.2 meseca). Problem sa tumačenjem rezultata je nastao ubrzo, jer IFL već u to vreme nije rutinski primenjivan, ali je bevacizumab onda inkorporiran u druge, aktuelne režime, kao što su FOLFOX ili FOLFIRI.

Cetuksimab i panitumumab su prvo odobreni od strane FDA za lečenje refraktarnog metastatskog kolorektalnog karcinoma, jer su to bila populacija pacijenata na kojoj je ispitivana njihova aktivnost. U dobro dizajniranim studijama, ova antitela su ispitivana protiv najbolje suportivne terapije: panitumumab je postigao umeren napredak u PFS (8.0 prema 7.3 meseca), dok je cetuksimab popravio i preživljavanje, sa HR=0.86. Rano je primećeno da samo neki pacijenti imaju korist od ove terapije., nezavisno od imunohistohemijski određene EGFR pozitivnosti. Ispitivanja su nastavljena, CRYSTAL studijom, gde je cetuksimab dodat FOLFIRI hemioterapiji u prvoj liniji, i dobijeno je popravljavanje i PFS i OS za jedan mesec. Poslednjih godina je bačeno novo svetlo na KRAS signalni put, posebno kada se u terapiji koriste EGFR inhibitori, i pokazano je da je mutacija u KRAS, nishodnoj tirozin-kinazi unutar EGFR signalnog puta, ključna odrednica pacijentovog odgovora. Aktivnost EGFR inhibitora, panitumumaba i cetuksimaba, rezervisana je samo za nemutirane, KRAS wild-type (wt) tumore, kojih je oko 60% u populaciji obolelih od kolorektalnog karcinoma. Postojanje mutiranih tumora, a radi se o mutacijama na kodonima 12 i 13, ne samo da ne donosi korist, već preživljavanje kod ovih pacijenata može biti i kraće, primenom EGFR inhibitora, uz citotoksičnu hemioterapiju.

Kada je načinjena meta-analiza rezultata OPUS I KRYSTAL studija, opstali su prvobitni nalazi CRYSTAL studije: kod wt tumora redukovan je za 34% rizik od progresije (HR=0.66) dodatkom cetuksimaba FOLFIRI hemioterapiji, a od smrti za oko 20% (HR=0.81). Suprotno ovom zaključku, u COIN studiji nije bilo koristi od dodavanja cetuksimaba citotoksičnoj hemioterapiji (XELOX ili mFOLFOX6), već je samo povećana toksičnost. Ovakvi nalazi govore i o važnosti izbora hemioterapije koja će biti ordinirana uz cetuksimab, kod pacijenata sa wild type tumorima.

Svi ovi naponi, učinjeni poslednjih godina, doveli su do jasne promene kliničke prakse u mnogim sredinama: danas je KRAS mutaciono testiranje redovan postupak, kod svih pacijenata sa metastatskim kolorektalnim karcinomom. Terapijski postupak zavisi i od nalaza testiranja ovog prediktivnog molekularnog markera. Složenost i medjuzavisnost nishodnih signalnih puteva u malignoj ćeliji kolorektalnog karcinoma ukazuju i na značaj BRAF mutacija. Na osnovu današnjih saznanja može se zaključiti da BRAF mutacioni status ima snažan prognostički značaj u ranim linijama lečenja, ali ne i prediktivni za primenu EGFR inhibitora.

Postulat da svi pacijenti treba da prime sve aktivne lekove tokom svoje metastatske bolesti, neki istraživači su ispitivali primenjujući sva tri citotoksična agensa odjednom, ili dajući dualnu inhibiciju biološkom terapijom. Može se načelno reći da su ovi rezultati razočaravajući, odnosno, da nije nadjen put koji dobro cilja na biologiju ovih tumora.

EGFR inhibitori su, dakle, aktivni u prvoj liniji, ali i kod refraktarnih pacijenata. Bevacizumab je aktivan u prvoj ali i u drugoj liniji. Zanimljivo je da je u ECOG 3200 studiji dobijeno produženo preživljavanje u drugoj liniji, kada je bevacizumab dodat FOLFOX4 hemioterapiji (OS 12.9 prema 10.8 meseci). Kontroverzno je pitanje nastavka bevacizumaba posle progresije bolesti: u BRITE registru, primarno kreiranom da se ispita toksičnost bevacizumaba u kliničkoj praksi, 642 pacijenta je primilo ovaj lek u drugoj liniji i posle toga. Ta grupa je imala značajno duže preživljavanje, 31.8 meseci, u poredjenju sa onima koji ga nisu dobijali posle progresije, 19.9 meseci. Nastavljanje bevacizumaba posle progresije, i korist u preživljavanju posle toga je provokativan rezultat, ali se mora naglasiti da ovo nije

bila randomizovana studija, dizajnirana da prati kontinuirano davanje bevacizumaba, pa rezultati ne mogu biti ekstrapolirani.

Oprez pri davanju bioloških lekova potiče od njihovih klasnih toksičnosti. Pri davanju bevacizumaba treba obratiti pažnju na hipertenziju, proteinuriju, arterijsku trombozu, krvarenja iz sluznica, gastrointestinalne perforacije i otežano zarastanje rana. Pacijenti stariji od 65 godina sa anamnezom arterijskog trombotičkog događaja su u značajno većem riziku od arterijske tromboze u toku lečenja bevacizumabom. Anti-EFGR antitela u najvećeg broja pacijenata indukuju akneiformni raš. Pored raša, može se, redje, javiti hipomagnezijemija. Cetuksimab je himeričko antitelo koje daje samo nešto više alergijskih reakcija od humanog monoklonskog antitela panitumumaba.

Najveći broj pacijenata u metastatskom stadijumu kolorektalnog karcinoma nema mogućnost hiruške resekcije, zbog multiplih metastaza, pa je progresija bolesti neizbežna. Već je rečeno da primena svih lekova, sa terapijama održavanja i ponovnim uvođenjem aktivnih režima, kao i primenom bioloških agenasa, postiže dobre rezultate, dovodeći danas do prosečnog preživljavanja od oko dve godine kod ovih pacijenata. To je dvostruko duže preživljavanje nego pre samo deset godina, kada je bio dostupan samo 5FU, i predstavlja jedan od većih uspeha kliničke onkologije solidnih tumora uopšte.

Hemioterapija i hiruško lečenje metastatske bolesti u jetri

Jetra je veoma često mesto metastaziranja, odmah posle zahvaćenosti limfnih nodusa, u karcinomu kolorektuma, i u svim solidnim tumorima,. Oko 15-20% pacijenata sa metastatskim karcinomom kolorektuma ima metastaze u jetri u času dijagnoze, a do 60% pacijenata će razviti metastaze u jetri tokom svoje bolesti. Često se radi o oligometastatskoj bolesti, sa potencijalno kurabilnom resekcijom i/ili ablacijom metastaza u jetri. **Resekcije jetre danas imaju minimalne stope morbiditeta i mortaliteta, a mogu dovesti do izlečenja ili dugotrajnog preživljavanja. U današnjem algoritmu lečenja, ove resekcije su postale standard, ali mesto hemioterapije u perioperativnom periodu ostaje nejasno.**

Hemioterapija sa kurativnim pristupom može, u karcinomu kolorektuma biti ordinirana na jedan od sledeća tri načina: adjuvantna, neoadjuvantna ili konverzionna. Klasična adjuvantna hemioterapija pripada operabilnom karcinomu kolorektuma, II i III stadijuma, ali se u kontekstu kurativne resekcije jetre može govoriti o adjuvantnoj hemioterapiji, posle Ro resekcije jetre. Racionala ovog lečenja je da se eradikiraju rezidualne mikrometastaze. Neoadjuvantna se odnosi na hemioterapiju primenjenu pre planirane resekcije i inače resektabilne bolesti, dok je konverzionna namenjena pacijentima koji su inicijalno neresektabilni, odnosno potencijalno resektabilni, a mogu se resekovati posle uspešnog kursa hemioterapije.

Racionala neoadjuvantne hemioterapije je da eradikira mikrometastaze koje se mogu pojaviti u oporavku posle hiruškog lečenja, da se evaluiira hemiosenzitivnost tumora, da se smanje poznate metastaze do veličine koja olakšava hiruško lečenje, sve to po analogiji sa, recimo, lokalno odmaklim karcinomom dojke. U studijama je pokazano da pacijenti sa metastatskim kolorektalnim karcinomom koji progrediraju na ovu hemioterapiju imaju mnogo manju verovatnoću petogodišnjeg preživljavanja nego oni koji ostvare terapijski odgovor ili bar stabilizaciju bolesti. Kod onih koji su u adjuvantnom pristupu primali FOLFOX, ova hemioterapija nije dobar izbor za adjuvantnu i neoadjuvantnu terapiju metastaza u jetri. Na osnovu loših rezultata irinotekana, bevacizumaba i cetuksimaba iz studija za II i III stadijum bolesti, ove lekove ne bi trebalo primenjivati kod resektabilnih metastaza u jetri.

Pitanje konverzije neresektabilnih u resektabilne metastaze u jetri je možda još značajnije: konverzionna hemioterapija i sledstvena resekcija je usvojena kao standard i bez podataka iz

randomizovanih studija, jer nosi kao posledice veću stopu izlečenja nego što to može ponuditi samo sistemska hemioterapija. Radi se, ipak, o malim procentima: do izlečenja, bilo da ga definišemo kao peto- ili desetogodišnje preživljavanje ili kao trogodišnje preživljavanje bez progresije nije lako stići. U seriji Adam i sar. objavljenoj 2009. godine od 184 inicijalno neresektabilna pacijenta sa R0 resekcijom samo njih 24 je bilo efektivno izlečeno (bili su bez znakova bolesti i bez lečenja duže od pet godina); tih 16% su i bili bolesnici bolje prognoze, sa do tri metastaze, od kojih nijedna nije bila veća od 3cm, i oni koji su postigli kompletan patološki odgovor. Mnogo manje šanse za dugotrajno preživljavanje imaju R0 resekovani pacijenti čije su metastaze bila brojne i velike i koji nisu postigli kompletnu remisiju.

Sa uvodjenjem biološke terapije, i konverzioni pristup postaje zanimljiviji, ali rezultati ponavljaju igru malih brojeva: u studiji Saltz i sar. FOLFOX/XELOX grana ima 6.0% pokušaja kurativnih resekcija, dok sa dodatkom bevacizumaba ovih resekcija 8.4%; u CRYSTAL studiji FOLFIRI je omogućio 1.7% resekcija jetre, a sa dodatkom cetuksimaba 4.8%; u OPUS studiji, samo za wt tumore, FOLFOX 3% resekcija, a sa cetuksimabom 12%, ali sve to na malom broju pacijenata.

Uvodjenje perioperativne hemioterapije produbilo je i saznanja o neželjenim dejstvu ovih terapija na jetru, i, na taj način, povećanju hiruških komplikacija. Steatoza udružena sa irinotekanom kategorisana je kao nealkoholni steatohepatitis (NASH), i posledica je akumulacije lipida u jetri. Ovo stanje može, u 10-20% pacijenata dovesti do ciroze, od čega će 40-60% razviti insuficijenciju jetre. Debljina pacijenta je faktor rizika za razvoj NASH. Oksaliplatin izaziva sinusoidnu dilataciju, perisinusoidalnu fibrozu i fibroznu vaskularnu okluziju. Promene izazvane neoadjuvantnom hemioterapijom traju 3-4 meseca, a izgleda da je hiruški rizik najveći u prvih mesec dana posle poslednje doze leka.

Najvažniji aspekt resekcija jetre je angažovanje multidisciplinarnog tima eksperata, za odluku kojom će se odrediti optimalna terapijska strategija za svakog pacijenta.

PREPORUKE

Za sada su klinički faktori selekcije ti koji najviše utiču na izbor hemioterapije u prvoj liniji: klinička prezentacija bolesti i ispoljavanje biologije tumora (raširenost i brzina pojave metastaza, simptomi bolesti, postojanje molekularnih prognostičkih faktora) ali i faktori u vezi sa pacijentom (pridružene bolesti, dob, performans status) i faktori vezani za lekove (dostupnost, prediktivni faktori). Cilj lečenja se formira na osnovu svega rečenog, a on može biti od dugotrajnog preživljavanja posle kurativne resekcije malog broja metastaza u jetri pa do ublažavanja simptoma i izvesnog produženja preživljavanja.

Pacijenti se, tako, mogu stratifikovati u četiri grupe: grupa 0 su oni sa jasno resektabilnim metastazama (R0) u jetri, čak i bez preoperativne hemioterapije; grupa 1 su pacijenti kod kojih je moguće postići smanjenje meta u jetri indukcijom (konverzivnom) hemioterapijom, a kako to otvara put ka dugotrajnijem preživljavanju, treba u startu primeniti najaktivniji režim, da bi se metastaze smanjile kod što većeg broja pacijenata; grupa 2 je intermedijarna, jer je cilj više palijativni nego kurativni, nije realno postići resektabilnost, ali treba primeniti vrlo aktivnu prvu liniju lečenja, da bi se postigla regresija metastaza u kratkom vremenu i ublažili već ispoljeni simptomi bolesti ili komplikacije rasta tumora, da bi se uticalo na dugotrajnost postignutog odgovora, na vreme do progresije i ukupno preživljavanje; grupa 3 su pacijenti kod kojih maksimalno smanjenje metastaza nije primarni cilj lečenja, jer nema znatnijih simptoma, pa je cilj da se odloži progresija bolesti i produži preživljavanje u uslovima malog tumorskog opterećenja; zato se ovde može započeti lečenje jednim lekom ili dobro tolerišućim dubletom.

Citotoksični lekovi za prvu liniju su fluoropirimidini (5FU+LV, najpre primenjeni kao 24 ili 48-časovna infuzija, na dve nedelje) ili oralni prolekovi (kapecitabin, UFT, S1), irinotekan i oksaliplatin; ovi lekovi se najčešće primenjuju kao dubleti (FOLFOX, FOLFIRI), izuzetno kao triplet (FOLFOXIRI) U biološkoj terapiji monoklonskim antitelima bevacizumab se uvek kombinuje sa fluoropirimidinima a moguće je i dodati oksaliplatin ili irinotekan, dok se cetuksimab ili panitumumab kombinuju samo sa FOLFIRI ili FOLFOX režimima.

Predlozi za prvu liniju dolaze više na osnovu retrospektivnih analiza i manjih studija, nego iz randomizovanih studija visokog nivoa dokaza. Za grupu 1 (potencijalno resektabilni) i grupu 2 (simptomatski) predlog je triplet, bilo kao hemioterapijski dublet plus monoklonsko antitelo ili, izuzetno, kao hemioterapijski triplet. U grupi 1 kombinacija sa cetuksimabom ili pertuzumabom može prevagnuti nad kombinacijom sa bevacizumabom kod KRAS wt tumora, jer je terapijski odgovor izgleda veći (III,B). Za grupu 3 dolazi u obzir mono fluorouracil sa ili bez bevacizumaba.

Hirurgiju posle indukciono hemioterapije treba planirati četiri nedelje posle hemioterapije +/-cetuksimab, a 5-6 nedelja posle terapije koja sadrži bevacizumab (III,B). Perioperativni morbiditet je više vezan za dužinu primene hemioterapije nego za vrstu (oksalipatin dovodi do sinusiodnih lezija jetre, a irinotekan do steatohepatitisa). Polovina resekcija se obavi posle četiri meseca trajanja hemioterapije, a 80% posle šest meseci indukciono hemioterapije. U slučaju kompletne radiografske remisije, lezije obično sadrže viabilne ćelije, pa je potrebno ukloniti, ukoliko je moguće, mesta svih inicijalnih lezija (III,B).

Medijana trajanja prve linije je samo šest meseci, jer se terapija prekida ne samo zbog progresije bolesti, već kod bar polovine pacijenata iz drugih razloga. To omogućava primenu koncepta reindukcije, ponovne primene iste terapije, ukoliko je terapija zaustavljena bez progresije bolesti (III,A). Ovom, "stop-and-go" konceptu, alternativa je predhodno planiranje intervala bez terapije i dužine trajanja prekida, koncept "intermitentnog lečenja", jer oba ova koncepta omogućavaju preživljavanje slično onom kod davanja terapije do progresije bolesti. Od mnogo faktora, pre svega podnošljivoosti lečenja, zavisi da li će se terapija nastaviti u potpunom ili smanjenom obimu, redukujući pre svega primenu jednog ili više lekova.

Druga linija lečenja nastupa onda kada je potrebno promeniti osnovni hemioterapijski režim kojim je započeto lečenje. Nekoliko agenasa ipak može i treba da bude ponovo upotrebjeno u drugoj i narednim linijama, uprkos pokazanoj rezistenciji na kombinaciju u prvoj liniji. Ovo se odnosi na 5FU i bevacizumab, dok se oksaliplatin i irinotekan smenjuju u prvoj i drugoj liniji. Kod KRAS wt tumora, ukoliko EGFR antitela nisu data u prvoj liniji, moguće je u drugoj ili trećoj liniji primeniti cetuksimab sa ili bez irinotekana, panitumumab sa ili bez FOLFIRI.

Hirurško lečenje metastatske bolesti u jetri

Veliki broj bolesnika sa kolorektalnim karcinomom (oko 65%) ima metastatsku bolest koja se najčešće manifestuje u jetri (u preko 40% slučajeva).

Metastaze kolorektalnog karcinoma u jetri dijagnostikuju se ili sinhrono ili metahrono sa dijagnozom primarnog tumora. Među bolesnicima sa metastatskom bolesti njih 25% ima metastaze ograničene na jetru.

U periodu od 1990. godine do danas postignut je značajan napredak u 5-godišnjem preživljavanju bolesnika sa hepatičnim metastazama koji su lečeni resekcijom jetre i to od 35%, do preko 50% uz udruženu primenu citotoksične hemoterapije. Novije studije potvrđuju i 10-godišnje preživljavanje kod 24-28% bolesnika.

Prognostički faktori kod metastaza kolorektalnog karcinoma u jetri

U prethodnim godinama pronađena je veza pojedinih prognostičkih faktora sa pojavom recidiva bolesti i sa ukupnim preživljavanjem bolesnika sa metastazama kolorektalnog karcinoma koji su lečeni resekcijom jetre.

Prognostički značaj faktora kao što su stadijum primarnog tumora, interval između dijagnoze primarnog i metastatskog tumora, broj i veličina metastatskih nodusa, status hirurške margine, prisustvo ekstrahepatičnog recidiva ili metastatske bolesti, prisutstvo satelitskih lezija, serumski nivo tumorskog markera CEA, alkalne fosfataze i albumina potvrđen je u pojedinim studijama a navedeni prognostički faktori su upotrebljeni za scoring sisteme bazirane na velikim serijama operisanih bolesnika sa metastazama kolorektalnog karcinoma kao što su Nordlingerov, Fongov i Schindleov scoring sistem.

Dijagnostika metastaza kolorektalnog karcinoma

Klinička sumnja na metastatsku bolest kolorektalnog karcinoma mora biti potvrđena imaging dijagnostikom, multidetektor kompjuterskom tomografijom (MDCT) ili magnetnom rezonancom (MR). Primena pozitron emisione tomografije (PET CT) je od značaja za procenjivanje raširenosti metastatske bolesti u kombinaciji sa MDCTom ili MR-om.

Budući da je procena resektabilnosti u savremenoj hepatičnoj hirurgiji vezana za funkcionalni parenhim jetre koji ostaje posle resekcije, preoperativna dijagnostika danas u selektovanim slučajevima obavezno obuhvata i (a) volumetrijsku analizu, (b) ispitivanje funkcije jetre primenom dinamičkih testova i (c) virtuelnu rekonstrukciju jetre i svih njenih struktura i njihovog odnosa sa tumorskim promenama (program MEVIS i drugi)

Lečenje bolesnika sa resektabilnim metastazama u jetri

Hirurško razmatranje o primeni sistemske hemoterapije

Primena sistemske hemoterapije kod bolesnika sa resektabilnim metastazama u jetri je predmet debate u poslednjim studijama. Malo hirurga ne bi prihvatilo stav da solitarna, metahrono dijagnostikovana, metastaza u jetri treba da se primarno leči resekcijom jetre a da multiple, bilateralne, sinhrono metastaze treba primarno lečiti neoadjuvantnom hemoterapijom.

Pojedini hirurzi smatraju da lečenje većine a ne samo sinhrono dijagnostikovanih metastaza treba započeti hemoterapijom dok drugi smatraju da ovaj stav treba korigovati obzirom na: postoperativne komplikacije uzrokovane hepatotoksičnim efektima primenjene hemoterapije; retkim kompletnim odgovorom na terapiju ili progresijom bolesti za vreme primene hemoterapije; često nemogućnošću da se metastaze identifikuju za vreme planirane resekcije.

Teoretska prednost u primeni sistemske hemoterapije postoji kod bolesnika sa sinhronim metastazama: (1) selekcija bolesnika: detekcija bolesnika sa okultnim, ekstrahepatičnim, hemorezistentnim metastazama kod kojih hirurško lečenje nije indikivano, (2) procena odgovora: odgovor na preoperativnu hemoterapiju određuje izbor lekova za postoperativnu hemoterapiju, (3) eradikacija: teoretski može uništiti mikrometastaze i doprineti kompletnoj eradikaciji maligne bolesti, (4) down-staging: može dovesti do smanjivanja metastaza i

povećati broj bolesnika za kurativnu resekciju [6] ili sačuvati veći deo zdravog parenhima jetre, i (5) prognoza: odgovor na terapiju je predikcija preživljavanja. Novije studije nisu potvrdile ovaj poslednji stav.

Hirurško lečenje tj. resekcija jetre jedini je kurativni vid lečenja ovih bolesnika.

Savremena "ciljana" ili "biološka" terapija, usmerena na faktor rasta vaskularnog endotela (VEGF) i receptor epidermalnog faktora rasta (eGFR) povezana je sa značajnim poboljšanjem preživljavanja bolesnika sa metastatskim kolorektalnim karcinomom. Zbog povećanog rizika od krvarenja i uticaja na regenerativnu sposobnost jetre inhibitor VEGF, bevacizumab, mora se obustaviti 6-8 nedelja pre planirane resekcije jetre, Primena "ciljane" terapije ne dovodi do značajne hepatotoksičnosti, čak pojedine studije navode i protektivni efekat bevacizumaba kod hemoterapije bazirane na oksaliplatinu.

Simultana i odložena resekcija primarnog tumora i metastaza u jetri

Bolesnici sa sinhronim resektabilnim metastazama kolorektalnog karcinoma mogu biti lečeni bilo kombinovanom resekcijom primarnog tumora i metastatske bolesti ili odloženom resekcijom u dve odvojene operacije.

Uglavnom se prvo resekira primarni tumor zbog preteće okluzije ili krvarenja ali u selektovanim slučajevima kod granično resektabilne metastatske bolesti u jetri i malog primarnog tumora prva operacija je resekcija jetre kako bi se izbegla progresija bolesti u jetri do stanja ne-resektabilnosti.

Izbor odgovarajuće strategije mora biti prilagođen svakom pojedinačnom slučaju.

Lečenje bolesnika sa multiplim bilateralnim metastazama

Bolesnici sa multiplim bilateralnim metastazama su najveći pokazatelj velikog napretka u hirurgiji jetre. Sada već istorijsko razmatranje resektabilnosti metastatskih tumora u jetri u odnosu na njihov broj, veličinu i distribuciju zamenjeno je evaluacijom funkcionalnog parenhima jetre koji ostaje posle resekcije (potrebno je >20% zdravog parenhima) uz uvažavanje onkoloških principa (R0 resekcija).

Tri glavna pomaka u lečenju bilateralnih metastaza su doprinela većem broju bolesnika koji su dobili kurativnu resekciju:

- (1) trend resekcije jetre koja štedi funkcionalni parenhim (primena novih tehnika transekcije parenhima jetre)
- (2) primena RF ablacije udruženo sa resekcijom kao i sve češće izvođenje re-resekcija jetre
- (3) primena resekcije jetre u dva vremena.

Primena tri navedena koncepta uključujući resekciju jetre u dva vremena kod pažljivo selektovanih slučajeva obezbeđuje 3-godišnje preživljavanje kod 35-86% bolesnika.

Recidiv bolesti posle kurativne resekcije jetre

Pojava recidiva bolesti posle kurativne resekcije proučavana je u međunarodnoj multicentričnoj studiji koja je obuhvatila 1669 bolesnika lečenih samo resekcijom (90%), resekcijom i ablacijom (8%), ili samo ablacijom (2%). U periodu od dve godine većina bolesnika je dobila recidiv bolesti ili samo u jetri (43%), ili samo ekstrahepatično (36%), ili udruženo (21%). Među bolesnicima sa intrahepatičnim recidivom njih 40% je bilo kandidat za ponovljenu resekciju jetre a među njima jedan manji procenat je dobio i treću i četvrtu resekciju jetre sa približno identičnim niskim morbiditetom i mortalitetom. Petogodišnje preživljavanje posle prve, druge i treće resekcije jetre je 47.1%, 32.6%, i 23.8%.

Lečenje bolesnika sa inicijalno neresektabilnim metastazama u jetri

Hemoterapija ili resekcija primarnog tumora kod bolesnika sa neresektabilnim metastazama u jetri

Sedamdeset pet procenata bolesnika sa metastazama u jetri ima neresektabilnu bolest bilo zbog invazije sve 3 hepatične vene, invazije račve portne vene/pedikla, invazije retrohepatičnog segmenta donje šuplje vene, bilateralne diseminacije čija resekcija ne ostavlja dovoljan volumen funkcionalnog parenhima jetre ili neresektabilne ekstrahepatične bolesti.

U ovoj situaciji postoje dva plana lečenja – resekcija primarnog tumora i potom sistemska hemoterapija ili primena hemoterapije nakon koje sledi resekcija kolona samo ukoliko dođe do komplikacija vezanih za primarni tumor ili značajnog down-staginga metastatske bolesti u jetri do nivoa resektabilnosti.

Down-staging od neresektabilne do resektabilne metastatske bolesti primenom sistemske hemoterapije

Najznačajnija prednost primenjene sistemske hemoterapije kod bolesnika sa neresektabilnim metastazama je down-staging do resektabilne bolesti.

U retrospektivnoj studiji Adama i saradnika (1.104 bolesnika sa neresektabilnim metastazama u jetri) primena sistemske hemoterapije omogućila je kurativnu resekciju kod 138 bolesnika (12.5%) sa 5-godišnjim preživljavanjem od 33%. U studiji Nuzza i saradnika kurativna resekcija bila je moguća kod 35.7% bolesnika inicijalno sa neresektabilnim metastazama u jetri.

Ne – hirurška terapija

Postoje tri heterogene kategorije ne-operativne terapije usmerena na jetru: (a) transarterijske terapije, (b) ablativne procedure i (c) radioterapija.

Ove procedure su rezervisane za bolesnike kod kojih resekcija nije moguća bilo zbog faktora vezanih za tumor bilo zbog ograničavajućih faktora vezanih za bolesnika. Navedene procedure se međusobno prepliću u primeni kao i sa sistemskom hemoterapijom a kod pojedinačnog bolesnika moguća je primena više oblika neoperativne terapije.

Lečenje bolesnika sa metastazama u jetri u prisustvu ekstrahepatične bolesti

Prisustvo ekstrahepatične bolesti je dugo smatrano za kontraindikaciju za hirurško lečenje metastaza u jetri. Danas se ovi bolesnici leče resekcijom jetre i ekstrahepatične bolesti u strogo selektovanim slučajevima.

Idealni bolesnik za resekciju jetre i ekstrahepatične bolesti je mlada osoba bez pridruženih bolesti sa kompletno resektabilnom metastatskom bolesti u jetri i pojedinačnom ekstrahepatičnom metastazom uz dobar odgovor na prethodno ordiniranu sistemsku hemoterapiju.

Zaključak

Dijagnostika i lečenje bolesnika sa metastazama kolorektalnog karcinoma je kompleksno i zahteva multidisciplinarn pristup i multimodalni tretman. U proteklim decenijama došlo je do značajnog poboljšanja 5-godišnjeg preživljavanja ovih bolesnika uz proširivanje kriterijuma resektabilnosti. Primena savremene hemoterapije takođe je doprinela boljem preživljavanju ove heterogene populacije bolesnika. Brojni ne-hirurški oblici lečenja obezbeđuju kvalitetno palijativno lečenje kod bolesnika sa ne-resektabilnom metastatskom bolešću.

Uvažavajući preporuke Evropske Radne Grupe za lečenje metastaza kolorektalnog karcinoma važno je naglasiti sledeće:

1. Multidisciplinarni pristup i multimodalni tretman obavezan je u lečenju bolesnika sa metastazama kolorektalnog karcinoma.
2. Kad god je to moguće bolesnik treba da bude lečen hirurški, budući da je resekcija jetre jedini kurativni vid lečenja.
3. Preoperativno je neophodno obezbediti kvalitetnu imaging dijagnostiku a po potrebi i volumetrijsku analizu te ispitivanje funkcionalnog kapaciteta jetre.
4. Primena sistemske hemoterapije treba da bude u funkciji povećanja resektabilnosti posebno kod onih bolesnika čija je metastatska bolest inicijalno neresektabilna

Postoperativno praćenje bolesnika lečenih od kolorektalnog karcinoma

Praktično, ne postoji konsenzus o vrednostima određenih dijagnostičkih metoda u otkrivanju recidiva bolesti, pravakonfuzijatek nastajekadase napravipregledpreporučenihkombinacijametodai rasporedakontrolnihpregledaupostoperativnompraćenju. Većinastudija, kojase bavilaovom problematikom, nijeuspelada da definitivano odgovorna pitanjekadakoju metoduprimenitida bi se otkriorecidivu najranijem mogućem trenutku a poprihvatljivoj ceni. Štaviše, zaljučak je da se većinahirurgane pridržavabolničkihprotokolaili važećihvodičadobrekliničke prakse. Ipak, potrebno je imatina umu vodičekojesu sastavilinajementnijistručnjacii udruženja, kojise baveproblemomlečenjai praćenjaobolelih od KRK. Obzirom da preporuke u ovoj formine moguda pomognuhirurguu svakodnevnopraksipostoperativnogpraćenjalečenihbolesnika, dalismo ipredlog(tabela) za praćenjeu našim uslovima, koji, na izvestannačin, činikompromisizmeđuvišei manjeintenzivnogpraćenjabolesnikaposlehirurškoglečenjakolorektalnogkarcinoma.

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 bolesnike nakon 10 godina

Literatura

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, Kühlbacher 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, Pahlman 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. 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 SJ; American Cancer Society Colorectal Cancer Advisory Group; US Multi-Society Task Force; American College of Radiology Colon Cancer Committee. Screening 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, Marinkovic J, Kocev N, et al. Yearsof lifelost duetopremature death in Serbia (excluding Kosovo and Metohia). *PublicHealth* 2008; 122:277– 284.