



УНИВЕРЗИТЕТ У НИШУ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ



Вања М. Пецић

**СТЕПЕН ОШТЕЋЕЊА ЈЕТРЕ КОД
НЕОАДЈУВАНТНЕ ТЕРАПИЈЕ
МЕТАСТАТСКОГ КОЛОРЕКТАЛНОГ
КАРЦИНОМА**

ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА

Ниш, 2016.



UNIVERSITY OF NIŠ
FACULTY OF MEDICINE



Vanja M. Pecić

**THE DEGREE OF LIVER DAMAGE IN
NEOADJUVANT TREATMENT OF
METASTATIC COLORECTAL CANCER**

DOCTORAL DISSERTATION

Niš, 2016.

Подаци о докторској дисертацији

Ментор:	Проф.др Мирослав Стојановић, редовни професор медицинског факултета, Универзитета у Нишу
Наслов:	Степен оштећења јетре код неoadјувантне терапије метастатског колоректалног карцинома
Резиме:	Истраживање обухвата 90 болесника оперисаних од карцинома колоректума са метастазама у јетри, подељених у три групе. Прву групи (Г1) чине болесници који су примали FOLFOX IV неoadјувантну терапију, у другој (Г2) примали су FOLFOX IV уз додатак биолошког агенса Vevacuzimab. Трећа група је била контролна без хемиотерапије. Праћени су биохемијски параметри метаболичког синдрома (МС) и оштећења јетре. Патохистолошки су праћени параметри стеатозе јетре и синусног опструктивног синдрома (SOS). Стеатозно оштећење јетре патохистолошком анализом је регистровано код 56.7% болесника у Г1, 3.3% у Г2, а у контролној код 40% болесника. На степен стеатозе као независни фактор ризика, утицали су: триглицериди, HDL и BMI. МС је био заступљен у 75% у Г1, што је значајније више у односу на Г2 (27%). SOS је регистрован у 66.7% у Г2, 6.7% у Г1, док у контролној групи није регистрован. Независни фактори ризика за настанак SOS јетре били су следећи параметри МС: триглицериди и HDL.
Научна област:	Медицина
Научна дисциплина:	Цитологија, онкологија, канцерологија
Кључне речи:	колоректални карцином, метастазе у јетри, неoadјувантна терапија
УДК:	616.348/.35-006.6-085.277:616.36(043.3)
CERIF класификација:	В 200 Цитологија, онкологија, канцерологија
Тип лиценце Креативне заједнице:	CC BY-NC-ND

Data on Doctoral Dissertation

Doctoral Supervisor:	Prof. Dr. Miroslav Stojanovic , professor at the Faculty of Medicine , University of Nis
Title:	The degree of liver damage in neoadjuvant treatment of metastatic colorectal cancer
Abstract:	The study included 90 patients operated for colorectal cancer with liver metastases, divided into three groups. In the first group (G1) were patients who received FOLFOX IV neoadjuvant therapy, while in the second group (G2) biological agent bevacizumab was added to FOLFOX IV. The third group was the control group without chemotherapy. Biochemical parameters of metabolic syndrome (MS) and liver damage were followed. Liver steatosis and sinusoidal obstructive syndrome (SOS) were assessed by pathohystological examination. Steatosis liver injury in pathohystology was found in 56.7 % of patients in G1, 3.3 % in G2 and in 40% in the control group. Independent risk factors for degree of statosis were triglycerides, HDL and BMI. MS was present in 75% of patients in G1, which was significantly higher in comparison to G2 (27%). SOS was registered in 66.7 % in G2, 6.7 % in G1, while it was not registered in the control group. Independent risk factors for liver SOS were the following parameters of MS: triglycerides and HDL.
Scientific Field:	medicine
Scientific Discipline:	Citology, oncology, cancerology
Key Words:	colorectal cancer, liver metastasis, neoadjuvant therapy
UDC:	616.348/.35-006.6-085.277:616.36(043.3)
CERIF Classification:	B 200 Citology, oncology, cancerology
Creative Commons License Type:	CC BY-NC-ND

Поштовани, проф. др М. Стојановићу, најискреније Вам се захваљујем, као свом учитељу и ментору, на указаном поверењу у овој научној причи. Неизмерно сам Вам захвална на исказаној помоћи и пруженој шанси да заједно изведемо ово истраживање. Хвала Вам на вашем менторству, које ме је увек изводило из следеће улице током рада, Вашој посвећености, да одговарате на моје мејлове касно у ноћ при свакој мојој дилеми, на Вашем личном напору, приликом прикупљања података. Хвала Вам на вашој пруженој подршци, јер сте у мене веровали, када ја себи нисам веровала.

С поштовањем Вања Пецић

Велику и искрену захвалност дугујем мом начелнику и професору др Г. Станојевићу, на сугестијама током ишчитавања и уобличавања дисертације.

Захвалјујем се мојој животној звезди водиљи кроз свет медицине, проф. др С. Радићу, без чијих бих савета, критика и упозорења још увек лутала и не бих нашла пут да дођем до овде.

Желим да се захвалим доц. др М. Протићу, што се одазвао мојој молби да својим сугестијама и искуством учествује у оцени ове дисертације.

Захвалјујем се и свом пријатељу, колеги, другу са студија доц. др М. Крстићу на помоћи око патохистолошког дела израде дисертације.

Захвалност дугујем свом колективу Одељења колоректалне хирургије за стручну помоћ и подршку, докторима на специјализацији др М. Гмијовићу и др В. Стевановићу, који су били уз мене када ми је помоћ била најпотребнија.

Захваљујем се Саши Ђорђевићу, који је истрпео све моје захтеве око техничког обликовања рада.

Посебну захвалност дугујем мојој најдражој колегиници и пријатељици, саборцу, ослонцу у тешким хируршким моментима, подршци у успесима, докторики Милицы Несторовић за несебичност у саветима и смерницама у научном истраживању.

Захвалност дугујем својим родитељима и ћерки Мирјани, на стрпљењу које су приказали према мени, у тешким када нисам ни најмање била пријатна.

*Посвећујем овај рад ћерки Мирјани,
и свим девојчицама чија је "зубић-вила"
залутала у свет науке и није стигла на време*

САДРЖАЈ

1	УВОД.....	1
2	ТЕОРИЈСКА РАЗМАТРАЊА.....	4
2.1	Епидемиолошке карактеристике рака колона и ректума.....	4
2.1.1	Обољевање и умирање од рака колоректума у Србији.....	4
2.2	Фактори ризика за настајање рака колоректума.....	5
2.2.1	Непромењиви фактори ризика.....	5
2.2.2	Наследни фактори.....	6
2.3	Фактори ризика подложни превенцији.....	7
2.3.1	Исхрана.....	7
2.3.2	Масти, млеко и млечни производи.....	7
2.3.3	Месо и месне прерађевине.....	8
2.3.4	Воће и поврће.....	8
2.3.5	Дијететска влакна.....	8
2.3.6	Прекомерна телесна тежина или гојазност, дијабетес и физичка неактивност.....	10
2.3.7	Алкохол и пушење.....	10
2.3.8	Аспирин и хормонска супституциона терапија.....	11
2.4	Превенција.....	11
2.5	"Скрининг" метастаза колоректалног карцинома у јетри.....	12
2.6	Контраиндикације за ресекцију јетре.....	14
2.6.1	Прогностички фактори.....	14
2.7	Оптимално време за лечење метакроних метастаза у јетри.....	17
2.8	Неoadјувантна хемиотерапија код нересектабилних метастаза.....	19
2.8.1	Неoadјувантна хемиотерапија код ресектабилних метастаза.....	19
2.9	Синхроне метастазе у јетри.....	20
2.9.1	Стратегија лечења синхроних метастаза.....	21
2.9.2	Тактика лечења синхроних метастаза.....	24
2.10	Препоруке.....	28
2.11	Историјат хемиотерапије.....	29
2.12	Системска терапија код нересектабилних колоректалних метастаза.....	31
2.12.1	Bevacizumab-као прва линија у лечењу колоректалног карцинома.....	33

2.12.2	FOLFOX IV	36
2.13	Оштећења јетре повезана са неoadјувантном хемиотерапијом терапијом	37
2.13.1	Стеатозис и стеатохепатитис-патогенеза	38
2.13.2	Васкуларно оштећење или синусоидни опструкциони синдром-патогенеза	43
3	НАУЧНА ХИПОТЕЗА	47
4	ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА	48
5	МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ	49
6	РЕЗУЛТАТИ	54
6.1	Резултати пацијената по групама	56
6.1.1	I група пацијената која је примала bevacizumab плус FOLFOX IV	56
6.1.2	II група пацијената која је примала FOLFOX IV	59
6.1.3	III контролна група пацијената.....	62
6.1.4	Резултати поређења bevacizumab плус FOLFOX IV и контролне групе пацијената.....	65
6.1.5	Резултати поређења FOLFOX IV и контролне групе пацијената.....	67
6.1.6	Резултати поређења FOLFOX IV и bevacizumab плус FOLFOX IV групе пацијената.....	68
6.2	Корелације	70
6.3	Регресионе анализе	74
6.3.1	Bevacizumab плус FOLFOX IV група.....	74
6.3.2	FOLFOX IV група	76
6.3.3	Контролна група	78
7	ДИСКУСИЈА	81
8	ЗАКЉУЧАК	95
9	ЛИТЕРАТУРА	97
10	ПРИЛОГ	112

1 УВОД

Последњих неколико деценија дошло је до значајних промена у приступу пацијената са колоректалним карциномом, мултидисциплинарни приступи, напредне хируршке технике, довеле су до експанзије лечења метастатске болести, са побољшавањем времена преживљавања. [1]

Јетра је најчешће место где се јављају метастазе свих малигних процеса. Примарни тумори других локализација најчешће у јетру доспевају хематогеним путем (углавном преко вене порте, ређе преко хепатичне артерије). Могуће је лимфогено ширење метастаза у јетри као и инвазивно ширење и захватање јетре растом примарних тумора из околине. У јетру најчешће малигно метастазирају примарни тумори колоне (нарочито ректосигмоидна локализација), а потом и осталих органа (желудац, панкреас, оваријум..). Метастазе у јетри најчешћи су узрок смрти болесника са колоректалним карциномом. [1-4]

Захваљујући својој грађи, функцији и позицији, она представља прво место појаве метастаза колоректалног карцинома (КРК), а аутопсије показују да је јетра најчешће и једино место његовог метастазирања. [5,6-8] Сваки други болесник оболео од колоректалног карцинома развија метастазе у јетри. [5] У моменту постављања дијагнозе примарног колоректалног тумора, око 20-25% болесника има већ метастазе у јетри (синхроне метастазе). У истом проценту се метастазе јављају унутар 2 године од ресекције примарног тумора (метахроне метастазе). У релативно малом проценту (20–25%) болесника могуће је урадити примарну истовремену ресекцију метастаза. [5-8]

Просечна дужина живота нелечених болесника са метастазама КРК мери се месецима, док је петогодишње преживљавање мање од 3%. [9] Болесници лечени само хемиотерапијом, и поред примене најсавременијих лекова (FOLFOX IV и FOLFIRI протоколи, биолошка терапија са моноклоналним anti-EGF и anti-vEGF антителима...) имају просечно преживљавање од највише 20 месеци, са стопом петогодишњег преживљавања од 10-15%. [10]

Насупрот томе, ресекциона терапија хепатичних метастаза болесницима даје шансе за петогодишње преживљавање 21-58% – евидентно веће у поређењу са нелеченим или болесницима третираним само системском хемиотерапијом. Уз то, већина болесника који преживе 5 година остаје без појаве рецидива дуго времена. Просечна дужина живота болесника са метастазама КРК-а у јетри износи 40 месеци, док је просечни период без појаве рецидива 30 месеци.[9-12,]

Нажалост, стопа рецидива метастаза КРК у јетри је још увек висока и износи од 59 до 80%. Рецидиви настају обично након интервала од 9 до 19 месеци. Јетра је једино место рецидива у 50-60%. У осталим случајевима, рецидиви се подједнако (по 20–30%) јављају комбиновано (јетра+екстрахепатично) или искључиво ван јетре. [9-13] Међутим, болесници са рецидивом у јетри се могу успешно лечити понављаним ресекцијама јетре, са резултатима који се приближавају успеху примарне ресекције. [6, 7, 13]

Агресивни хируршки приступ метастазама у јетри примењује се последњих деценија, захваљујући побољшаној хируршкој техници, анестезији и бољем разумевању анатомије јетре. Смањење оперативног ризика у хирургији јетре (оперативни морталитет испод 5%, укупни проценат компликација испод 20%) довело је до повећења могућности за лечење болесника одмаколог животног доба, као и оних са удруженим обољењима. Бројне студије на великом броју, показале су да је ресекција јетре сигурна и потенцијално куративна процедура, тако да је данас широко прихваћена. [1, 10, 11]

Радикална ресекција (R0 процедура) која подразумева уклањање, како макроскопских видљивих лезија, тако и микроскопски чисте ресекционе линије, представља најповољнију терапијску процедуру. Палијативна ресекција не нуди боље резултате у односу на неоперисане болеснике, тако да је треба примењивати само у случају компликација попут крварења. [1, 6, 14]

У скорије време, у третману болесника са нересактабилним метастазама, прихватају се алтернативне хируршке и минимално инвазивне технике, укључујући криохирургију, радиофреквентну или ласерску аблацију и регионалну хемиотерапију. [15-18] Иако у протеклој деценији је некритична примена радиофреквентне аблације (РФА) у лечењу метастаза КРК, након евалуације дугорочних резултата дефинисани су ставови да се

локална аблација метастаза КРК у јетри примењује код болесника који нису кандидати за ресекциону хирургију или као допуна ресекционој терапији (нпр. екстензивна ресекција једног + РФА промене у контралатералном лобусу). [1-3, 19, 21]

Хируршко лечење метастаза КРК је најефикаснији терапијски поступак, стога представља прву и оптималну терапијску могућност. [1-3, 19, 19]

Велики број студија су показале значајно побољшање резултата у хируршком лечењу метастаза јетре КРК задњих деценија, како у повећању стопе ресектабилности и продужавању живота болесника, тако и у погледу смањења морбидитета и морталитета након ресекционих операција јетре. [3] Наравно, овом успеху доприноси сарадња тима коју сачињавају онколог, дијагностички и интервентни радиолог, патолог и хепатобилијарни хирург. [19-22]

2 ТЕОРИЈСКА РАЗМАТРАЊА

2.1 Епидемиолошке карактеристике рака колона и ректума

Процењује се да годишње у свету од рака колоректума оболи око 1,2 милиона људи (9,8% свих оболелих од малигних тумора), односно да се на свака 3,5 минута дијагностикује једна новооболела особа са овим обољењем. Највећи број оболих (око 4/5) је у Азији (225.688 жена и 283.596 мушкараца) и Европи (203.185 жена и 229.229 мушкараца), а најмањи у Океанији (8.086 жена и 9.733 мушкараца) и Африци (15.822 жена и 19.049 мушкараца). У САД 1/3 оболелих од рака колоректума чини рак ректума. [2, 23]

У свету, према стандардизованим стопама инциденције (на 100.000), рак колоректума [2, 17,3] је трећи водећи узрок оболевања и то иза рака плућа и рака дојке. У развијеним земљама света стопа инциденције (на 100.000) за рак колоректума [2, 30,1] је за око три пута већа у односу на неразвијене земље [10,7]. У Централној и Источној Европи стандардизована стопа инциденције (на 100.000) за рак колоректума [25,5] је мања од стопа забележених у Западној, Јужној и Северној Европи [30,5]. На глобалном нивоу рак колоректума је трећи водећи малигни тумор у мушкој, а други у женској популацији. Мушкарци у односу на жене чешће оболевају од рака колоректума и то за 1,1-1,6 пута. [23]

2.1.1 Обољевање и умирање од рака колоректума у Србији

У Србији је 2000. године укупно оптерећење друштва раком колоректума процењено на 3,44 DALY-ја (Disability-Adjusted Life Year) на 1000 становника. Процентуално учешће YLD (Years of Life Lost) у DALY-ју за рак колоректума је износило 7%, што је у односу на Европу за скоро дупло мање. [2, 24]

Према подацима "Globocan"-а, рак колоректума је други водећи узрок оболевања у женској (иза рака дојке) и мушкој популацији (иза рака плућа) Србије. У Србији стандардизована стопа инциденције (на 100.000) за рак колоректума је 27,0 за целокупну популацију, а 33,5 за мушкарце и 21,6 за жене. У Србији, код оба пола, стопе инциденције за рак колоректума расту са годинама старости и највише су код

мушкараца 70-74 г. и код жена са 75 и више година. У нашој земљи, као и у неким другим земљама, уочава се пораст броја оболелих код особа млађих од 40 година. [2, 24]

У Србији рак колоректума је други водећи узрок умирања (иза рака плућа) у мушкој, а трећи (иза рака дојке и рака грлића материце) у женској популацији. Стандардизована стопа морталитета (100.000) за рак колоректума у Србији је 16,6 за целокупну популацију, а 21,1 за мушкарце и 12,9 за жене. На основу стопа морталитета Србија припада земљама са високим морталитетом. Код оба пола стопе морталитета за рак колоректума расту са годинама старости и највише су код особа са 75 и више година. [2]

2.2 Фактори ризика за настајање рака колоректума

Највише до сада испитивани фактори ризика за настајање рака колоректума су класификовани на непроменљиве и променљиве (фактори подложни превенцији). [2]

2.2.1 Непромењиви фактори ризика

Непромењиви фактори ризика су: узраст и лична анамнеза за полипозу, рак колоректума и инфламаторна обољења.

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

Позитивна лична анамнеза за полипозу повећава ризик од рака колоректума. Сви полипи не морају да постану малигни. Полипи већи од 1 цм могу са вероватноћом од око 15 % да пређу у рак за десетак година. Особе оперисане од рака колоректума имају 4 пута већи ризик од појаве новог примарног тумора, а ризик је још већи ако се болест први пут јавила у млађем узрасту. [2]

Улцерозни колитис и Кророва болест, су два најчешћа инфламаторна обољења црева која, се доводе у везу са раком колоректума. Ризик од рака колоректума код пацијената са улцерозним колитисом је 2% после 10 година, 8 % после 20 година, а 18% после 30 година активне болести. Особе са улцерозним колитисом имају 2,75 пута већи ризик од

рака колоректума него општа популација. Резултати мета студије показују да особе са Кроновом болешћу имају 2,5 пута већи ризик за рак колоректума. Ризик је различит у зависности од локализације запаљеног процеса. Особе са патолошким процесом на колону имају 4,5 пута већи ризик за рак колоректума, док ризик не постоји када је у питању инфламаторни процес на илеуму. Ризик од рака колоректума за особе са Кроновим обољењем и улцерозним колитисом је сличан, уколико ове болести подједнако дуго трају. Многи аутори указују да ризик од рака колоректума зависи од дужине трајања инфламаторне болести као и од тежине инфламације. [25, 26, 27]

2.2.2 Наследни фактори

Процењује се да у око 70% случајева рак колоректума није наследан, а да се у 20% наслеђује. Особе имају 2–3 пута већи ризик да оболе од рака колоректума уколико су њихови првостепени сродници боловали од истог обољења, а за 3–6 пута је ризик већи ако је код првостепеног сродника рак колоректума дијагностикован у млађим годинама. Процењује се да око 20% особа са раком колоректума има блиске сроднике са овим обољењем. Већи ризик за рак колоректума имају и особе са наследним синдромима. [2, 27]

Два кључна наследна синдрома су породична аденоматозна полипоза (FAP) и Линч синдром или наследни неполипозни колоректални канцер (HН КК). Остали синдроми који су повезани са већом учесталошћу болести су Peutz-Jeghersov синдром, Cowdenova болест и јувенилни полипозни синдром. Онкогени и мутације у супресорским генима доприносе прогресији тумора. Мутације на KRAS –онкогену су честе и налазе се чак код 50% особа са аденомима који су већи од 1 цм и код око 50% особа са раком колоректума. У мање од 5% случајева присутне су мутације на онкогенима N-RAS, HER-2/неу и бета-катенин. Инактивација туморског супресорског гена доприноси настанку карцинома колоректума. Мутације на p53 гену присутне су код 60–70% особа са карциномом колоректума, а на DCC-у у више од 10% оболелих. [27]

Породична аденоматозна полипоза (FAP) је аутозомно доминантни аденоматозни полипозни синдром који је одговоран за појаву око 1–2% свих колоректалних карцинома. Настаје наслеђивањем мутираног APC (adenomatous polyposis coli) гена који је мапиран на дугом краку хромозома 5 у позицији 5q21q14.1,42. Болест се

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

Наследни неполипозни колоректални канцер (НН КК) чини 3–5% свих колоректалних канцера. Полипи се не јављају у раним годинама живота, али кад се појаве имају тенденцију да брзо постану малигни. НН КК настаје као резултат мутације било којег од 5 mismatch repair гена који су одговорни за нестабилност дезоксирибонуклеинске киселине. [2, 26,27]

2.3 Фактори ризика подложни превенцији

2.3.1 Исхрана

Данас инциденција за рак колоректума драматично расте у Јапану, као резултат западњачког начина исхране, што само потврђује да је исхрана један од водећих фактора ризика за настајање рака колоректума. [2, 27,28]

2.3.2 Масти, млеко и млечни производи

Исхрана богата мастима има важну улогу за настанак рака колоректума, а посебно десцедентног и сигмоидног колоне. Масти чине 40–50% укупног калоријског уноса у земљама Запада, где су и стопе инциденције највеће, а у неразвијеним земљама свега 10–15%. Масти из хране повећавају синтезу холестерола и жучних киселина у јетри. У дигестивном тракту под утицајем бактерија ова једињења се претварају у секундарне жучне киселине, метаболите холестерола и друге токсичне материје. Жучне киселине активирају ензим, протеинкиназу C, који је укључен у пренос ћелијских сигнала и када је активиран узрокује хиперпролиферацију ћелија. Поједине масти су цитотоксичне и генотоксичне, и поред тога што стимулишу пролиферацију колоноцита, могу да утичу на метаболизам карциногена и да индукују настајање тумора код животиња. Пероралним уношењем 2.200 мг калцијума на дан значајно се смањује хиперпролиферација колоноцита код особа са аденомом или раком колоректума.

2.3.3 Месо и месне прерађевине

У многим студијама је уочена повезаност између укупне количине конзумираног црвеног меса и месних прерађевина и ризика од рака колоректума. Последња истраживања показују да на сваких 100 гр/дан конзумираног црвеног меса и месних прерађевина ризик од рака колоректума расте за 14%, од рака колона за 25%, а од рака ректума за 31%. Слично је добијено и у мета студији Америчког института за рак и Светског фонда за истраживање рака. Добијена веза може се објаснити на више начина. Постоје докази да се припремањем меса на високој температури стварају хетероциклични амини који имају мутагени ефекат. У гастроинтестиналном тракту конзумирањем меса долази и до ендogene синтезе N-нитрозо једињења од којих су многи канцерогени. Месо садржи велике количине гвожђа у хемијском облику које у вишку доприноси развоју рака колоректума. Нитрати и нитрити, који се додају месу, као конзерванси, могу повећати егзогену изложеност N-нитрозо једињењима и њиховим прекурсорима. Аскорбинска киселина и токоферол инхибишу ендogenous формирање канцерогених N-нитрозо једињења. Повећан унос беланчевина може довести до ферментације аминокиселина у дебелом цреву и ослобађања канцерогеног амонијака. [2]

2.3.4 Воће и поврће

У бројним студијама је уочено да особе са ниским уносом воћа и поврћа имају већи ризик од рака колоректума. Воће и поврће садрже витамине, минерале, влакна и антиоксидансе који значајно смањују ризик од рака колоректума. Посебно се указује на превентивну улогу витамина В6, калцијума, фолне киселине, магнезијума, селена и бакра. [2]

2.3.5 Дијететска влакна

Denis P. Burkitt је 1970. године уочио да Африканци из руралних средина много редје оболевају од рака колоректума, у односу на урбану популацију у Великој Британији, јер исхраном уносе много већу количину дијететских влакана. Резултати обједињених 13 кохортних студија су показали да је ризик од рака колоректума већи за 18 % уношењем мање количине дијететских влакана (<10 гр/дан у односу на 10–15гр/дан), али даља редукција ризика са већим конзумирањем влакана није добијена. Међутим, у већини других студија ризик од рака колоректума неје само смањује конзумирањем 10

гр/дан дијететских влакана, него редукција ризика расте са све већим њиховим уношењем. Протективну, улогу, дијететских влакана огледа се у везивању воде, жучних киселина и других токсичних материја, као и у њиховом избацивању, чиме се смањује концентрација потенцијалних канцерогених материја које доводе до мутација и настанка рака дебелог црева. Осим тога, она повећавају запремину столице и убрзавају перисталтику црева, што доприноси бржем пролазу садржаја дигестивног тракта, а то скраћује дужину контакта потенцијалних канцерогених материја са слузницом дигестивног тракта. Дијететска влакна растварају канцерогене и утичу на микробиолошку флору црева која је са једне стране одговорна за синтезу ензима и витамина, а са друге за разлагање животињских масти и протеина. У 23 велике епидемиолошке студије, спроведене у 12 земаља, уочена је обрнута корелација између количине дневне столице и ризика од рака колоректума, односно што је количина дневне столице већа утолико је ризик од рака колоректума мањи. Због тога се исхрана са доста влакана, посебно мекињама, стандардно препоручује у целом свету као превентивна мера за рак колоректума. Протективни значај дијететских влакана може бити последица њиховог механичког деловања, повећаног садржаја витамина и фитосупстанци. Исхрана богата природним дијететским влакнима је неупоредиво боља у превенцији рака колоректума у односу на традиционалну исхрану у високо развијеним земљама где су исхрани придодата дијететска влакна. Сва дијететска влакна немају подједнак значај. Исхрана богата воћем и зељастим поврћем доприноси редукцији ризика од рака колоректума, као и конзумирање нелегуминозног поврћа (купуса и брокола) бар једном седмично. Међутим, неки аутори сматрају да дијететска влакна из легуминоза и интегралних цереалија значајно више доприносе смањивању ризика од рака колоректума, него дијететска влакна из воћа и поврћа. Дијететска влакна се углавном састоје од сложених угљених хидрата (полисахарида) и деле се на основу растворљивости у води на нерастворљива (целулоза, лигнин и углавном хемицелулоза) и растворљива (пектин, гуме, смоле и део хемицелулозе) влакна. У превенцији рака колоректума посебан значај имају нерастворљива влакна која не подлежу процесу варења, повећавају количину столице и смањују време проласка фекалне масе кроз колон. Она растварају канцерогене и везују их, мењају киселост фецеса и утичу на метаболизам жућних киселина, бактеријску флору и масних киселина са кратким ланцима. Захваљујући растворљивим дијететским влакнима спречава се брз пораст шећера у крви, а и смањује се ниво холестерола у крви. Што се

тиче угљених хидрата, зна се да већи енергетски унос погодује расту и пролиферацији свих ћелија, а нарочито малигно измењених. [2]

Исхрана богата скробом и шећером повећава ризик од колоректалног канцера, што подржава хипотезу о улози постпрандијалне хиперинсулинемије у настанку ове болести.

2.3.6 Прекомерна телесна тежина или гојазност, дијабетес и физичка неактивност

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

2.3.7 Алкохол и пушење

Умерено конзумирање алкохола (30 грама или око 2 пића дневно) повећава ризик од рака колоректума. Особе које конзумирају 2–4 алкохолна пића дневно имају за 23% већи ризик од овог малигнома него оне које пију мање од 1 пића дневно. У новијим студијама истиче се да је код мушкараца у Јапану већа повезаност конзумирања алкохола и појаве канцера дисталног колона и ректума, него проксималног колона.

Алкохол ремети синтезу ДНК, доводи до стварања оксидативних радикала, инхибише репаративне ензиме (сва ова дејства остварује преко међупродукта ацеталдехида), а ремети и екскрецију и рециркулацију жучних киселина, као и нивоа естрогена. У алкохолним пићима могу да буду и други канцерогени агенси: кротоналдеhid, нитрозамини и полициклични ароматични угљоводоници. Нема довољно доказа о пушењу као фактору ризика за рак колоректума. Студије показују да је веза између пушења и рака ректума много јача него са раком колона. Могуће је да у ранијим студијама није добијена веза између пушења и рака колоректума због дугог латентног периода који је најмање 30–40 година између изложености пушењу и дијагностиковања рака колоректума и/или што је био испитиван утицај пушења на рак колоректума, а не на његове подтипове. [2, 27,28]

2.3.8 Аспирин и хормонска супституциона терапија

Уочено је да аспирин и други нестероидни лекови имају антиканцерогено дејство и да смањује ризик од рака колона и ректума због свог антиинфламаторног дејства. Они имају и антиоксидативни ефекат, јер елиминишу слободне радикале који настају приликом метаболичких процеса. Жене које користе хормоне у менопаузи имају мањи ризик од рака колоректума у односу на оне које их не узимају. Међутим, у циљу превенције рака колоректума не могу се препоручити ови лекови, јер су потребна даља опсежна испитивања њихових нежељених ефеката. [2, 23, 24]

2.4 Превенција

Превенција је усмерена на редукцију броја оболелих од рака колоректума, на побољшање квалитета живота оболелих и смањивање трошкова лечења. Примарна превенција подразумева мере и поступке који се спроводе пре појаве рака са циљем да не дође до његовог настанка. Елиминисањем или смањивањем степена изложености човека факторима ризика (неадекватна исхрана, прекомерна телесна тежина и гојазност, пушење, прекомерно конзумирање алкохола и др.) за рак колоректума доприноси смањивању инциденције овог малигнома. Секундарна превенција подразумева откривање болести у раном стадијуму, што ће утицати на успешност лечења. Скрининг представља значајну компоненту секундарне превенције. Методе које се могу користити за скрининг рака колоректума су дигитални ректални преглед, тестови за откривање окултне крви у фецесу, ригидна сигмоидоскопија, иригографија

са двоструким контрастом, флексибилна сигмоидоскопија и колоноскопија. Рана дијагноза и рано започињање лечења имају велики утицај на прогнозу болести. У нашој земљи је неопходна брза акција откривања рака колоректума у раној фази, праћена ефикасном терапијом у циљу редукције морталитета од овог малигног тумора. [2, 23, 24, 25]

2.5 "Скрининг" метастаза колоректалног карцинома у јетри

Основни принцип праћења онколошког болесника након операције примарног тумор је провера локалног статуса и трагање за удаљеним метастазама. У тренутку потенцијално куративне операције примарног тумора око 30% болесника је са микрометастазама у јетри.[29]

Најефтинија дијагностичка метода је ултразвук са сензитивношћу преко 80%. Код метастаза мањих од 10 мм сензитивност износи свега 35-48%. [28, 29]

Динамски MSCT је метода избора у детекцији метастаза КРК по препоруци већине водича добре клиничке праксе. [19-21] Промене мање од 10 мм детектују се са сензитивношћу од 70%. [29] Мета анализа Vipat-а и сарадника, показала је да FDG PET-скен и MR имају већу сензитивност у детекцији метастаза у јетри, због давања оксид гвожђа који се везује за Kupffer-ове ћелије, а не бива прихваћен од стране метастазе, са сензитивношћу од 99% (80% за туморе мање од 10мм). [29]

Метастазе КРК у плућима се на динамском MSCT откривају са сензитивношћу и специфичношћу преко 90%, тако да је то метода избора у већини водича добре клиничке праксе. [19, 20, 32] Обзиром, на чињеницу да је MSCT позитиван у свега 5% случајева, код њих је рендгенски снимак плућа нормалан, тако да класична радиографија плућа, такође може бити прихваћена као метода скрининг метастаза КРК. [18]

ASCO (American society of clinical oncology) препоручује праћење нивоа CEA на 3 месеца у прве 2 године након операције примарног тумора. [31] Међутим, ниво CEA и Са 19-9 може бити лажно негативан у чак 30% случајева рецидива или десеминације болести, посебно у хистолошки лоше диферентованих тумора. Неопходно је познавање полазних вредности туморских маркера и динамика њиховог пораста или пада. Процена ових параметра је деликатна, у светлу клиничких налаза и морфолошких

метода, може указати на прогресију болести или изостављања ефеката примљене терапије. [19, 31, 32, 34]

Колоноскопија, дигитални преглед анастомозе након ниске ресекције, ILUS, СТ или MR су обавезне процедуре у праћењу тока болести, како у преоперативној евалуацији ради искључивања локалних рецидива, тако и де ново отривање карцинома или полипа дебелог црева. [19]

Ултразвук, MSCT, СТ артериопортографија или MR јетре, осим откривања метастаза КРК у јетри, дају и неопходне информације о анатомији јетре и односима туморских промена са великим васкуларним и билијарним структурама, на основу којих се доноси одлука о типу и обиму ресекције. [4, 7, 32] У случају да се планира ресекција преко 50% јетриног паренхима, потребно је урадити волуметријски СТ и функционалне терстове јетре (MEGX или Indocyanin-green тест). Уколико се на основу ових налаза процени да преостала запремина јетре није у стању да прихвати њену функцију након обимних ресекција, неопходно је урадити преоперативну емболизацију одговарајуће порталне гране (PVE). На тај начин се у року 3-8 недеља постиже компензаторна хипертрофија преосталог јетриног паренхима који се може увећати за 20-50% и спречити постоперативну инсуфицијенцију јетре. [35]

Није неопходна биопсија метастатске промене, довољна је и макроскопска верификација промена у јетри, разлог је већим бројем студија, зато што отворена биопсија јетре са собом носи екстрахепатичне дисеминације метастаза и у целини смањује стопу преживљавања болесника. [83, 84]

Преоперативна испитивања могу бити допуњена и интраоперативним дијагностичким методама. Интраоперативни ултразвук има највишу стопу сензитивност (99.1%) и специфичност (98.9%) у детектовању метастаза КРК. [37] Употреба интраоперативног ултразвука је омогућила пажљиву евалуацију окултних промена и сигурније извођење ресекције. Накнадно откривене метастазе могу значајно променити хируршку тактику. Насупрот томе, поједини тумори који су преоперативно деловали нересектабилним, могу, а након детаљне интраоперативне процене бити промовисани у кандидате за ресекцију [38]

2.6 Контраиндикације за ресекцију јетре

Раније контраиндикације су се односиле на године старости болесника и број и величину метастаза, данас не представљају препреку за извођење оперативног захвата, али представљају статистички значајне негативне прогностичке факторе. [43-48]

Ekberg и сарадници су 1986. године предложили основне контраиндикације за ресекцију хепатичних метастаза:

- присуство преко 4 метастазе;
- присуство екстрахепатичних метастаза;
- немогућност извођења ресекције са сигурносном линијом мањом од 1 цм.

Данашња мерила ресектабилности, фокусирају се на ситуацију која настаје након ресекције јетре због КРК. Ови нови постулати ресектабилности, пре свега, узимају могућност постизања негативне ресекционе линије (R0 ресекција) на јетри и екстрахепатичним органима захваћеним метастазама. Други битни аспект односи се на задовољавајући анатомски и функционални капацитет дела јетре који остају након ресекције. [38]

Савремене индикације за ресекцију јетре код метастаза колоректалног карцинома су веома проширене, тако да се контраиндикације могу поделити у три групе:

- Опште медицинске контраиндикације (ASA скор преко 3);
- Присуство нересектабилних екстрахепатичних метастаза;
- Немогућност извођења радикалне (R0) ресекције (захватање више од 70% јетре-шест сегмената, захватање све три хепатичне вене или обе гране хилуса). [4, 9, 12, 39, 40]

2.6.1 Прогностички фактори

Иако су јасно доказане предности и неопходности хируршког лечења метастаза КРК, удаљени резултати, изражени периодом без рецидива болести (disease-free) и петогодишњим преживљавањем, варирају у широком распону. Ова чињеница навела је истраживаче да трагају за факторима одговорним за успех или неуспех хируршког лечења-прогностичким факторима. Њихово познавање има за циљ прецизнију

селекцију болесника, односно препознавање оних категорија оболелих којима би ресекција јетре највише користила.

Мерила која одређују прогнозу болесника са метастазама КРК у јетри су бројна и могу се поделити на следеће категорије:

- карактеристике болесника (старост и пол, придружене болести);
- карактеристике примарног тумора (стадијум болести, интервал без болести (disease-free), преоперативни ниво СЕА);
- карактеристике метастаза у јетри (број, величина, дистрибуција, хистолошки градус);
- хируршки приступ (ресекциона маргина, анатомске/неанатомске ресекције, неповољне локализације, R0 ресекција);
- хемотерапијски приступ;
- стање лимфних нодуса;
- присуство екстрахепатичних обољења;
- остали прогностички фактори. [43, 48]

На основу детаљних студија које су анализирале прогнозу код болесника са метастазама КРК у јетри, развијени су прогностички системи, од којих су најчешће коришћени Nordlinger-ов, Fong-ов прогностички систем. [44, 45]

Nordlinog-ов систем 1992. године је изведен на основу трогодишњег преживљавања 1568 болесника, на основу чега су идентификовани статистички значајни прогностички фактори:

1. старост > 60 година,
2. одмакли стадијум примарног тумора (сероза +, N+),
3. "disease-free" интервал мањи од 2 године,
4. СЕА > 30 мцг/л,
5. дијаметар највеће метастазе > 5 цм,
6. број тумора > 4,
7. ресекциона маргина на јетри > 1 цм.

Двогодишњи интервал преживљавања болесника са скором од 0 до 2 износи 79%, са скором од 3 до 4-60%, док је проценат преживљавања болесника са скором од 5 до 7 изузетно низак-43% на двогодишњем нивоу. [44]

Fong-ов прогностички систем (Clinical risk score-CRS 1995)-изведен је у односу на петогодишње преживљавање [45] Статистички значајни фактори по Fongу-су:

1. "disease-free" интервал мањи од 12 месеци,
2. CEA > 200 нг/дл,
3. више од 1 тумора,
4. дијаметар > 5цм,
5. позитивна ресекциона маргина,
6. екстрахепатична дисеминација.

Код групе болесника са више од два негативна прогностичка фактор, регистрован је двоструко мањи проценат петогодишњег преживљавања (24%), у односу на групу болесника са мање од два негативна прогностичка фактор (47%)

Такође је и Lee развио прогностички систем 2008. године који је идентификовао 4 статистички значајна фактор: ресекциона маргина до 5 мм, CEA виши од 10 нг/мл, број метастаза > 1 и број метастацких лимфних чворова у примарној регији >4. [46]

Међутим, анализа Zsksria и сар. из 2007. године показала је да дијагностичка тачност већине прогностичких система није апсолутна и креће се на релативно ниском нивоу 50-60%. [47] Обим и тип ресекције у лечењу метастаза

Најједноставније хируршко одстрањење метастаза КРК је метастазектомија, док сложене процедуре су екстензивне ресекције јетре. Ресекције јетре могу бити неанатомске или анатомске (сегментно орјентисане): сегментнектомија, би, три или полисегментнектомија; хепатектомија, стандардна или проширена.

Следеће су препоруке анализе великог броја студија које су обрађивале ову тему:

- Непосредни и удаљени резултати анатомских и екстраанатомских ресекција су слични; [48, 49]
- Тип ресекције диктира број и локација метастаза, а не сегментална анатомија јетре; [13]

- Хирургија јетре, у сваком случају, мора бити поштедна; [50]
- R0 ресекција је императив у хирургији метастаза КРК у јетри; [50-54]
- Уколико је изведена R1 или R2 ресекција, 2-3 пута се повећава могућност локалног рецидива, а у скоро истом односу смањује петогодишње преживљавање; [51]
- Pawlik (2005) тврди да ширина ресекционе маргине нема утицаја на појаву локалног рецидива и удаљеног преживљавања. [51]

Међутим, Kokuo (2002. године) поставља границу на 2 мм, јер је утврдио да, уколико је ресекциона маргина испод 2 мм, постоји повећана инциденца локалног рецидива, али без значајног утицаја на удаљено преживљавање болесника. [52]

2.7 Оптимално време за лечење метакхроних метастаза у јетри

Оптимално време за ресекцију метакхроних метастаза КРК (метастаза које су се јавиле након операције примарног тумора) још увек није разјашњено. Доскорашњи ставови су били једноставнији, са два могућа терапијска приступа: неодложном опсервацијом по постављању дијагнозе или применом временског теста од неколико недеља до 6 месеци.

Већина аутора саветовала је неодложну ресекцију, одмах након отварања, јер свако одлагање повећава могућност лимфогеног или хематогеног ширења тумора. [9, 16, 22]

С друге стране, поједини аутори заговарали су примену такозваног "временског теста", односно одлагање операције од неколико недеља до 6 месеци. Сматра се да, за то време, потенцијално курабилни тумори неће постати инкурабилни (низак малигни потенцијал), док ће некурабилни тумори за то време толико нарасти да ће то бити видљиво на UZ или СТ-у и без оперативне експлорације. J.Scheele саветује да сваки тумор преко 4 цм треба одмах ресецирати, као да је прошао временски тест. У случају малих, мултиплих метастаза који имају лошију прогнозу од већих солитарних лезија, треба применити временски тест, са СТ или/и MR контролом након 3 месеца. [53-55]

Међутим, доношење одлуке о оптималном времену операције, постаје још сложеније након увођења нових могућности у лечењу примарног тумора (примена стентова у решавању малигне оклузије, који могу одложити примарну операцију колона а посебно

ректума; преоперативна хеморадијација и неoadјувантна хемиотерапија у циљу "down-sizing" и "down-staging-a"). [50, 56]

Модерна неoadјувантна хемиотерапија (FOLFOX IV, FOLFIRI), са биолошким агенсима (анти-EGF и анти-vEGF моноклоним антителима) је својим резултатима променила ставове о времену операције у терапији метастаза КРК у јетри. [49, 57, 59]

Неoadјувантна терапија метастаза КРК у јетри има низ предности:

- Повећава стопу ресектабилности;
- Представља тест хемосензитивности;
- Потенцијално елиминише микрометастазе;
- Продужава период до појаве рецидива;
- Смањује проценат експлоративних лапаротомија;
- Омогућава конзервативну хирургију јетре;
- Смањује оперативни морталитет.

Међутим, неoadјувантна терапија има и одређене недостатке:

- Одлаже операцију на јетри;
- Доводи до токсичног општећења јетре;
- Повећава проценат хируршких компликација;
- Комплетан радиолошки одговор чини метастазе тешким за проналажење;
- Повећава трошкове лечења. [61]

Мета анализа рандомизираних студија Чуа и сарадника из 2010. године показује да неoadјувантна терапија даје позитиван радиолошки одговор у 82%. У 18% случајева, нажалост, неoadјувантна терапија нема никаквог ефекта. Међутим, најчешће се региструје парцијални терапијски одговор (52%). Радијолошки знаци стабилизације болести се региструју у 26%, док је потпуни радиолошки одговор редак (4% случајева). Такозвани "патолошки одговор", након анализе варијабилности туморских ћелија на препарата, након ресекције метастатских промена, двоструко је слабијег интензитета од радиолошки позитивног одговора на хемиотерапију (до 45%), са потпуном некрозом малигних ћелија у само 9% случајева. [63]

2.8 Неоадјувантна хемиотерапија код нересектабилних метастаза

Превођење метастаза из категорије нересектабилних у категорију ресектабилних (постизање секундарне ресектабилности) региструје се у проценту 13.5%-33%. [58-61] Дужина удаљеног преживљавања код ових "секундарно ресектабилних" болесника се приближава дужини преживљавања иницијално ресектабилних болесника (33% на 5-годишњем нивоу). [60, 61]

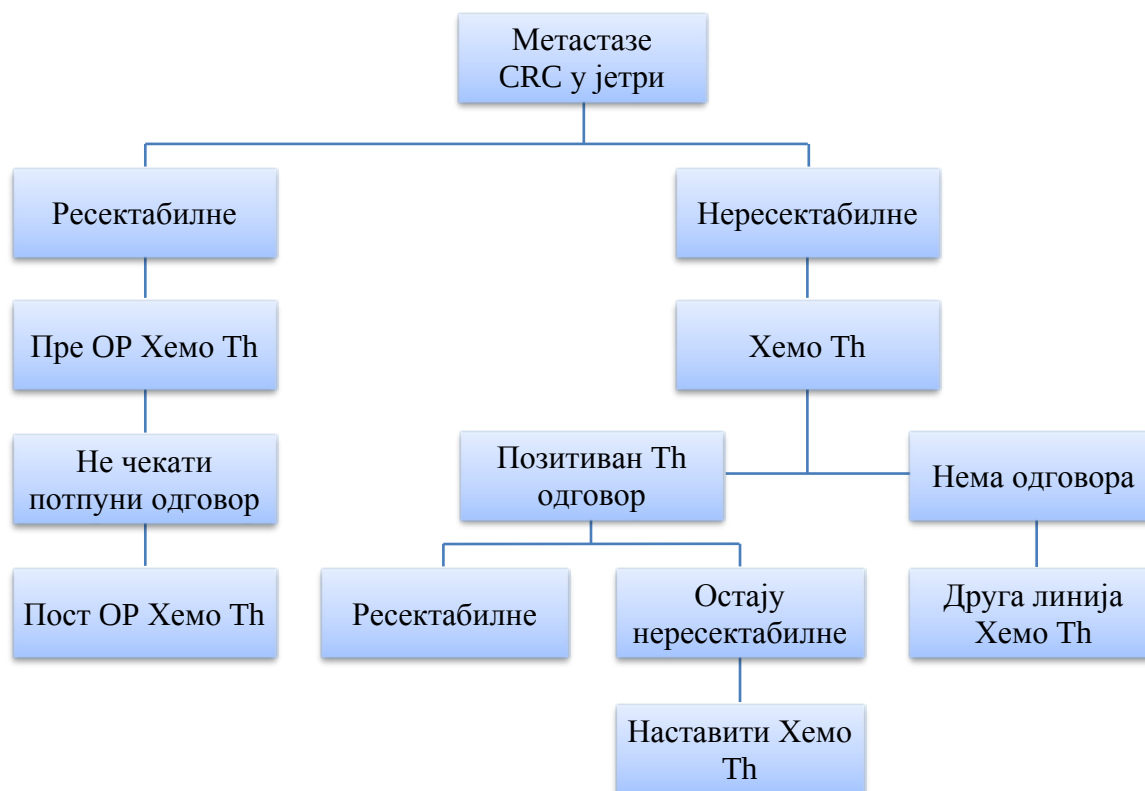
2.8.1 Неоадјувантна хемиотерапија код ресектабилних метастаза

Иако је неоадјувантна терапија доказано оправдана код потенцијално ресектабилних метастаза, сврсисходност примене у случају ресектабилних метастаза у јетри је за дискусију. Неоадјувантна терапија се може дати из следећих разлога:

1. Представља тест хемосензитивности,
2. Потенцијално елиминише микрометастазе,
3. Омогућава конзервативнију хирургију јетре. [50]

Један од веома битних разлога за спровођење неоадјувантне хемиотерапије је тзв. "тест хемосензитивности". Најпре је Allen, 2003. године показао [61], а Adam и сарадници 2004. године потврдили, да је чак четвороструко краће преживљавање код болесника код којих је болест прогредирала за време спровођења адјувантне терапије. Наиме, изостанак терапијског одговора представља изузетно важан негативан прогностички фактор. Уколико за 3-6 циклуса неоадјувантне терапије не дође до позитивног одговора (регресија или стабилизација болести), односно уколико дође до прогресије болести, реч је о тумору са високим малигним потенцијалом, биолошки веома агресивном тумору кога не би имало смисла оперисати. [62]

Најзначајнија студија о сврсисходности неоадјувантне терапије код ресектабилних метастаза КРК је студија Nordlinger-a, 2008. године, која је показала да код болесника који су примали неоадјувантну терапију постоји 7.3-9.2% дужи "progression-free survival", односно за четвртину мањи ризик од рецидива, у односу на оне који је нису примили. [59]



Слика 1. Алгоритам са препорукама за лечење метастаза КРК преузето и адаптирано [3]

На основу наведених чињеница, Benoist и сарадници су направили алгоритам са препоруком за лечење метастаза КРК у јетри. [57]

2.9 Синхроне метастазе у јетри

У моменту постављања дијагнозе примарног тумора, 20-25% региструју се метастазе у јетри, када говоримо о синхроним метастазама. [8, 11, 19-21] Синхроне метастазе представљају знак агресивне болести и у већини бодованих система се наводе као значајан негативан прогностички фактор. [44, 45] Штавише, негативни фактор прогнозе је и кратак disease-free интервал, односно интервал, односно период од постављања дијагнозе примарног КРК до појаве метастаза у јетри. [44-46]

Међутим, нови радови, попут студије Vockhorn-а и сарадника не показују статистичку разлику у укупном петогодишњем преживљавању (47% vs. 39%) или disease free интервалу (33% vs. 13%) код болесника са синхроним и метакроним метастазама КРК у јетри. [71] Слични су резултати Minagawa-е и сарадника, на 187 болесника са синхроним и 182 болесника са метакроним метастазама након ресекције јетре. Код болесника са синхроним метастазама, 3-годишње, 5-годишње и 10-годишње

преживљавање износи 49%, 35% и 25% у односу на 55%, 41% и 28% преживљавања болесника са метакроним метастазама. [72] Саруssotti и сарадници су регистровали петогодишње преживљавање болесника са синхроним метастазама од 30% након ресекције јетре.

Без обзира на различите статистичке податке, чињеница је да ефикасно лечење синхроних метастаза КРК у јетри захтева познавање свих терапијских могућности у лечењу примарног тумора и метастаза у јетри уз индивидуални приступ сваком болеснику појединачно. [50]

2.9.1 Стратегија лечења синхроних метастаза

Оптимално време за лечење синхроних метастаза КРК још увек није дефинисано. У принципу, синхроне метастазе КРК у јетри се стратегијски могу решити на три начина:

- 1. Класично**, операцијом колоне или ректума, са паузом за које време пацијент прима или не прима неoadјувантну хемотерапију, а након чега следи операција на јетри;
- 2. Симултаном операцијом**, са истовременим уклањањем примарног тумора и метастатских промена у јетри;
- 3. Обрнутом стратегијом**, када се најпре примењује неoadјувантна хемиотерапија, потом оперише јетра, након чега (или евентуалне локалне радиотерапије) се приступа одстрањењу примарног тумора.

2.9.1.1 Класична стратегија

Класична стратегија полази од логичне претпоставке да је ризично инсистирати на екстензивним оперативним захватима попут ресекција колоне или ректума и ресекције јетре, што је потврђено бројним ретроспективним студијама деценијама уназад. [53-56] Мултрицентрична студија, објављена 2007. године, Reddy-ја и сарадника, показало је значајно повећање стопе морбидитета и морталитета, уколико се ресекцији примарног КРК дода ресекција јетре већег обима (три сегмента и више). [38]

Један од оправданих аргумената против симултаних операција је чињеница да се висок проценат метастаза открије интраоперативно (тек у време операције примарног тумора), у ком случају не постоји потпуна слика о стању промена у јетри и ван ње, тада

говоримо о тзв. инцидентним метастазама. И поред одговарајуће преоперативне дијагностике, у одређеном броју случајева (3-16%) метастазе КРК у јетри не могу се установити пре операције. [73] На практично питање: шта радити са метастазама откривеним случајно, у току операције примарног тумора, препоруке су следеће:

На одељењима опште хирургије не треба одустајати од радикалне операције примарног тумора; треба урадити метастазектомију периферно постављених тумора; урадити интраоперативни ултразвук. Уколико установа у којој се ради оперативни захват, не поседује могућност за примену интраоперативног ултразвука, хирург не мора бити апсолутно сигуран на број метастатских промена у јетри, односно, да ли је периферни тумор који се види, једини тумор у јетри. Сама биопсија метастатске промене није неопходна, већ је довољна макроскопска верификација постојања промене у јетри. [3]

Иако се у специјализованим установама свака процедура на колону и ректуму може безбедно комбиновати са ресекцијом до 2 сегмента јетре [8, 11, 13] у случају симултане операције случајних метастаза није могуће проценити њихов биолошки потенцијал применом "теста хемосензитивности", тако да удаљени резултати могу бити веома лоши. [49, 59] Због тога се, у случају инциденталних метастаза не могу препоручити симултане операције.

Класични приступ има и негативне стране: његова примена захтева две хоспитализације, две операције и две анестезије; кумулативно време операције, губитак крви, проценат компликација и време хоспитализације су већи него код симултаних операција; одлагање операције на јетри (до 3 месеца) са собом носи психолошки моменат и ризик прогресије метастаских промена у јетри. [8, 73]

2.9.1.2 Симултане операције

Бројне студије су показале да симултане ресекције колоне и јетре, изведене код пажљиво одабраних и припремљених болесника, од стране искусних колоректалних и хепатобилијарних хирурга, представљају безбедне и ефикасне операције које не повећавају значајно оперативни морбидитет и морталитет. [8, 11, 63-73]

У односу на обим ресекције јетре и колоне/ректума у току симултаних операција, већина аутора и водича добре клиничке праксе, даје следеће препоруке:

- свака процедура на ректуму и колону може се комбиновати са ресекцијом јетре мањег обима (тип ресекције-до 2 сегмента);
- ресекција десног колона се може урадити са ресекцијом јетре већег обима;
- ресекцију левог колона или ректума не би требало комбиновати са ресекцијама јетре већег обима (преко 3 сегмента), [19-21] или се таква операција може извести код болесника у изузетно добром општем стању; [8]
- у случају билобарних метастаза, у првом акту може се оперисати тумор, уз ресекцију јетре мањег обима на лобусу који је мање захваћен, и лигатура портне вене на доминатној страни-као припрема за ресекцију јетре већег обима у другом акту. [35, 73]

Значајни аргумент против симултаних операција, представља чињеница да симултане операције већег обима носе повећан ризик септичних компликација. Септичне компликације, везане пре свега за повећан проценат дехисценција анастомозе на колону, настају услед самог повећаног обима операције и губитка крви, или због опструкције венског протока у току примене Pringle-овог маневра. [62] Међутим, савремена хирургија јетре, са минималним губицима крви уз контролисану и интермитентну употребу Pringle-овог маневра смањује проценат компликација колоректалних анастомоза на минимум. [59-61,68] Стопа петогодишњег преживљавања код симултаних операција једнака је оној која се постиже класичним приступом и креће се од 25-55%. [69-72, 75]

2.9.1.3 Обрнута стратегија

Обрнута стратегија се односи на примену неoadјувантне хемиотерапије, која је доминантно усмерена на метастазе у јетри, али у сваком случају делује и на примарни тумор. Код болесника са позитивним терапијским одговором, приступа се ресекцији јетре, у току које се не решава примарни КРК. Дефинитивни третман примарног тумора се одлаже 3-8 недеља након операција на јетри, или након завршетка локалне радиотерапије, уколико је индикована. Овај релативно нов приступ у решавању синхроних метастаза КРК у јетри, увео је Mentha са сарадницима, 2006. године. [74] У серији од 20 болесника четворогодишње преживљавање је 56% са просечном дужином од 46 месеци.

У прилог оправданости оваквог терапијског приступа иде више аргумената. Пре свега, примена потентне системске хемиотерапије, као почетног вида лечења, омогућава бржи третман болести у јетри, која је у највећем броју случајева одговорна за смртни исход боленика. Висок проценат позитивног терапијског одговора од преко 80% у већини студија [58] са постизањем секундарне ресектабилности у 13.5-33% [58-61] посебно је значајна за третман болесника са одмаклом болешћу и лошијом прогнозом ($mKPK > 3$).

С друге стране, примена хемиотерапије као почетне процедуре преставља "тест хемосензитивности", односно омогућује индификацију групе болесника код које би даље потенцијално лечење имало смисла, без обзира на број и величину метастаза. С друге стране, одустаје се од куративног третмана болесника из групе тзв. "non-respondera", код којих хемиотерапија није дала позитиван терапијски одговор. [61, 73]

Вроуџет и сарадници су поредили три стратегије у лечењу синхроно регистрованих метастатских карцинома и показали да је проценат петогодишњег преживљавања највиши у случају примене симултане стратегије (55%), док класична и обрнута стратегија имају нешто лошије удаљене резултате (48% и 39%) преживљавања на петогодишњем нивоу. [75]

2.9.2 Тактика лечења синхроних метастаза

Тактика лечења синхроних метастаза КРК зависи од:

1. Симптологије примарног тумора;
2. Локорегионалног статуса примарног тумора;
3. Ресектабилности и броја метастаза;
4. Искуства хируршког тима;

2.9.2.1 Симптоматологија примарног тумора

Асимптоматски примарни тумор у случају синхроних ресектабилних метастаза у јетри може се решити на сва три начина: класичном, симултаном или обрнутом стратегијом.

Избор тактике лечења и примене неoadјувантне терапије зависи од осталих наведених параметара, пре свега од броја метастаза, очекиваног обима операције на колону и јетри и искуства хируршког тима. Болесници са мање од четири метастазе се могу

оперисати одмах, док они са већим бројем метастаза заслужују преоперативну хемиотерапију. [13,63,73] Такав тренд је примећен и у великом регистру који прати пацијенте са метастазама КРК у јетри "LiverMetSurvey". [12]

У случају постојања нересектабилних метастаза у јетри, опште је прихваћен став да се примарни тумор оперише да би се преупредиле компликације попут интестиналне опструкције, перфорације, крварења и емитовања нових метастаза. [19, 38, 53-56] Међутим, новија студија Руо-а и сарадника из 2003. године показала је да се интестиналне опструкције настале растом тумора не јављају у проценту значајно већем од оних узрокованих прираслицама након ресекције КРК. Проценат осталих компликација (крварење и перфорација) у овој студији био је занемарљив. [79] И друге ретроспективне студије на ову тему показале су да једина корист ресекције примарног тумора (превенција даљег метастазирања) не утиче дугорично на преживљавање болесника. [81, 82] Због свега набројаног, уз незамарљиву стопу оперативног морбидитета након ресекције КРК, све већи број аутора одустаје од операције примарног тумора код болесника са нересектабилним метастазама у јетри, већ поручује тзв "обрнуту стратегију", са почетном хемотерапијом. [38, 74, 75]

2.9.2.2 Локорегионални статус примарног тумора

Т статус

Локално одмакли асимптоматски примарни тумор (Т4) колоне и ректума са синхроним метастазама у јетри представљају негативни фактор прогнозе. [44] Симултане операције ових тумора са ресекцијом јетре имају поражавајуће дугорочне резултате, са трогодишњим преживљавањем од само 17.7% у односу на 60% у групи оперисаних у два акта. [78] Због тога се код регистровања симултаних метастаза ових тумора, по већини аутора симултана операција избегава, а препоручује се преоперативна хемиотерапија или обавезна хемиорадијација, уколико је реч о карциному ректума. [65, 13, 85]

Н статус

У 2003. год, Фујита и сарадници су анализирали болеснике са симултаним операцијама колоне и јетре и закључили да је присуство шест или више метастатских лимфних нодуса у околини примарног тумора изузетно негативан прогностички фактор.

Петогодишње преживљавање таквих болесника након операције исто је као и болесника који нису оперисани (испод 10%), тако да они закључују да када постоји преко 6 позитивних нодуса ресекција јетре није куративна. Овакав налаз представља контраиндикацију за симултану операцију и обавезује на примену адјувантне хемио или радиотерапије. [65]

Компликације примарног тумора

Хитне операције су неопходне код компликација примарног тумора (оклузија, перфорација, крварење), без операције метастаза или решавање наведене компликације стентом или ласерском фотокоагулацијом, уз примену неoadјувантне хемиотерапије и накнадно доношење одлуке о даљем лечењу, као у случају асимптоматског тумора. [13, 78]

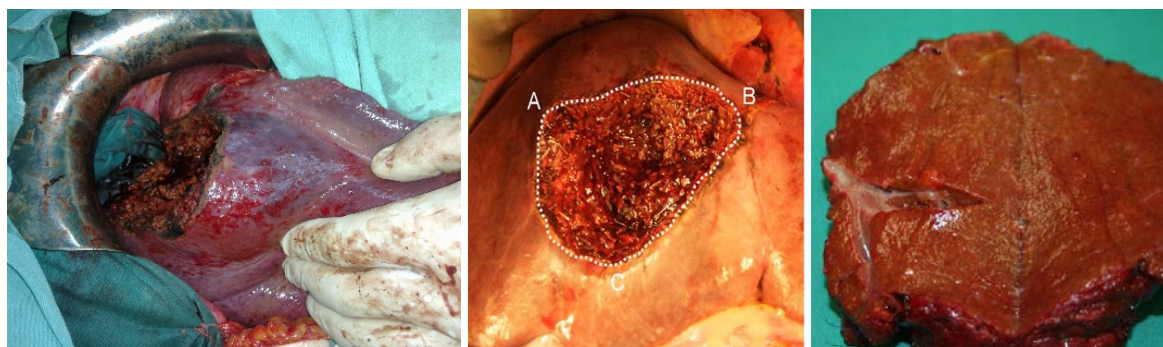
2.9.2.3 Ресектабилност и број метастаза

Избор тактике лечења и примена неoadјувантне хемиотерапије зависи од осталих наведених параметара, пре свега од очекиваног обима операције на колону и јетри и искуства хируршког тима. Болесници са мање од 4 метастазе се могу оперисати одмах, док они са већим бројем метастаза заслужују преоперативну хемиотерапију. [12, 13, 68, 78]

2.9.2.4 Искуство хируршког тима

Један од статистички најважнијих фактора прогнозе у хирургији уопште, представља знање и искуство хирурга, као појединца и као дела хируршког тима и институције у којој ради. По подацима Birkemeier-а и сарадника из 2003. године, мерила из ове категорије која су од значаја за исход одређене врсте оперативног захвата су: укупни број операција изведених у датој институцији, годишњи број операција у институцији и лично искуство хирурга у датој операцији (укупно и на годишњем нивоу).

Прецизном математичком анализом, дошло се до податка да лично искуство хирурга има утицај на резултате појединих оперативних захвата чија је вредност од 55% у односу на искуство институције. [87]



Слика 2. Метастазектомија са метастазом

И поред значајног утицаја напретка у дијагностици, интервентној радиологији, онкологији и реаниматологији, најважнији фактори прогреса у појединим областима хирургије, попут колоректалне и хепатобилијарне хирургије су: кумулација знања и искустава и централизација болесника у специјализоване институције.

Хирургија метастаза КРК у јетри је напредовала, у специјализованим центрима, у последњих двадесет година до двоструког повећања стопе ресектабилности метастатског КРК (са 20 на 40%) [12, 57, 59] и дугорочног преживљавања, уз такође, двоструко смањење стопе морбидитета (са 45-22%) и морталитета (са 10 на испод 5%). [88, 71] Квалитетни, школовани, мултидисциплинарни кадрови посвећени овој деликатној области медицине би требало да постоје у терцијарним центрима који покривају подручје до 2 милиона становника. [19]

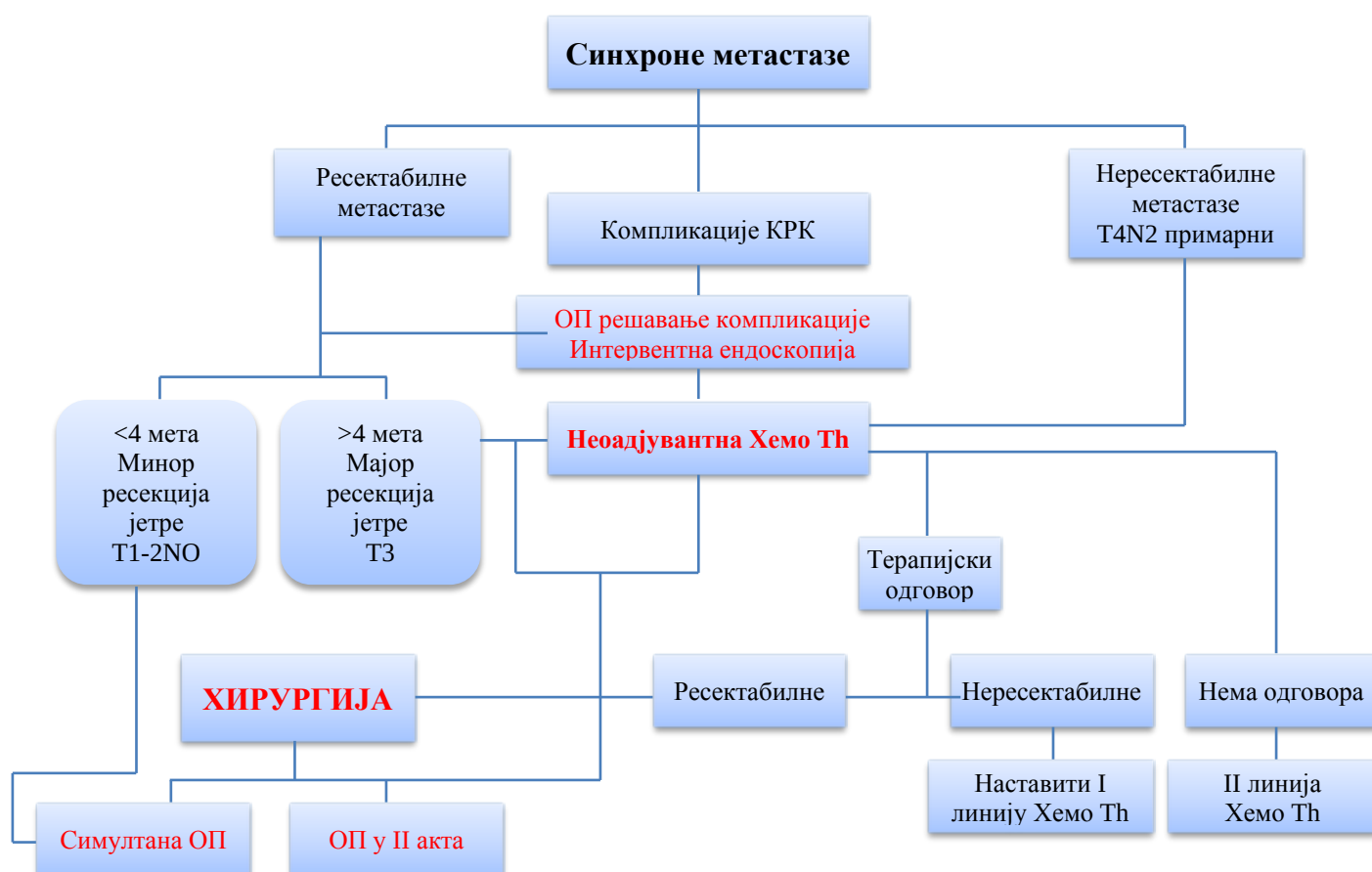
У закључку за лечење метастаза колоректалног карцинома важно је нагласити следеће:

1. Мултидисциплинарни приступ и мултимодални третман обавезан је у лечењу болести са метастазама колоректалног карцинома.
2. Кад год је то могуће болесник треба да буде лечен хируршки, будући да је ресекција јетре једини куративни вид лечења.
3. Преоперативно је неопходно обезбедити квалитетну imaging дијагностику, а по потреби и волуметријску анализу и испитивање функционалног капацитета јетре.
4. Примена системске хемотерапије треба да буде у функцији повећања ресектабилности посебно код оних болесника чија је метастатска болест иницијално нересектабилна. [88-89]

2.10 Препоруке

Метастазе карцинома колона и ректума које се јаве након операције примарног тумора (метахроне метастазе), упућују се мултидисциплинарном онколошком конзилијуму. У дијагностичкој обради болесника, између осталог, обавезан је динамски СТ или MR јетре.

Уколико је реч о мањем броју (<4) ресектабилних метастаза, оне се могу оперисати одмах. Због процене малигног потенцијала, мањег процента рецидива и дужег преживљавања, и у овим случајевима се може применити неoadјувантна терапија. Неoadјувантна терапија је обавезна код већег броја метастаза (>4) и потенцијално нересектабилних метастаза, јер се неoadјувантном терапијом могу превести у стање секундарне ресектабилности (у четвртини случајева), са удаљеним резултатима који се приближавају резултатима лечења примарно ресектабилних метастаза.



Слика 3. Препоруке лечења синхроних метастаза (преузето и адаптирано)[3]

У случају да се синхроне метастазе КРК у јетри открију тек на операцији примарног тумора (инциденталне метастазе), не треба одустајати од радикалне операције колоне/ректума. Биопсија метастатске промене и симултана операција јетре се не препоручује.

Компликације карцинома ректума са синхроним метастазама у јетри се решавају палијативним процедурама (стома, палијативна ресекција, интервентна ендоскопија и радиологија), након чега се конзилијарно доноси одлука о даљем мултидисциплинарном лечењу.

Уколико је реч о асимптоматским T1,2 N0,1 примарним туморима, на десном колону са синхроним метастазама у јетри, могућа је симултана ресекција јетре већег обима. Симултана операција је безбедна и код T1,2, N0,1 тумора левог колоне и ректума са постојањем синхроних метастаза које се могу решити ресекцијом мањег обима (до 2 сегмента јетре). У осталим случајевима се препоручује операција у два акта.

У лечењу синхроних метастаза КРК у јетри, могуће је применити и обрнуту стратегију (хемиотерапија- операција метастаза, операција примарног тумора).

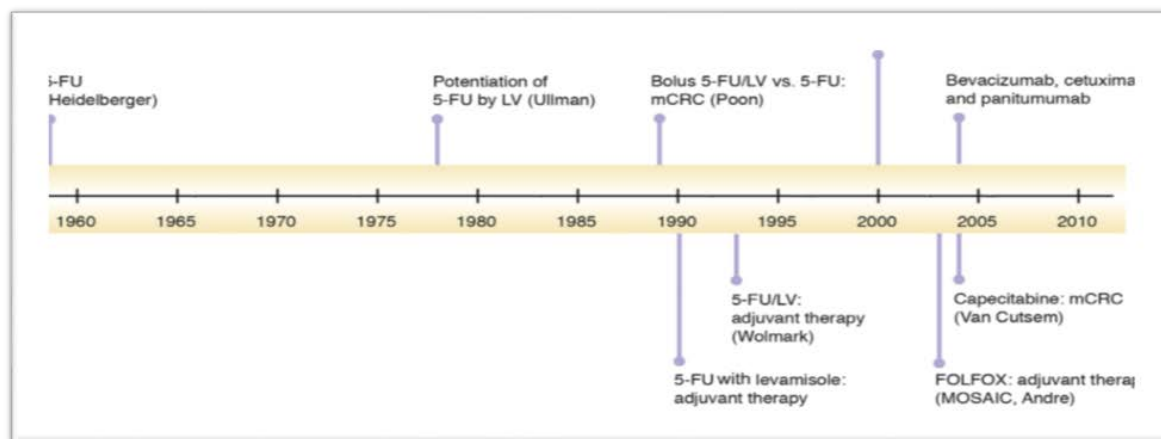
У случају T3,4, N1,2 карцинома колоне или ректума са синхроним метастазама у јетри, у преоперативни хемотерапијски или хеморадијациони протокол се додају агенси који ће деловати и на метастазе (FOLFOX IV, FLFIRI + биолошка Th). неoadјуватна терапија је обавезна код већег броја метастаза (>4), као и код нересактабилних синхроних метастаза у јетри. [3]

2.11 Историјат хемиотерапије

Немачки хемичар Павле Ерлих је био прва особа која је употребила термин "хемиотерапија" током рада на употреби хемијских средстава у лечењу заразних болести у раним 1900-тим. [92, 93] Међутим, еволуција хемиотерапије за КРК може се рећи да је почела са развојем 5-fluorouracila (5-FU) 1957. године. [92, 93] Charles Heideberger са својим колегама на Униветзитету Wisconsin приметио је да ткиво тумора користи урацил за нуклеинску киселину у биосинтези, и кориговао постулат да је флуороурацил аналоган и да инхибира деобу туморских ћелија блокирајући конверзију дезоксиуридин монофосфата у дезокситимидин монофосфат. Биохемијске студије су показале да се главни пут 5-FU одвија путем комплекса метаболичких реакција, који резултују у формирању 5-флуорозедекси уридин монофосфата, снажног

инхибитора тимидилат синтезе. Ниво инхибиције тимидилат синтезе зависи од флуорозедоксиурацил монофосфата у тумору пацијента и показало се да је у корелацији са клиничким одговором на 5-FU третман. Студије су показале молекуларни механизам формирања тимидилата као троструког комплекса дезоксиурацил монофосфата, кофактора фолне киселине, 5,10-метилентетрахидрофолата и тимидилат синтезе. [92]

Следећи кључни корак у развоју базичне 5-FU хемотерапије је налаз да инхибиција тимидилат синтезе 5-FU-ом се може повећати на интрацелуларном нивоу смањењем фолата. Следећи корак у напретку демонстрирали су Sidney Fabre и Louis Diamond код деце са леукемијом 1948. године приказујући антитуморску активност фолне киселине укључујући аминоптерин и аметхоптерин. Студија *in vitro* на биомоделу показала је да 5-FU активност смањује фолате леуковорин (5-formyl tetrahydrofolate (THF)), Ullman са сарадницима доказује да 20мМ левокурина појачава проценат FU цитотоксичности приближно пет пута у култури леукемије. Пратећи из ове студије, антитуморска активност 5-FU/leukovorin или 5-FU/metil THF показали су дејство и на туморске ћелијске линије укључујући и човечије. [92, 95]



Слика 4. Историјат хемиотерапије Скраћенице: 5-FU≡5-Fluorouracil; FOLFIRI≡5-FU/LV са Irinotecan-ом; FOLFOX IV≡5-FU/LV са Oxaluplatun-ом; LV≡Leucovorin; mCRC≡метастаза колоректалног карцинома; MOSAIC≡Mytlucentručna Internacionalna Stūdiја Oxaluplatuna/5-FU/Leucovorin у Адјувантном Третману Колоректалног Карцинома (преузето и адаптирано) [92]

Године 1980. цитототоксичност левокурина и 5-FU бива доказана клиничким студијама. Рооп спроводи овај режим у лечењу КРК и показује да је стопа одговора тумора 23%. Након 1989. долази до повећане стопе преживљавања давањем *i.v bolusa*

5-FU/leukovorin, али и преживљавања без напредовања болести. Графикон показује развој системских хемиотерапија код КРК.

2.12 Системска терапија код нересектабилних колоректалних метастаза

Хируршка ресекција јетре код колоректалних метастаза је стандард код ресектабилне болести, што су показале многе мултрицентричне студија које приказују петогодишњу стопу преживљавања у 58% пацијената, [96, 97, 98-102] иако су само 15-20% пацијената са колоректалним метастазама ресектабилни у тренутку дијагнозе болести. [96, 97] Чак и код успешне ресекције јетре, код већине ће се развити поновљена болест, било у јетри или екстрахепатично. Дакле, системска хемиотерапија (првенствено заснована на флуоропиримидној бази), користи се као неоадјуватна терапију у комбинацији са ресекцијом јетре или као део мултимодалног приступа код првобитно нересектабилних метастаза колоректалног карцинома. [96]

Уопштено, термин неоадјуватна хемиотерапија се користи када се хемиотерапија преоперативно даје, адјуватна-када је хемиотерапијски третман постоперативно, а периоперативно када је хемиотерапијско лечење и пре и после операције.

Иако се традиционално системска хемиотерапија даје постоперативно, преоперативно давање, пре ресекције јетре, има теоретску потпору. [101, 102, 103] Прво се односи на могућност downsizing тумора преоперативно, што повећава стопу куративне ресекције, а и нересектабилне метастазе да преведе у ресектабилне. Коришћењем преоперативне терапије код пацијената са високим ризиком за рецидив, на основу какав одговор се добије преоперативно, може да се направи корекција на постоперативну терапију. [101, 104]

Адјуватна хемиотерапија је системско лечење после ресекције примарног тумора, које за циљ има редукцију ризика од релапса болести и смрти. За разлику од лечења метастатске болести, где хемиотерапија има одређен, обично претходно измерен циљ, у адјувантном лечењу циљају се могуће и вероватне микрометастазе. Овакво лечење је временски омеђено, обично се добро подноси, али рачунајући на, заправо, заштитну природу овог лечења, највећа пажња мора се обратити на његову могућу токсичност,

као и на селекцију пацијената, пажљиво вреднујући индивидуални ризик од релапса, и све прогностичке факторе, клиничке, а данас све више и молекуларне.

У карциному дебелог црева адјувантно лечење се препоручује у стадијуму III (до 25% оболелих) и код “високо ризичних” пацијената у стадијуму II. Основа за ове препоруке леже, најпре, у нумерички исказаном ризику од релапса после само хирушког лечења: петогодишње преживљавање у I стадијуму је 85-95%, у II стадијуму 60-80%, у III стадијуму 30-60%. Уочљиво повећање распона са локално све раширенијом болешћу говори нам о разликама међу пацијентима, које пре свега рефлектују биолошке карактеристике њихових тумора. Ширење болести кроз серозу је обично сматрано одлучујућим критеријумом за високо и ниско ризичне туморе, и јасно је да T4 тумори носе знатно већи ризик од T1-T3 тумора. У стадијуму III петогодишње преживљавање пада на 26% уколико је више од четири лимфна нодуса захваћено тумором. Такође, хистолошки градус тумора 1 носи мањи ризик од релапса него градуси 2 или 3. Међу туморима истог стадијума и истог градуса, различитој прогнози доприносе и васкуларна инвазија, садржај DNK и тимидински индекс, као и новији предиктори одговора на адјувантно лечење: микросателитска нестабилност (MSI), 18q делеција, K-ras мутације, TP53, TGFBR2, DCC и експресија гена за тимидилат синтазу. Данас се сматра да су најутицајнији од ових фактора губитак алела на хромозому 18q (негативан прогностички значај) и микросателитска нестабилност MSI (позитиван прогностички значај). Консензус данас постоји и око дефинисања високог ризика за пацијенте у стадијуму II; потребно је да имају бар једну од наведених карактеристика болести: мање од 12 прегледаних лимфних нодуса, лоше диферентован тумор (G3), постојање васкуларне или лимфатичне или перинеуралне инвазије, постојање опструкције или перфорације узроковане тумором, или T4.

Многи пацијенти са метастазама колоректалног карцинома захтевају мултимодални приступ. Пре 2000-те године, стандардни третман за лечење метастаза колоректалног карцинома био је заснован на палијативној хемиотерапији. Нажалост, стопа преживљавања која се постизала комбинацијом 5-fluoroucil (5-FU) и леуковорином (фолинска киселина), није се много променила у последњих 40 година и остају само на 20 посто. [101] У скорије време, међутим, са увођењем нових режима који комбинују флуоропиримидин са иринотеканом или оксиплатином, ефикасност хемиотерапије као прве линије у лечењу метастаза колоректалног карцинома, драматично се

побољшавају. Комбинација 5-FU са иринотеканом (FOLFIRI или XSELIRI (cepecitabine и irinotzegan)), инхибитором топоизомеразе I, и оксаплаином (FOLFOX IV или XELOX), платинастим дериватима са активношћу против колоректалног карцинома, довели су до стопе одговора 54-56% са просечним преживљавањем око 22 месеца, код пацијемата са IV стадијумом колоректалног карцинома. [106-108]

Напредак у молекуларној биологији навео је на развој два нова молекула који циљају специфичне абнормалности у ћелијама рака, са веома прихватљивим профилем токсичности. Два су молекула тренутно укључена у првој линији лечења метастаза КРК-а, то су bevacizumab и cetuximab моноклоно антитело које се везује за рецепторе епидермалног фактора раста, у комбинацији са цитотоксичним агенсима (FOLFIRI, FOLFOX IV и XELOX) у 70% дају позитивни одговор. [109-110] Пацијентима се на основу симптома прилагођавају дозе цитотоксичног лека, који се стратешки даје са временским ограниченим терминима и паузама у дози одржавања; некада је дистрибуција лека са просечним трајањем од 1 године за многе болеснике прве линије.

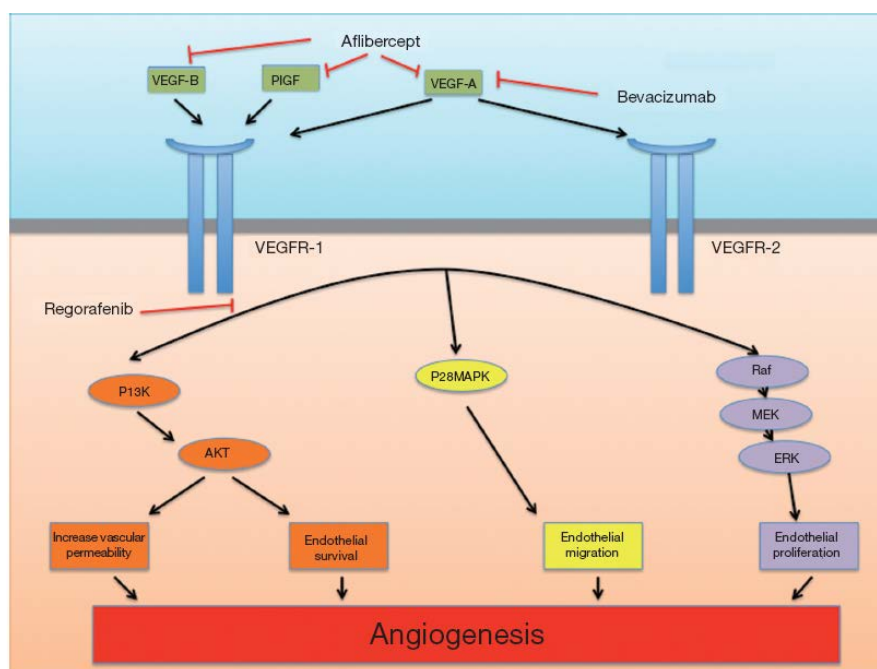
Коришћењем ових нових, ефикаснијих лекова у протоколима лечења метастаза КРК, довело је до пораста процента ресекције (10-13%) код пацијената који су првобитно били приказани са нересектабилним метастазама. [111-114] Поред тога, ефикасно лечење метастаза КРК је проширило примену хемиотерапије иницијално и код ресектабилних пацијената. Образложење за коришћење преоперативне хемиотерапије код пацијената са ресектабилном болешћу је добијање на времену, смањење метастаза, побољшање општег стања, за пацијенте који због развоја прогресије болести не би имали користи од ресекције јетре у првом акту. Поред тога, преоперативна хемиотерапија може да смањи обим ресекције, као стопу позитивних маргина у односу на тренутак дијагностиковања болести. [115]

2.12.1 Bevacizumab-као прва линија у лечењу колоректалног карцинома

Bevacizumab је показао клинички бенефит као лек прве линије у третману пацијената са метастазама колоректалног карцинома у комбинацији са флуоропиримидинским базама и са комбинацијом флуоропиримидинским базама са оксалипалтином или иринотеканом. Избор хемиотерапије у комбинацији са bevacizumab-ом зависи од коморбидитета пацијента, склоности око токсичности и практичних разматрања као што су удобност и цена. За пацијенте са добрим перформансама здравственог статуса

је иницијална терапија bevacizumab у пожељним комбинацијама са FOLFOX IV, FOLFIRI и XELOX режимом који подржавају његову употребу. За пацијенте са нижим перформансама здравственог стања, неколико студија показују да је оптимална примена флуоропиримидина (5-FU или capecitabina) плус bevacizumab без другог цитотоксичног агенса. [116]

Bevacizumab је моноклонално антитело које се селективно везује за фактор раста васкуларног ендотела (vascular endothelial growth factor- VEGF који се налази у саставу крвних и лимфних судова), кључног покретача васкулогенезе и ангиогенезе, и на тај начин инхибира везивање VEGF за рецепторе, Flt-1 (VEGFR-1) и KDR (VEGFR-2), на површини ендотелних ћелија. Неутрализацијом активности VEGF смањује се васкуларизација тумора, нормализује се преостала васкулатура тумора, инхибира се стварање нове туморске васкуларизације, и на тај начин инхибира туморски раст.



Слика 5. Шематски приказ дејства bevacizumaba (преузето и адаптирано) [108]

Оптималан стратегија за индукцију и терапију одржавања лека још није позната; међутим, кроз неколико важних трајала, у блиској будућности доћи ће се до различитих приступа. У току трајала се такође покушава утврдити да ли се или не активност терапије може повећавати у току дистрибуције лека. На крају, напори да се идентификују биомаркери везани за осетљивост и отпорност на bevacizumab за сада дају одговарајуће резултате. Иако за све ове напоре треба независна потврда, они су

важни принципи за даљи приступ. Водич за биомаркере ком пацијенту треба дистрибуирати лек, може имати значај за третирање више типова тумора где се инхибира ангиогенеза. Поред тога биомаркери се такође могу користити за индетификацију и приоритет других циљних фактора. Заузврат, ове информације треба увелико убрзати у развоју следеће генерације лекова за метастазе колоректалног карцинома. [116]

Нежељена дејства која прате ову биолошку терапију су појачани ризик од перфорација на гастроинтестиналном тракту, такође и повећан ризик од развоја фистула, успорава зарастање рана, оштећења пигментног епитела мрежњаче, повећање интраокуларног притиска. Најчешће забележена реакција је хипертензија, умор, дијареја и бол у абдомену. [116]

2.12.1.1 Терапијске индикације

Комбинација bevacizumab у са хемиотерапијом на бази флуоропиримидина индикована је за терапију болесника са метастатским карциномом колона или ректума.

Bevacizumab у комбинацији са paklitaxelom или docetaxelom је индикован за прву линију терапије код болесника са метастатским карциномом дојке.

Хемиотерапију на бази платине уз Bevacizumab, индикован за прву линију терапије код болесника са нересектабилним, узнапредовалим, метастатским карциномом плућа.

Bevacizumab је у комбинацији са интерфероном alfa-2a индикован за прву линију терапије код болесника са узнапредовалим метастатским карциномом бубрега.

2.12.1.2 Дозирање и начин примене bevacizumaba код метастаза колоректалног карцинома

Bevacizumab се мора давати под надзором лекара који има искуства са употребом антинеопластичних лекова. Препоручује се да се терапија настави до прогресије основне болести. Смањење дозе због појаве нежељених догађаја се не препоручује.

Препоручена доза Bevacizumaba за метастатски карцином колона, када се даје у виду интравенске инфузије, је или 5 mg/kg телесне тежине или 10 mg/kg телесне тежине и да

се даје једном у 2 недеље или 7.5mg/kg телесне тежине или 15 mg/kg телесне тежине и да се даје једном у 3 недеље. [116]

2.12.2 FOLFOX IV

FOLFOX IV је комбинација (FOL-Folna киселина, F-Fulorouracil, OX- Oxaliplatina) која обезбеђује већу стопу терапијског одговора (RR), дуже преживљавање без прогресије (PFS) и дуже укупно преживљавање (OS) него моно-хемиотерапија 5FU, модулирана леуковорином. Супериорност комбинованих режима је показана још 2000. године, предношћу у PFS од око три месеца, затим, и у OS, за преко три месеца. [101]

Више од десет од сто пацијената има споредних ефеката, као што су:

- инфекције због смањења леукоцита, главобоље, болови у мишићима, кашаљ, упале грла, дизуричне сметње,
- умор и недостатак ваздуха је услед пада црвене лозе,
- модрице при лакшем паду су због пада тромбоцита, могу се јавити и крварења из десних и носа,
- запаљење вене кроз коју је администриран лек,
- бол, црвенило и перутање на длановима,
- дијареје, аменореја код жена које су привремене тегобе,
- губитак телесне тежине. [101]

2.12.2.1 Дозирање и начин примене FOLFOX IV терапије код метастатског колоректалног карцинома

Даје се директно у крвоток путем интравенске линије било периферне или централне. Хемиотерапија може се дати као циклус терапија. Број циклуса зависи од тежине болести и може бити до 12 циклуса. Сваки циклус траје две недеље. Принцип по коме се даје је следићи:

Први дан: oxaliplatin 85 mg/m² интравенском инфузијом у 500 ml 5% гликозе и 200 mg/m² leuovorina инфузијом у 5% глукозу, давати преко 120 минута одвојено у исту Y венску линију, потом 5-FU mg/m² у 500 ml 5% глукозе као 22-часовна континуирана инфузија.

Други дан: leukovorin 200 mg/m² интравенском инфузијом током 120 минута, праћено 5-FU 400 mg/m² интравенског болуса датом током 2-4 минута, затим 5-FU 600 mg/m² у 500 ml 5% глукозе као 22-часовну континуирану инфузију. [101]

2.13 Оштећења јетре повезана са неoadјувантном хемиотерапијом терапијом

Јетра је орган који има централну улога у метаболизму, варењу, детоксикацији и елиминацији супстанци из организма. Такође, има кључну улогу у метаболизму и његовој регулацији. У јетри се одвија метаболизам лекова (активација и детоксикација) као и одлагање егзогених и ендогених супстанци, као што су нпр. галактоза и амонијак. Целокупна крв из гастроинтестиналног тракта (GIT) пролази кроз јетру у којој се молекули, ослобођени после варења, транспортују централном циркулацијом у друга ткива и органе, где се трансформишу или депонују.

Основне улоге јетре су: метаболизам свих материја (катаболизам и анаболизам), синтеза скоро свих протеина, осим von Willebrand-овог фактора коагулације и имуноглобулина, метаболизам глукозе, јетра регулише концентрацију глукозе у плазми тако што реагује на нервне и хормонске стимулансе (гликогенеза, гликогенолиза, глуконеогенеза, гликолиза), метаболизам липида (синтеза триглицерида, холестерола, липопротеина), складиштење супстанци (депо гликогена, масти-у случају масне исхране или претеране конзумације алкохола, витамина-А, D, Е, К, В12), синтеза жучних киселина (значај у варењу и апсорпцији липида и липосолубилних витамина и уклањању вишка холестерола), биотрансформација ендогених супстанци, лекова и токсина (превођење из липофилног у хидрофилни облик (превођење амонијака у уреју, порфирина у билирубин и билирубин-глукуронид, пурина у мокраћну киселину)), катаболизам хормона. [57]

Акутна токсична оштећења јетре могу изазвати различите патолошке промене, од холестазе до фулминантног облика некрозе јетриног ткива.

Хроничне токсичне повреде имају веома разнолику слику. Већина терапијских лекова има штетне ефекте на јетри, чије реакције су непредвидиве. Хепатотоксичне хемикалије нпр. угљен тетрахлорид, може да изазове озбиљне некрозе јетре; листа таквих агенаса је веома дуга. Неки агенси обично проузрокују централобуларну

некрозу, као например већа количина токсина појединих гљива (*Amanita phalloides*). [115, 117]

Други тип токсичних повреда јетре је акумуляција масти у јетри која изазива макро и микро васкуларну стеатозу. [117, 118]

Иако неoadјувантна хемотерапија има много предности и низ корисних ефекта, ипак ови лекови доводе до оштећења здравог паренхима јетре. Зато се истражује утицај хемиотерапијских лекова на преостали део јетре након ресекције. [117] Оштећења која су уочена у узорцима јетре код пацијената третираних преоперативно хемиотерапијом су стеатоза, стеатохепатитис и синусоидне повреде. Показало се да су оштећења јетре везане за лек као и за трајање хемиотерапије.

Неoadјувантана терапија има следеће предности: повећава стопу ресектабилности, представља тест хемосензитивности, потенцијално елиминише микрометастазе, продужава период до појаве рецидива, смањује проценат експлоративних лапаратомија, омогућава конзервативнију хирургију јетре и смањује оперативни морталитет; док су недостаци: одлаже операцију, токсично оштећује јетру, повећава проценат хируршких компликација, комплетан радиолошки одговор чини метастазе тешким за проналажење и повећава трошкове. [57] Код пацијената који примају хемиотерапију прати се CALI skor (Chemotherapy Associated Liver Injury). [129]

2.13.1 Стеатозис и стеатохепатитис-патогенеза

Стеатоза је дефинисана као акумулација липида у хепатоцитима. Преваленца која се креће између 16-31%, повећава се на 46-75% у великој мери код конзумирања алкохола и гојазних пацијената. У каснијим фазама, стеатоза је праћења запаљењем и балонирањем хепатоцита који доводе до стеатохепатитиса и фиброзе. Стеатохепаитис може довести до значајног смањења функције јетре. Током периода од 10 година, око 9-20% пацијената са стеатохепатитисом развије цирозу, 22-33% развије болест крајњег стадијума јетре. Анализа утицаја на исход стеатозе после ресекције јетре указује на то да се смртност након операције не повећава. [99, 115, 117, 122] Међутим, Vauthey и сар. у свом чланку наводи повећану стопу смртности 90 дана након операције ресекције јетре, код пацијената који су примали хемиотерапију због метастаза колоректалног карцинома, а изазвано стеатохепатитисом. [117, 118] Аутори наводе да преоперативно давање хемиотерапије флуороурацил у комбинацији са иринотеканом је

повезан са стеатохепатитисом у поређењу са пацијентима који нису имали хемиотерапију или су били на другом режиму. [118] Инсулинска резистенција и оксидативни стрес су два најбитнија патогенетска узрочника настанка мане јетре и стеатохепатитиса код неалхохоличара.

Не-алкохолном изазвана масна јетра или (NAFLD-non-alcoholic liver disease) представља спектар болести хепатоцелуларног система, већ споменутог, у распону од стеатозе, кроз стеатохепатитис до фиброзе и иреверзибилне цирозе. Превалеца NAFLD нагло је порасла паралелно са драматичним порастом гојазности и дијабетеса, брзо постаје најчешћи узорак болести јетре у западним земљама. И заиста, данас је NAFLD означен као криптогена цироза. [117]

У западним популацијама, процена преваленце ове болести варира између 20-30%, расте и до 90% у морбидно гојазних индивидуа. Јавља се у свим етничким групама, и ако се чини да је мања учесталост у Афро-Американаца у поређењу са латино и европским Американцима. Ова разлика остаје чак након регулисања гојазности и резистентности на инсулин, и може бити повезана са етничким разликама у липидној хомеостазу.

Не постоји лабораторијска анализа, нити патохистолошка слика којом би се разликова не-алкохолна стеатозна јетра од алкохолном изазване, као ни стеатохепатитис. Дијагноза се успоставља на основу анамнестичког податка о уносу алкохола. Други специфичан узорак стеатозе укључује метаболичке поремећаје, нпр липодистрофију и абета-липопротеинемiju, нутритивне узрочнике као што су рапидни губитак телесне тежине, јејуно-илеални бајпас, тотална парентерална исхрана, као и лековима изазвани поремећаји функције хепатоцита. Често навођени лекови су глукокортикоиди, метотрексат, синтетски естрогени, тамохифен, дилтиазем и високо активни антивирални лекови. Стеатоза се често јавља и код хепатитиса C, и има повећану учесталост код жена са полицистичним јајницима, када се обично повезује са инсулинском резистенцијом. [117-120]

Код већине пацијената, не-алкохолна стеатоза се развија код инсулин резистентних пацијената метаболичким синдромом. Метаболички синдром обухвата низ клиничких и биохемијских карактеристика, односно инсулинску резистенцију, интолеранцију

глукозе или дијабетес, централну гојазност и дислипидемију и повезана је са значајним кардиоваскуларним болестима и морталитетом.

Код пацијената са не-алкохолном стеатозом јетре ради се на побољшању метаболичког синдрома, ако таква мера не успе, трансплантација јетре остаје као једина могућност код пацијената са завршном фазом цирозе. [117, 118]

И ако патогенеза у потпуности није разјашњена, задњих година је постигнут напредак у разјашњењу механизма прогресије од стеатозе до фиброзе. [118]

Иницијална теорија патогенезе стеатозе јетре –"први ударац" је хепатоцитна акумулација триглицерида, док је друга теорија –"други ударац" инфламаторних цитокина/адипокина, митохондријалне дисфункције и оксидативног стреса. Међутим, постоји већи значај и улога слободних масних киселина (FFA free fet acid), који директно оштећују јетру, што доводи до модификације ових теорија. Код гојазних и инсулин резистентних, постоји повећан прилив слободних масних киселина у јетри. [114] Ове слободне масне киселине или су подвргнуте бета-оксидацији или се естерификују са глицеролом, што доводи до акумулације масти у хепатоцима. Сада постоје докази да слободне масне киселине могу директно да изазову токсичност, повећањем оксидативног стреса и активацијом инфламаторних путева, дакле акумулацијом триглицерида у јетри, може бити заштитни механизам спречавања токсичних ефеката неестерификованих слободних масних киселина. Осим овога, битна је и компонента спречавање пролиферације неадекватних хепатоцита. У здравој јетри, ћелијска смрт стимулише размножавање зрелих хепатоцита, који замењују мртве ћелије и регенерише се нормално ткиво јетре. Међутим, оксидативни стрес је главни узрок патогенезе не-алкохолне стеатозе јетре, јер инхибира пролиферацију зрелих хепатоцита. Зреле ћелије се разликују од ћелија које наликују хепатоцитима, оне пак, су у директној корелацији са фиброзном фазом. [117-120]

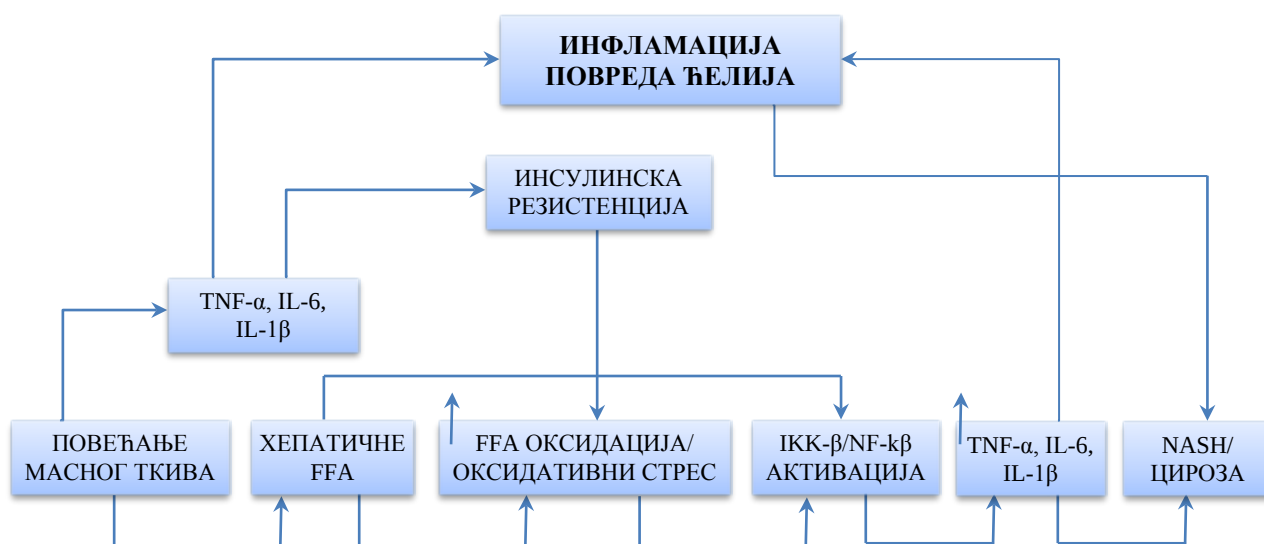
Липидна акумулација/стеатозу- карактерише нагомилавање триглицерида, који настају из естерификације слободних масних киселина (FFA free fet acid) и глицерола унутар хепатоцита. Слободне масне киселине настају од три различита извора: липолизе (хидролиза слободних масних киселина и глицерола из триглицерида) унутар масног ткива, дијететских извора и *de novo* липогенезе. Насупрот томе, слободне масне киселине се користе или кроз бета-оксидацију, поновном естерификацијом за

триглицериде и складиштења као липидних капљица или паковани као липопротеини веома ниске густине (VLDL). [118, 119] Отуда акумуляција масти у хепатоцитима може се јавити као резултат повећане синтезе масти, смањења извоза масти и/или смањења оксидације масти. Стабилним изотопима је показано да око 60% јетре садржи триглицериде изведене из масног ткива приливом слободних масних киселина, 26% из де ново липолизе, и 15% од дијете. Код здравих особа де ново липолиза доприноси испод 5% масти. Триглицериди се из јетре могу извући и као VLDL партикуле, које су инкорпорирани у аполипопротеин В, (АпоВ) трансфером микрозомалног протеина (МТР). Аберантне промене на МТР/АпоВ су потенцијални механизам у патогенези не-стеатозне јетре, што доводи до смањеног капацитета за липидни експорт. [118]

Инсулин резистентна стеатиза–Инсулин има снажно дејство на сузбијање масног ткива липолизом. Међутим, инсулинска резистенција у не-алкохолној стеатози доводи до повећања нивоа слободних масних киселина из адипозног ткива. Хиперинсулинемија повезана са инсулинском резистенцијом доводи до повећања стеролског транскрипцијског фактора који је регулатор у везивању протеина -1с, чија је главна улога у транскрипције гена укљученог у де ново липолизу и инхибицији бета-оксидације слободних масних киселина, тако да даља патогенеза иде у правцу акумулације липида у јетри. Многе абнормалност ометају каскадну инсулинску сигнализацију, и тиме доприносе резистенцији на инсулин. Ту су укључени: слободне масне киселине, туморски некрозис фактор алфа (TNF- α), нуклеарни фактор капа В (NF- κ B), церемид, супресор цитокинске сигнализације и цитохром. [118, 119]

Запаљење/стеатохепатитис –*Инфламаторни цитокини и слободне масне киселине:* присуство стеатозе је уско повезано са хроничним запаљењем јетре, најчешће посредовано активацијом I κ k- β /NF- κ B пута. На експерименту са мишевима, тешке масти (HFD) индукују стеатозу, повећањем NF- κ B; који доводе до експресије инфламаторних цитокина, као што су TNF, интерлеукин 6 (IL-6) и интерлеукин 1- β (IL-1 β) и активацијом Kupffer-ових ћелија. Јетрин-специфични NF- κ B инхибитор спречава HFD-индуковану инфламаторну експресију гена, док HFD индукује хипергликемију, инсулинска резистенција може бити репродукована селективном прекомерном експресијом активног I κ k- β у хепатоцитима. I κ k- β /NF- κ B пут у хепатоцитима може бити активиран слободним масним киселинама, обезбеђујући даљи механизам којим централна гојазност већ има у вишки FFA доводи до запаљења.

Надаље, конверзија FFA у хепатоцитне триглицериде може спречити директну хепатичну липотоксију. Овај циклус је показан на моделу есперименталних мишева са не-алкохолном стеатозом, где инхибицијом ензима DGAT2 који катализује завршни корак у синтези триглицерида, узрокујући повећање стеатозе и инсулинске резистенције, самим тим погоршање повреда хепатоцита и фиброзе. [117, 118]



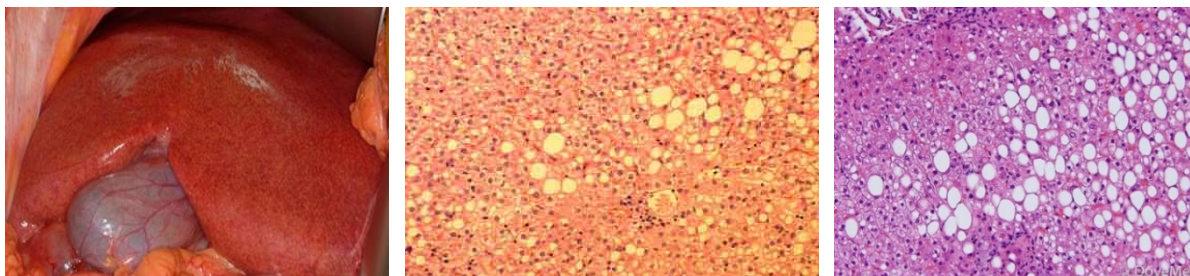
Слика 6. Шематски приказ дегенерације јетриних ћелија (преузето и адаптирано) [113]

Оксидативни стрес и дисфункција митохондрија-улога оксидативног стреса и дисфункције митохондрија у патогенези масне јетре и стеатохепатитиса у колерацији са већим степеном оксидативног стреса. Бета-оксидација у здравој јетри одвија се у митохондријама, међутим, код не-алкохолне стеатозе, овај процес је оптерећен повећањем нивоа слободних масних киселина, доводећи до повећања кисеоничних радикала. [119] Ови кисеонични реактивни радикали, изазивају оксидативни стрес, уз накнадну активацију инфламаторних путева и оштећења митохондрија. Абнормална структура митохондрија и смањена активност митохондрија у респираторном ланцу покрећу механизам оксидативних ензима и слободних радикала кисеоника који доводе до акумулације масти у јетри. [118, 119]

2.13.1.1 "Жута јетра"-патохистолошке промене

Патогенетски је објашњен механизам акумулирања масти у хепатоцитима. Патохистолошке промене које се описују су макро и микроваскуларна стеатоза.

Макроваскуларна стеатоза: ћелије јетре су претворене у виртуелне масне ћелије. Цитоплазму заузима велика вакуола масти, док дислоцира једра у периферији. Овакве промене се виђају код алкохолне болести јетре, пацијената на кортикостероидима, на терапији метотрексата, затим се често виђе и код гојазних жена средњег доба, често удружена са дијабетесом.



Слика 7. Морфолошки и патохистолошки изглед јетре "жуте јетре"

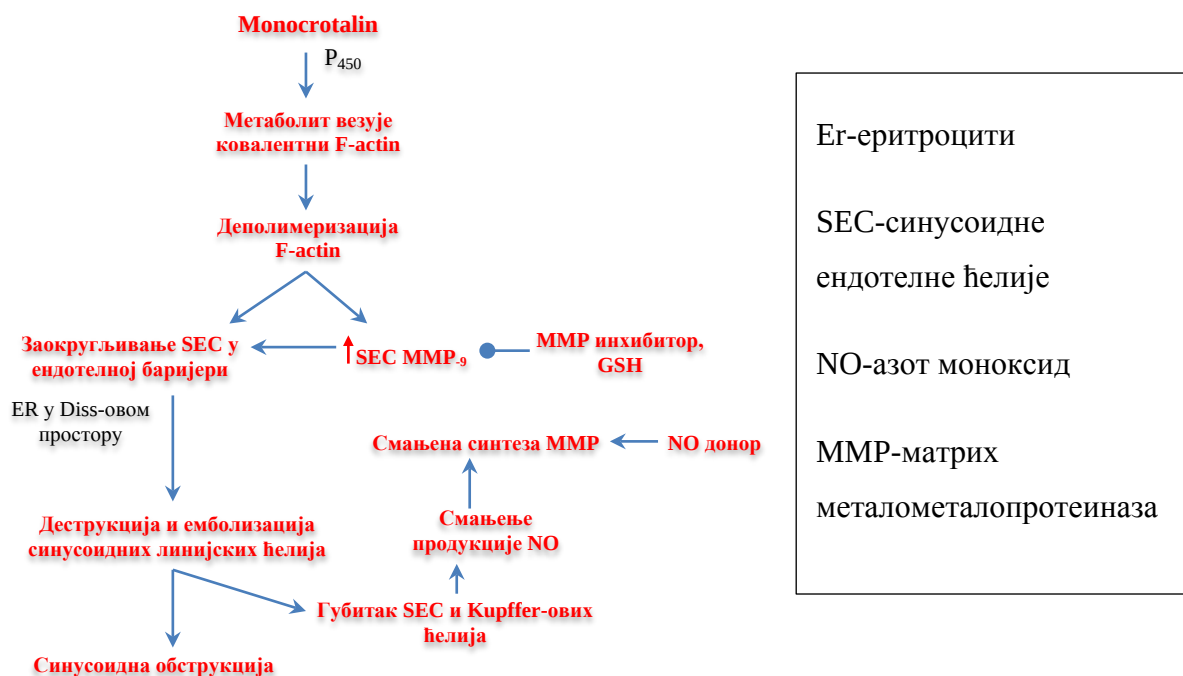
Микроваскуларна стеатоза: често је повезана са тешким, понекад фаталним болестима јетре. Мале масне вакуоле су дисперговане у цитоплазми, са једром које је остало у централном положају. Морфолошки образац указује на озбиљан основни метаболички дефект. Најпознатији пример је Reye синдром. [115]

2.13.2 Васкуларно оштећење или синусоидни опструкциони синдром-патогенеза

Синусоидни опструкциони синдром, резултат је оштећења ендотелних ћелија које облажу синусоиде јетре. Њихово оштећење може да доведе до порталне хипертензије, асцита, хипербилирубинемije, а у тежим случајевима инсуфицијенције јетре. Један од знака синусоидног опструкционог синдрома је синусоидна дилатација. Анализа утицаја васкуларних лезија на исход следеће ресекције јетре, указује да синусоидна повреда повећава ризик од крварења током операције, али не повећава постоперативни морбидитет и морталитет. [129-132]

Конкретно, један тип оштећења јетре је синдром синусне опструкције (SOS; претходно назван вено-олузивна болест) који је повезан са инсуфицијенцијом јетре и интензивне хемиотерапије са трансплантацијом коштане сржи. [120-123] Новија истраживања показују повећану учесталост промена јетре код примене хемиотерапије укључујући стеатозу јетре, стеатохепатитис и синусоидне повреде. [99, 115, 117, 122] Међутим, ефекат ових хистопатолошких промена као исход хемиотерапије на ресецирану јетру почињу да буду признати и истраживани.

Патогенетски механизам настанка SOS показан је на експерименталним животињама, заправо на моделу монокроталина, једног од пиролизних алкалоида. Монокроталин P450 активира синусоидне ендотелне ћелије. Један од циљева је F-актин, главна компонента цитоскелета. Везивање активног монокроталина за F-актин, доводи до његове деполеримезације у синусоиду ендотелних ћелија. Деполеримезација F-актина у цитоскелету, повећава синтезу и активацију матрикса металопротеиназе 9 (MMP-9). MMP-9 је ектоензим и вари екстрацелуларни матрикс ендотелних ћелија у Diss-овом простору. Комбинација деполеримезације F-актина и дигестија екстарцелуларног матрикса у Diss-овом простору, доводи до заокругљивања синусоидних ендотелних ћелија. Ово заокругљивање око ендотелних ћелија ствара празнине (гапове), у ендотелној баријери микроциркулације хепатоцита. Црвена крвна зрнца продиру у празнине, како су синусоидне ћелије заокругљене, Diss-ов простор пружа најмањи отпор продора крви. Крв која тече Diss-овим простором оштећује синусоидне линијске ћелије. Оне емболизују, распадају се и опструирају синусоиде. Ова опструкција микроциркулације хепатичних ћелија води исхемији са централобуларном хеморагичном некрозом. [122, 124]



Слика 8. Агоритам микроциркуларне патофизиологије синдрома синусне обструкције (преузето и адаптирано) [124]

Губитком синусоидних и Kupffer-ових ћелија, главни извор ћелија јетре је NO, који опада. Нормално, NO инхибира синтезу MMP-9, тако да губитком NO додатно се повећава пораст MMP-9. Овај процес доводи до зачараног круга и даљег губитка синусоидних ћелија, смањења нивоа NO, и даљег раста MMP-9.

Интервенције које чувају NO или инхибирају MMP-9, штите интегритет синусоидних линијских ћелија и спречавају повреду јетре. [120, 121, 122]

Симптоми плаве јетре зависе од степена оштећења, тако да се код пацијената могу развити од благе до озбиљне дисфункције јетре, отказивања или пак мултиорганског синдрома. Дијагноза се често врши на основу клиничких симптома, знакова и испитивања, а када су друге болести искључене. SOS се може класификовати као акутна, субакутни и хронична. [124,125]

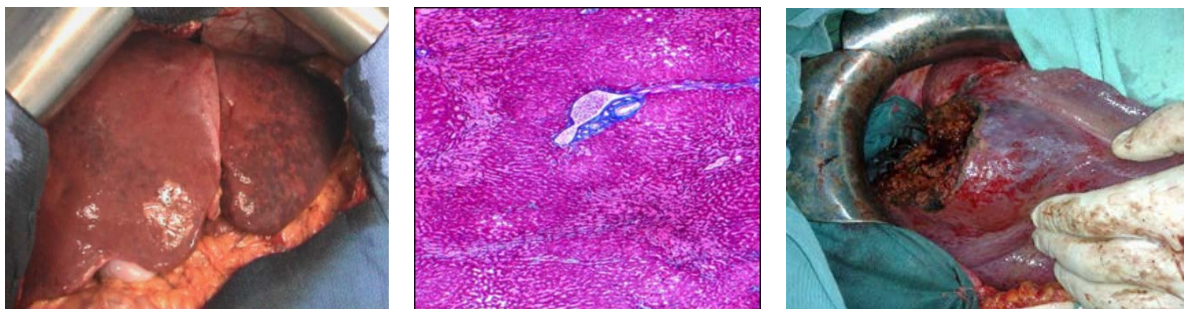
Акутна презентација је са типично наглим почетком хепатомегалије, болом у стомаку, задржавања течности, жутицом и асцитом. Серумски ниво трансаминаза је обично велики са минималним повећањем алкалне фосфатазе. Овај синдром је фаталан 20% до 50% болесника, захваљујући високој дози хемиотерапије или хемиорадијацијском режиму код пацијената који се припремају за хематопотску трансплантацију ћелија. Код нефаталних случајева, опоравак је обично у првих 50-100 дана након терапије. Брз раст телесне масе (асцитна течност) и жутице, екстремно високе вредности ALT у серуму, присуство бубрежне или респираторне инсуфицијенције су лоши прогностички знаци. [124, 125]

Субакутна и хронична вено-оклузивна болест обично се јавља са хроничним ниским дозама узимања хемотерапеутских агенаса. Пацијенти се жале на потмуле болове, умор, развлачење трбуха, што су знаци и симптоми порталне хипертензије. [125]

У последњих неколико година, учесталост синусоидног опструктивног синдрома је значајно пала, делимично због коришћења мање агресивних лекова, праћење концентрације лека у серуму и коришћења одговарајућих информација о фармакокинетици лека. [125]

2.13.2.1 "Плава јетра"-патохистолошке промене

Микроскопски посматрано ткиво јетре, које је у стази, уочавају се проширени синусоиди, испуњени еритроцитима, плоче јетриних ћелија су танке и атрофиране због дугог притиска и могу постојати хеморагијске некрозе.



Слика 9. Морфолошки и патохистолошки изглед "плаве јетре"

У случају да је јетра изложена дугом процесу стазе доћи ће до фиброзе јетре. Она се састоји од танких ланаца колагена који се протежу између централних вена изазивајући обрнуту лобулизацију. [124]

3 НАУЧНА ХИПОТЕЗА

Имајући у виду постојеће недоумице у погледу промена које настају на јетри као резултат примене неoadјувантне терапије, "жута и плава јетра", поставили смо следећу научну хипотезу:

УТВРДИТИ СТЕПЕН ОШТЕЋЕЊА ЈЕТРЕ КОД НЕОАДЈУВАНТНЕ ТЕРАПИЈЕ
МЕТАСТАТСКОГ КОЛОРЕКТАЛНОГ КАРЦИНОМА

4 ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА

Из наведене хипотезе постављени су следећи циљеви рада:

- Утврдити степен оштећења јетре у зависности од примене терапијског протокола,
 - FOLFOX IV,
 - FOLFOX IV PLUS BEVACIZUMAB.
- Утврдити тип оштећења јетре у односу на постојање метаболичког синдрома.
- Утврдити корелацију између дужине администрања неoadјувантне терапије (број циклуса) и степена оштећења јетре.
- Упоредити са контролном групом која није примала неoadјувантну терапију.

5 МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

Предмет овог истраживања су болесници са колоректалним карциномом (који су оперисани) и метастазама у јетри. Сви болесници су били хоспитализовани на Клинику за општу хирургију КЦ Ниш, у периоду од 2011. до 2015. године. Истраживање је обухватило укупно 90 болесника оперисаних од колоректалног карцинома са синхроним метастазама у јетри.

Прву групу чинили су 30 болесника који су након операције колоректалног карцинома примили неoadјувантну терапију због метастаза у јетри FOLFOX IV плус Bevacizumab (Avastin). Друга група су болесници који су примили само FOLFOX IV или 5FU, као адјувантну терапију, а нису кандидати за неoadјувантну терапију са Авестином.

Праћена је и трећа група од 30 болесника (контролна група) код којих је урађена синхрона операција или пак метакрона (у другом акту), али без примене неoadјувантне терапије.

Истраживање је обављено у следећим установама: Клиника за општу хирургију (Одељење колоректалне хирургије и Одељење хепатобилијарне хирургије) КЦ Ниш, Центар за патологију КЦ Ниш, Институт за радиологију КЦ Ниш, Клиници за онкологију КЦ Ниш, Централној биохемијској лабораторији КЦ Ниш и Заводу за трансфузију крви Ниш.

Болесници који су оперисани од колоректалног карцинома, а имали секундарне депозите у јетри, јављали су се онколошком конзилијуму, где им се по протоколу одређивала хемиотерапија метастатске болести. Примали су FOLFOX IV или FOLFOX IV plus Bevacuzimab у дози. Након исприманих циклуса и радиолошке дијагностике (UZ, MSCT, MR) о регресији болести, болесници су хоспитализовани на Одељење хепатобилијарне хирургије, где се радила једна од ресекционих операција.

Код свих болесника су урађена преоперативна испитивања:

- **функције јетре** Јетра је орган који има централну улога у метаболизму, варењу, детоксикацији и елиминацији супстанци из организма. Такође, има кључну улогу у метаболизму и његовој регулацији. У јетри се одвија метаболизам лекова (активација и детоксикација). Праћени су: алкална фосфатаза, AST, ALT, γ GT, билирубин, LDH, албумин, PT (PV).

Алкална фосфатаза је ензим који је присутан у многим органима. Највећа активност овог ензима је у јетри и то у жучним каналићима и костима где има улогу у формирању костију. Осим тога, ALP је присутна и у бубрезима, цревима и палценти (код трудних жена). Повишен ниво је најчешће последица болести костију (метастазе на костима, рахитис, поремећај у лучењу хормона који утичу на кости) или јетре (опструкција секреције жучи, цироза, метастазе у јетри, канцер). **Нормалне вредности:** 30-120 U/L.

Аспарат аминотрансфераза-(AST), интрацелуларни ензим јетриних ћелија, срчаних, скелетних и бубрежних. Оштећењем ћелија долази до његовог повећања у серуму, код оштећења јетриних ћелија одређује се заједно са аланин аминотрансферазом (ALT). **Нормална вредност:** 10-37 U/L.

Аланин аминотрансфераза-(ALT) је ензим који је највише заступљен у јетри и бубрезима, док је много мања количинама присутан у срцу и мишићу. У крви је нормално присутан у ниским концентрацијама. **Нормалан вредност:** 10-42 U/L

Гама глутамилтрансфераза-(γ GT)-ензим који учествује у транспорту аминокиселина и пептида кроз ћелијску мембрану, осетљив је и показатељ болести јетре. **Нормалан вредност:** 0.0-55 U/L.

Билирубин-се одређује ради процене функције јетре, затим ако постоји сумња на неке метаболичке и системске болести који утичу на јетру или метаболизам

билирубина. Директни=коњуговани билирубин-**нормалан вредност:** 2-21 U/L;

укупни=некоњуговани+коњуговани билирубин-**нормална вредност:** 2-27 U/L.

LDH-(лактат дехидрогеназа) је ензим који је присутан у скоро свим ћелијама; чак и мала оштећења ткива доводе до значајног повећања активност овог ензима у крви. **Нормална вредност:** 220-450 U/L.

Албумини- најзаступљенији протеин у крви, производи се у јетри, одржава запремину течности у крвним судовима, везивањем врши транспорт масних киселина, билирубина, калцијума, бројних лекова, метала и хормона. **Нормалне вредности:** 35-52 mmol/l.

PT- протромбинско време представља време потребно да се створи угрушак у узорку крви. Под нормалним условима када дође до повреде, активирају се фактори коагулације, који се већином синтетишу у јетри. Преоперативни узорци крви анализирани су у Заводу за трансфузију крви, Ниш. **Нормална вредност:** 70-140%.

- **присуство метаболичког синдрома**, назван је још и синдром инсулинске резистенције, представља групу карактеристика три или више које одступају о референтних вредности:

Ниво глукозе у крви-**нормалне вредности:** 3.9-6.1 mmol/L;

Триглицериди- **нормалне вредности:** 0.46-2.28 mmol/L;

HDL- **normalne vrednosti:** 1.03-1.55 mmol/l;

Холестерол- **нормалне вредности:** 3.1-5.5 mmol/l;

Крвни притисак-**нормална вредност:** 120/80, одступање $\geq 135/85$ mm Hg стуба;

BMI-индекс телесне масе: **нормалана вредност:** 20-25 kg/m².

- **процена морфолошке промене јетре**—рађена је на Институту за радиологију: ултразвуком, компјутеризованом томографијом или магнетном резонанцом. Описним налазом, добијан је податак о присуству стеатозе или стазе јетре.
- **патохистолошка дијагноза**—постављена је у Центру за патологију Клиничког центра у Нишу. Узорци су након адекватне фиксације у 10% формалину обрађени класичном лабораторијском методом у аутотехнику, а након обраде укалупљени у парафинске блокове. Хистолошки пресеци од 4 до 5 микрометара су рађени на микротому и након депарафинизације су бојени методом хематоксилин-еозин (ХЕ) и коришћени су за одређивање присуства хематогених секундарних депозита у ткиву јетре, степена дегенеративног оштећења и евентуалног присуства синдрома синусне дилатације и застоја. У свим анализираним случајевима, дијагноза је постављена у Центру за патологију КЦ Ниш, плочице су изнова прегледане од једног патолога са хепатобилијарном експертизом, који је био упознат са клиничким подацима.

Процена степана стеатозе—описана је по семиквантитативној Kleiner-овој скали дегенерације хепатоцита код не-алкохолне стеатозе. Стеатоза је процењена као проценат укључених хепатоцита и категорисана је: 0-**одсутна**; **присутна** 1-блага (стеатоза у <30% хепатоцита), 2-умерена (стеатоза у 30-60% хепатоцита), 3-тешка (стеатоза у >60% хепатоцита).

Процена степена синдрома синусоидне опструкције—такође је праћена семиквантитативном скалом описаном од стране Deleve-a (ендотелно оштећење централне вене, коагулациона некроза хепатоцита и синусоидно крварење). Сваки параметар је оцењен на скали од 0 до 3: 0-одсутна, 1-блага (центро-лобуларно учешће ограничено до једне трећине лобуларне површине),

2-умерено (центролобуларно учешће у две трећине лобуларне површине), 3-тешка (комплентно лобуларно учешће).

- **Статистичка обрада података**

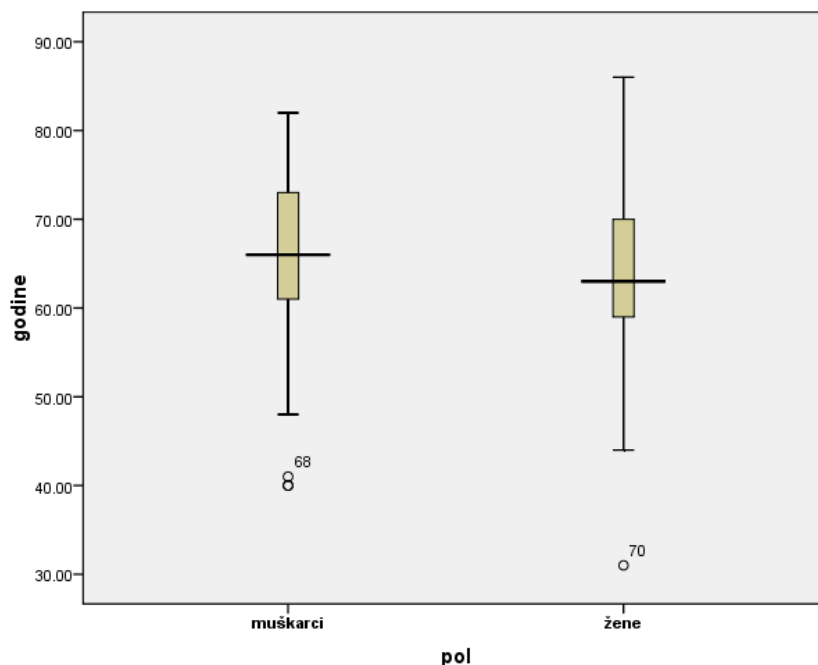
Унос, табеларно и графичко приказивање података обављено је коришћењем MS Office Excel програма. Резултати статистичке анализе приказани су табеларно и графички. Статистички прорачуни су вршени програмом SPSS верзија 20. Добијени резултати су приказани табеларно и графички уз текстуални коментар.

Од основних дескриптивних статистичких параметара коришћене су стандардне статистичке методе за квалитативну и квантитативну процену добијених резултата: апсолутни бројеви, релативни бројеви (%), аритметичка средина ($\bar{X}$), стандардна девијација (SD), минималне и максималне вредности. Нормалност дистрибуције индивидуалних вредности испитивана је Коломогоров Смирновљевим тестом. Упоредивање аритметичких средина два узорка вршено је t-тестом док је у случајевима неправилне дистрибуције података коришћен непараметријски Mann-Whitney U тест. За тестирање статистичке значајности разлика апсолутних фреквенција међу узорцима коришћен је χ^2 тест. Међузависност између континуираних варијабли је приказана Пирсоновим коефицијентом линеарне корелације, а у случају категоријских варијабли Спирмановим коефицијентом ранг корелације. Ради утврђивања предиктора оштећења јетре коришћена је униваријантна регресиона анализа и накнадно мултиваријантна вишеструка регресија за параметре који су показали статистичку значајност.

Статистичка хипотеза тестирана је на нивоу сигнификантности за ризик од $\alpha = 0,05$, тј. разлика међу узорцима сматра се значајном ако је $p < 0,05$.

6 РЕЗУЛТАТИ

Истраживањем је обухваћено 90 испитаника са метастазама у јетри детектованих након операције примарног колоректалног карцинома. У целој испитиваној популацији је било 57 (63,3%) мушкараца и 33 (36,7%) жене просечне старости $65,23 \pm 10,58$ година, међу којима је најмлађи испитаник имао 31 годину, а најстарији 86 година. Просечна старост мушкараца и жена се није статистички значајно разликовала ($66,12 \pm 9,91$ vs $63,69 \pm 11,64$, $p=0,297$) (графикон 1).



Графикон 1. Дистрибуција старости према полу

Табела 1. Параметри оштећења јетре

	$\bar{x} \pm SD$	min-max
AF	125,91 $\pm$ 98,78	46,00-601,00
AST	69,48 $\pm$ 96,02	10,00-600,00
ALT	66,08 $\pm$ 93,55	9,00-603,00
GGT	99,05 $\pm$ 171,8	14,00-1294,00
Dbilirubin	15,96 $\pm$ 34,32	0,90-265,00
Tbilirubin	33,22 $\pm$ 55,13	4,00-429,00
LDH	489,3 $\pm$ 427,61	70,00-3372,00
СК	198,9 $\pm$ 247,73	15,00-1031,00
Албумини	36,86 $\pm$ 6,83	20,20-50,00
PT (%)	75,9 $\pm$ 15,00	34,00-130,00

У табели 1 су приказане вредности биохемијских параметара оштећења јетре (AF, AST, ALT, GGT, Dbilirubin, Tbilirubin, LDH, CK, албумин и PT), њихове средње вредности и стандардне девијације као и опсег минималних и максималних вредности.

Табела 2. Параметри метаболичког синдрома

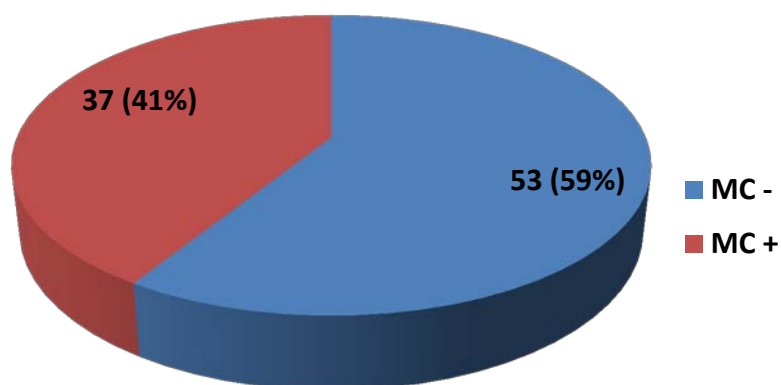
	$\bar{x} \pm SD$	min-max
Глукоза	6,49±2,27	3,40±16,00
Триглицериди	1,81±1,97	0,30±14,10
HDL	1,33±0,55	0,80±5,20
Холестерол	4,43±1,44	1,35±8,00
BMI (kg/m²)	24,00±1,95	19,70±29,10

Од параметара метаболичког синдрома мерене су вредности глукозе, триглицерида, HDLа, укупног холестерола и одређиване вредности BMI. Њихове средње вредности и стандардне девијације као и опсег минималних и максималних вредности су приказане у табели 2.

Табела 3. Дистрибуција пацијената у ризику за метаболички синдром

		n (%)
Глукоза (mmol/L)	>6,1	37(41,1)
Триглицериди	>1,7	42(46,7)
HDL	≤1,04	63(70,0)
ТА	>130/80	37(41,1)
BMI (kg/m²)	≥25	60(66,3)

У табели 3 је приказана дистрибуција пацијената у односу на граничне вредности параметара метаболичког синдрома. Вредности глукозе >6,1mmol/L је имало 37 (41,1%) болесника, триглицериде >1,7.. 42 (46,7%) болесника, HDL ≤ 1,04... 63 (70,0%) болесника, ТА >130/80 њих 37 (41,1%), а BMI ≥25 60 (66,3%) болесника.



Графикон 2. Дистрибуција метаболичког синдрома

Према критеријуму од три и више позитивних параметара (глукоза $>6,1$ mmol/L, триглицериди $>1,7$., HDL $\leq 1,04$., TA $>130/80$ и BMI ≥ 25) утврђено је да је 37 (41,0%) болесника имало метаболички синдром (графикон 2).

6.1 Резултати пацијената по групама

Испитивана популација болесника је подељена у три групе. Прву групу су чинили пацијенти који су након операције примали bevacizumab плус FOLFOX IV (n=30), другу групу пацијенти који су имали терапију FOLFOX IVом (n=30), док су трећу контролну групу (n=30) чинили пацијенти којима је урађена синхрона или метахрона операција али који нису примали неoadјувантну терапију.

6.1.1 I група пацијената која је примала bevacizumab плус FOLFOX IV

У групи пацијената који су примали bevacizumab плус FOLFOX IV је било 24 (80,0%) мушкараца и 6 (20,0%) жена просечне старости $66,83 \pm 8,79$ година, од којих је најмлађи испитаник имао 44, а најстарији 82 године. Просечна старост мушкараца и жена се није статистички значајно разликовала ($68,12 \pm 8,03$ vs $61,67 \pm 10,56$ година, $p=0,109$).

Просечан број циклуса је био $5,73 \pm 2,13$, са минималним бројем од 3 циклуса и максималним од 10 циклуса.

Табела 4. Параметри оштећења јетре код пацијената са bevacizumab плус FOLFOX IV

	$\bar{x} \pm SD$	мин-мак
AF	$133,91 \pm 47,00$	46,00-212,00
AST	$81,50 \pm 120,72$	15,00-600,00
ALT	$75,45 \pm 93,45$	10,00-355,00
GGT	$85,56 \pm 100,25$	17,30-500,00
Dbilirubin	$15,10 \pm 25,24$	1,40-129,00
Tbilirubin	$33,56 \pm 45,33$	4,00-238,00
LDH	$622,76 \pm 590,33$	82,80-3372,00
СК	$141,74 \pm 102,99$	15,00-515,00
Албумини	$32,97 \pm 5,50$	22,00-42,00
PT	$74,46 \pm 10,24$	55,00-95,00

У табели 4 су приказане вредности биохемијских параметара оштећења јетре (AF, AST, ALT, GGT, Dbilirubin, Tbilirubin, LDH, СК, албумин и PT), њихове средње вредности и стандардне девијације као и опсег минималних и максималних вредности.

Табела 5. Параметри метаболичког синдрома код пацијената са bevacizumab плус FOLFOX IV

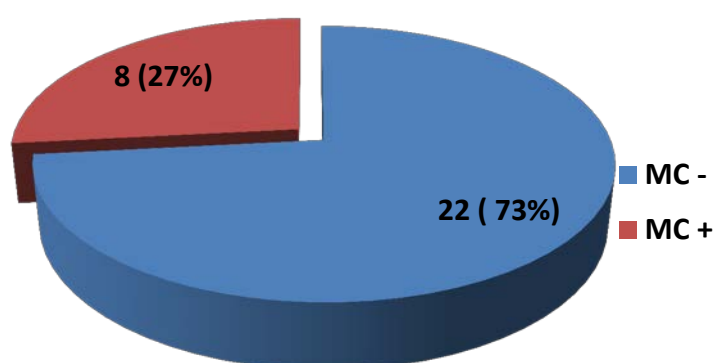
	$\bar{x} \pm SD$	мин-мак
Глукоза (mmol/L)	5,65 $\pm$ 2,23	3,40-16,00
Триглицериди	1,39 $\pm$ 0,99	0,30-4,80
HDL	1,20 $\pm$ 0,29	0,80-1,75
Холестерол	4,17 $\pm$ 1,43	2,70-8,00
BMI (kg/m²)	23,03 $\pm$ 2,44	19,70-29,10

Вредности глукозе, триглицерида, HDLa, укупног холестерола и BMI у групи пацијената који су примали bevacizumab плус FOLFOX IV су приказане у табели 5. Приказана је аритметичка средина са стандардном девијацијом као и опсег минималних и максималних вредности.

Табела 6. Дистрибуција пацијената са bevacizumab плус FOLFOX IV у ризику за метаболички синдром

		n (%)
Глукоза (mmol/L)	>6,1	5(16,7)
Триглицериди	>1,7	12(40,0)
HDL	≤1,04	16(53,3)
ТА (mmHg)	>130/80	9(30,0)
BMI(kg/m²)	≥25	23(76,7)

У табели 6 је приказана дистрибуција пацијената у ризику за појаву метаболичког синдрома. Вредност глукозе >6,1 mmol/L је регистрована код 5 (16,7%) болесника, вредности триглицерида >1,7.. код 12 (40,0%) болесника, HDLa ≤ 1,04... код 16 (53,3%) болесника, ТА >130/80 mmHg код 9 (30,0%), а BMI ≥25 код 23 (76,3%) болесника.



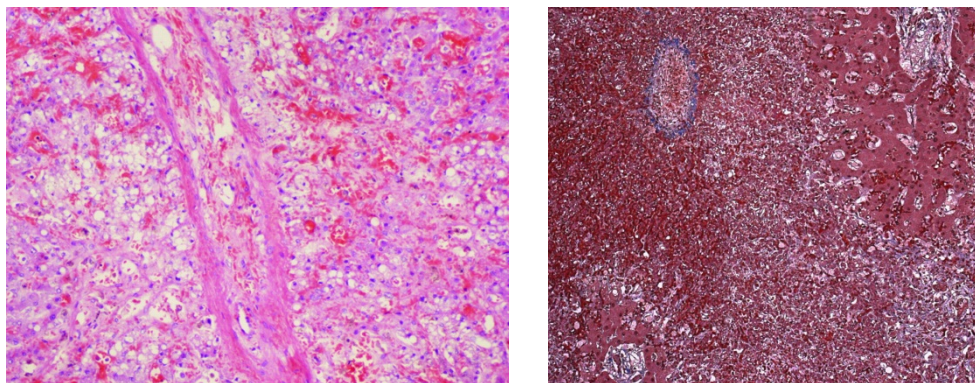
Графикон 3. Дистрибуција метаболичког синдрома код пацијената са bevacizumab плус FOLFOX IV

Према критеријуму од три и више позитивних параметара (глукоза >6,1 mmol/L, триглицериди >1,7.., HDL ≤1,04.., ТА>130/80 и BMI ≥25) утврђено је да је 8 (26,6%)

болесника који су примали неoadјувантну терапију bevacizumab плус FOLFOX IVa имало метаболички синдром (графикон 3).

Табела 7. *Врсте оштећења јетре код пацијената са bevacizumab плус FOLFOX IV*

		n (%)
SOS синдром	одсутна	10(33,3)
	блага	14(46,7)
	умерена	6(20,0)
Стеатоза	умерена	1(3,3%)



Слика 60. *Патохистолошки налаз благог и умереног SOS синдрома*

Пацијенти који су примали bevacizumab плус FOLFOX IV су имали оштећење јетре према типу SOS синдрома, од чега код трећине болесника, тј. 10 (33,3%) њих, овај синдром није био регистрован, 14 (46,7%) болесника је имало благи степен, а 6 (20,0%) умерени степен оштећења јетре. Код само једног болесника (3,3%) је уочена стеатозна јетра на патохистолошком прегледу (табела 7).



Графикон 4. *Морфолошка дијагностика код пацијената са bevacizumab плус FOLFOX IV*

Приликом процене степена оштећења јетре морфолошким дијагностичким методама (UZ, CT, MR) код пацијената који су примали bevacizumab плус FOLFOX IV код 19 (63,3%) болесника промене нису регистроване, док је код 11 (36,7%) болесника регистрована хепатомегалија.

Табела 8. Врсте оштећења јетре у односу на МС код пацијената са bevacizumab плус FOLFOX IV

		Метаболички синдром		χ^2	p
		не	да		
SOS синдром	одсутна	8(36,4)	2(25,0)	0,390	0,830
	блага	10(45,5)	4(50,0)		
	умерена	4(18,2)	2(25,0)		

У табели 8 је приказана дистрибуција пацијената са SOS типом оштећења јетре у односу на присуство метаболичког синдрома. Није утврђено постојање статистичке значајности у односу на степен оштећења и присуства метаболичког синдрома ($\chi^2=0,390$, $p=0,830$).

6.1.2 II група пацијената која је примала FOLFOX IV

У групи пацијената који су примали FOLFOX IV је било 20 (66,7%) мушкараца и 10 (33,3%) жена просечне старости $67,87 \pm 7,21$ година, од којих је најмлађи испитаник имао 54, а најстарији 82 године. Просечна старост мушкараца и жена се није статистички значајно разликовала ($68,30 \pm 7,86$ vs $67,00 \pm 6,02$ година, $p=0,650$).

Просечан број циклуса је износио $6,27 \pm 3,13$, са минималним бројем од 2 циклуса и максималним бројем од 12 циклуса.

Табела 9. Параметри оштећења јетре код пацијената са FOLFOX IV

	$\bar{x} \pm SD$	min-max
AF	111,17 $\pm$ 81,33	50,00-497,00
AST	84,96 $\pm$ 104,58	10,00+530,00
ALT	89,65 $\pm$ 126,76	9,00-603,00
GGT	92,73 $\pm$ 126,69	20,00-494,00
Dbilirubin	16,36 $\pm$ 19,77	1,30-63,00
Tbilirubin	29,59 $\pm$ 25,77	7,70-91,30
LDH	412,79 $\pm$ 177,24	154,00-891,00
СК	259,88 $\pm$ 305,23	19,50-1031,00
Албумини	36,69 $\pm$ 6,13	24,00-45,00
PT	74,66 $\pm$ 16,54	34,00-95,00

У табели 9 су приказане средње вредности и стандардне девијације као и опсег минималних и максималних вредности биохемијских параметара оштећења јетре (AF, AST, ALT, GGT, Dbilirubin, Tbilirubin, LDH, CK, албумин и PT) код пацијената који су примали FOLFOX IV.

Табела 10. Параметри метаболичког синдрома код пацијената са FOLFOX IV

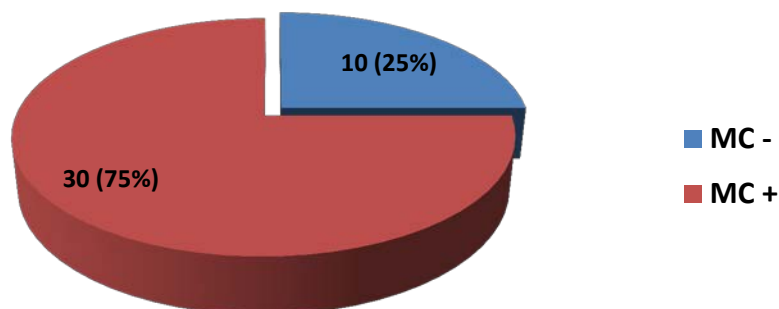
	$\bar{x} \pm SD$	min-max
Глукоза (mmol/L)	7,70 $\pm$ 2,68	4,80-10,20
Триглицериди	2,77 $\pm$ 3,01	0,48-14,10
HDL	1,54 $\pm$ 0,83	0,82-5,20
Холестерол	4,72 $\pm$ 1,72	1,35-7,98
BMI (kg/m²)	24,71 $\pm$ 1,68	20,50-27,10

Вредности глукозе, триглицерида, HDLа, укупног холестерола и BMI у групи пацијената који су примали FOLFOX IV су приказане у табели 10. Параметри су приказани у виду аритметичке средине са стандардном девијацијом као и опсегом минималних и максималних вредности.

Табела 11. Дистрибуција пацијената са FOLFOX IV у ризику за метаболички синдром

		n (%)
Глукоза (mmol/L)	>6,1	21(70,0)
Триглицериди	>1,7	20(66,7)
HDL	$\leq 1,04$	24(80,0)
ТА (mmHg)	>130/80	18(60,0)
BMI(kg/m²)	≥ 25	15(50,0)

У табели 11 је приказана дистрибуција пацијената који су примали FOLFOX IV а који су у ризику за појаву метаболичког синдрома. Вредност глукозе >6,1 mmol/L је регистрована код 21 (70,0%) болесника, вредности триглицерида >1,7.. код 20 (66,7%) болесника, HDLа $\leq 1,04$... код 24 (80,0%) болесника, ТА >130/80 mmHg код 18 (60,0%), а BMI ≥ 25 код 15 (50,0%) болесника.

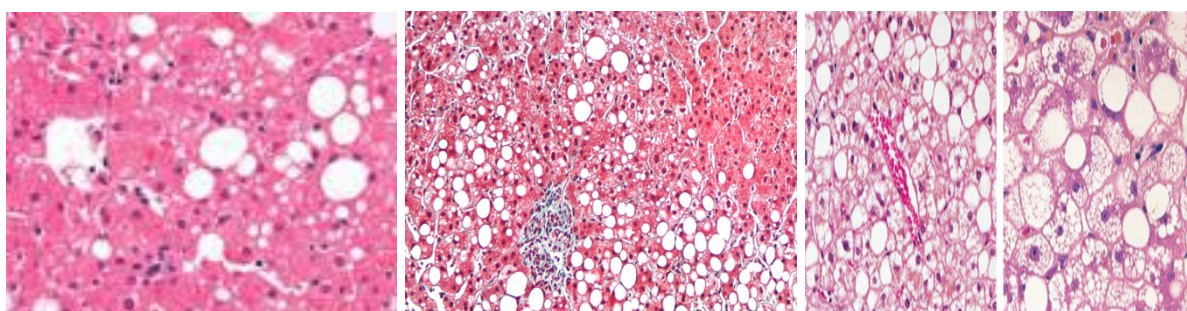


Графикон 5. Дистрибуција метаболичког синдрома код пацијената са FOLFOX IV

Према критеријуму од три и више позитивних параметара (глукоза $>6,1$ mmol/L, триглицериди $>1,7$., HDL $\leq 1,04$., TA $>130/80$ и BMI ≥ 25) утврђено је да је 10 (25,0%) болесника који су примали неoadјувантну терапију FOLFOX IV имало метаболички синдром (графикон 5).

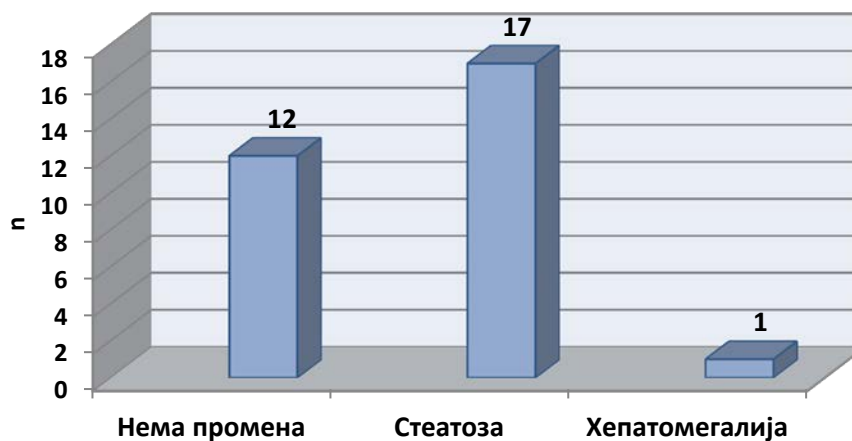
Табела 12. *Врсте оштећења јетре код пацијената са FOLFOX IV*

		n(%)
Стеатоза	одсутна	11(36,7)
	блага	11(36,7)
	умерена	4(13,3)
	тешка	2(6,7)
SOS синдром	умерена	2(6,7)



Слика 71. *Патохистолошки налаз благе, умерене и тежике стеатозе*

Пацијенти који су примали FOLFOX IV су претежно имали стеатозно оштећење јетре, од чега код 11 (36,7%) пацијената није био регистрованих промена, 11 (36,7%) болесника је имало благи степен, 4 (20,0%) умерени степен оштећења јетре, а 2 (6,7%) тежак степен стеатозног оштећења. Код двоје болесника (6,7%) на патохистолошком прегледу је регистрована јетра са SOS синдромом (табела 12).



Графикон 6. *Морфолошка дијагностика код пацијената са FOLFOX IV*

Приликом процене степена оштећења јетре код пацијената који су примали FOLFOX IV, морфолошким дијагностичким методама (UZ, CT, MR), код 12 (40,0%) болесника промене нису регистроване, код 17 (36,7%) болесника је регистрована стеатоза, а код једног (3,3%) болесника хепатомегалија.

Табела 13. Врсте оштећења јетре у односу на МС код пацијената са FOLFOX IV

		Метаболички синдром		χ^2	p
		не	да		
Стеатоза	одсутна	6(40,0)	5(27,8)	4,638	0,200
	блага	2(20,0)	9(50,0)		
	умерена	2(20,0)	2(11,1)		
	тешка	0(0,0)	2(11,1)		

У табели 13 је приказана дистрибуција пацијената са стеатозним типом оштећења јетре у односу на присуство метаболичког синдрома. Није утврђено постојање статистичке значајности у односу на степен оштећења и присуства метаболичког синдрома ($\chi^2=4,638$, $p=0,200$).

6.1.3 III контролна група пацијената

У контролној групи пацијената који су опериасани а нису примали неoadјувантну терапију је било било 13 (43,3%) мушкараца и 17(56,7%) жена просечне старости $61,00 \pm 10,36$ година, од којих је најмлађи испитаник имао 31, а најстарији 86 година. Просечна старост мушкараца и жена се није статистички значајно разликовала ($59,307 \pm 12,92$ vs $62,47 \pm 14,35$ година, $p=0,509$).

Табела 14. Параметри оштећења јетре у контролној групи

	$\bar{x} \pm SD$	min-max
AF	133,40 $\pm$ 145	50,00-601,00
AST	43,73 $\pm$ 4,51	12,00-199,00
ALT	35,53 $\pm$ 3,07	9,00-145,00
GGT	118,67 $\pm$ 2,51	14,00-129,00
Dbilirubin	16,74 $\pm$ 5,05	0,90-265,00
Tbilirubin	37,13 $\pm$ 8,11	5,70-429,00
LDH	432,67 $\pm$ 3,93	70,00-2348,00
CK	197,17 $\pm$ 280,03	34,00-1031,00
Албумини	40,96 $\pm$ 6,59	20,00-50,00
PT	78,07 $\pm$ 17,16	38,00-130,00

У табели 14 су приказане средње вредности и стандардне девијације као и опсег минималних и максималних вредности биохемијских параметара оштећења јетре (AF,

AST, ALT, GGT, Dbilirubin, Tbilirubin, LDH, CK, албумин и PT) у контролној групи пацијената.

Табела 15. Параметри метаболичког синдрома у контролној групи пацијената

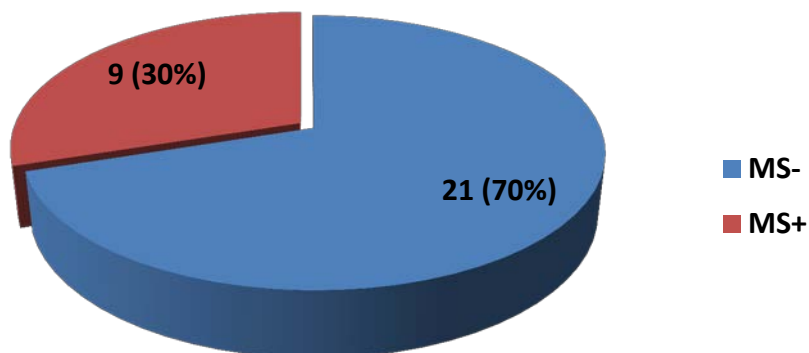
	$\bar{x} \pm SD$	мин-мак
Глукоза (mmol/L)	6,12 $\pm$ 1,10	4,70-8,30
Триглицериди	1,27 $\pm$ 0,66	0,35-3,10
HDL	1,26 $\pm$ 0,28	0,82-1,85
Холестерол	4,40 $\pm$ 1,09	3,10-7,97
BMI (kg/m²)	24,26 $\pm$ 1,14	21,30-26,00

Вредности глукозе, триглицерида, HDLa, укупног холестерола и BMI у групи пацијената који нису примали хемотерапију су приказане у табели 15. Параметри су приказани у виду аритметичке средине са стандардном девијацијом као и опсегом минималних и максималних вредности.

Табела 16. Дистрибуција контролне групе пацијената у ризику за метаболички синдром

		n (%)
Глукоза (mmol/L)	>6,1	11(36,7)
Триглицериди	>1,7	10(33,3)
HDL	$\leq 1,04$	23(76,7)
ТА (mmHg)	>130/80	10(33,3)
BMI(kg/m²)	≥ 25	22(73,3)

У табели 16 је приказана дистрибуција контролне групе пацијената који су у ризику за појаву метаболичког синдрома. Вредност глукозе >6,1 mmol/L је регистрована код 11 (36,7%) болесника, вредности триглицерида >1,7.. код 10 (33,3%) болесника, HDLa $\leq 1,04$... код 23 (76,7%) болесника, ТА >130/80 mmHg код 10 (33,3%) и BMI ≥ 25 код 22 (73,3%) болесника.



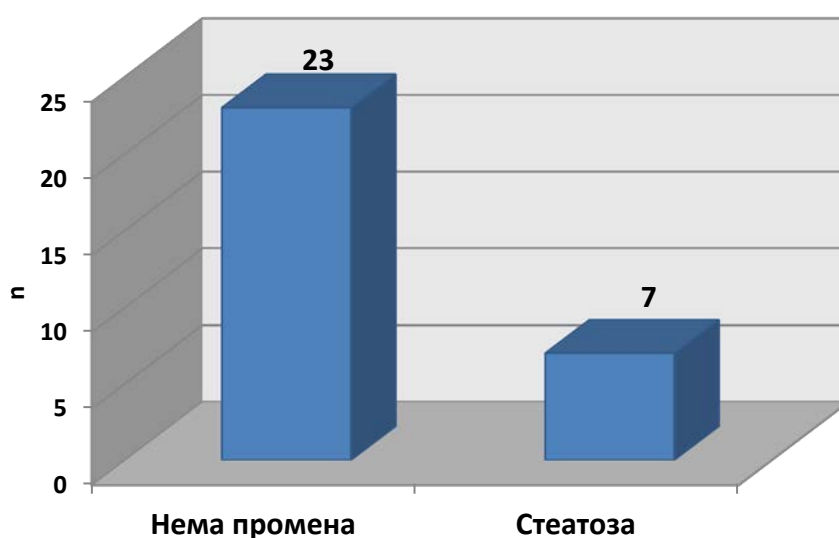
Графикон 7. Дистрибуција метаболичког синдрома у контролној групи пацијената

Према критеријуму од три и више позитивних параметара (глукоза $>6,1$ mmol/L, триглицериди $>1,7$., HDL $\leq 1,04$., TA $>130/80$ и BMI ≥ 25) утврђено је да је 9 (30,0%) болесника из контролне групе имало метаболички синдром (графикон 7).

Табела 17. *Врсте оштећења јетре у контролној групи пацијената*

		n (%)
Стеатоза	одсутна	21(70,0)
	блага	7(23,3)
	умерена	2(6,7)
	тешка	/

Патохистолошким прегледом узорака утврђено је да је у контролној групи пацијената стеатоза била једина врста оштећења јетре (табела 17). Већина болесника, њих 21 (70,0%), није имало промене на јетри, код 7 (23,3%) болесника је евидентирана блага, а код 2 (6,7%) болесника умерена стеатоза јетре.



Графикон 8. *Морфолошка дијагностика контролне групе пацијената*

Морфолошким дијагностичким методама (UZ, CT, MR) промене нису регистроване код 23 (76,7%) болесника док је код 7 (23,3%) болесника регистрована стеатоза јетре (графикон 8.)

Табела 18. *Врсте оштећења јетре у односу на МС у контролној групи пацијената*

		Метаболички синдром		χ^2	p
		не	да		
Стеатоза	одсутна	16(76,2)	5(55,6)	1,315	0,518
	блага	4(19,0)	3(33,3)		
	умерена	1(4,8)	1(11,1)		

У табели 18 је приказана дистрибуција пацијената из контролне групе са стеатозним типом оштећења јетре у односу на присуство метаболичког синдрома. Није утврђено постојање статистичке значајности у односу на степен оштећења и присуства метаболичког синдрома ($\chi^2 = 1,315$, $p = 0,518$).

6.1.4 Резултати поређења bevacizumab плус FOLFOX IV и контролне групе пацијената

Табела 19. Демографске карактеристике bevacizumab плус FOLFOX IV и контролне групе

		Bevacizumab плус FOLFOX IV група	Контролна група	χ^2/t^*	p
Пол	мушки n(%)	24(80,0)	13(43,3)	8,531	0,003
	женски n(%)	6(20,0)	17(56,7)		
Старост	$\bar{X} \pm SD$	66,83 $\pm$ 8,79	61,00 $\pm$ 13,63	1,970*	0,054

Упоредјујући дистрибуцију пола у групи пацијената који су примали bevacizumab плус FOLFOX IV у односу на контролну групу уочено је да је значајно већи број мушкараца примао неoadјувантну терапију ($\chi^2 = 8,531$, $p = 0,003$). Старосна структура обе групе је била хомогена ($t = 1,970$, $p = 0,054$).

Табела 20. Параметри оштећења јетре у bevacizumab плус FOLFOX IV и контролној групи

	Bevacizumab плус FOLFOX IV група $\bar{x} \pm SD$	Контролна група $\bar{x} \pm SD$	Z/ t*	p
AF	133,90 $\pm$ 47,03	133,40 $\pm$ 144,77	2,566	0,010
AST	81,50 $\pm$ 120,74	43,73 $\pm$ 45,06	1,346	0,178
ALT	75,35 $\pm$ 93,38	35,53 $\pm$ 330,69	1,546	0,122
GGT	85,54 $\pm$ 100,24	118,67 $\pm$ 25,91	1,235	0,217
Dbilirubin	15,10 $\pm$ 25,24	16,74 $\pm$ 50,51	2,072	0,038
Tbilirubin	33,59 $\pm$ 45,33	37,13 $\pm$ 81,15	0,976	0,329
LDH	622,73 $\pm$ 590,33	432,67 $\pm$ 393,08	2,951	0,003
СК	141,74 $\pm$ 102,99	197,17 $\pm$ 280,03	0,703	0,482
Албумини	32,97 $\pm$ 5,50	40,96 $\pm$ 6,59	5,100	<0,001
PT (%)	74,46 $\pm$ 10,24	78,03 $\pm$ 17,47	0,963	0,340

Вршећи поређење параметара оштећења јетре у групи пацијената који су примали bevacizumab плус FOLFOX IV у односу на контролну групу утврђено је постојање статистички значајне разлике у следећим параметрима: AF ($Z = 2,566$, $p = 0,010$), Dbilirubin ($Z = 1,970$, $p = 0,037$), LDH ($Z = 2,951$, $p = 0,003$) и албумини ($t = 5,100$, $p < 0,001$) (табела 20).

Табела 21. Параметри метаболичког синдрома у bevacizumab плус FOLFOX IV и контролној групи

	Bevacizumab плус FOLFOX IV група $\bar{x} \pm SD$	Контролна група $\bar{x} \pm SD$	Z	p
Глукоза	5,65 $\pm$ 2,22	6,12 $\pm$ 1,10	2,598	0,009
Триглицериди	1,39 $\pm$ 0,99	1,27 $\pm$ 0,66	0,119	0,906
HDL	1,20 $\pm$ 0,29	1,27 $\pm$ 0,27	1,111	0,267
Холестерол	4,17 $\pm$ 1,43	4,40 $\pm$ 1,09	1,496	0,135
BMI (kg/m ²)	23,03 $\pm$ 2,44	24,26 $\pm$ 1,14	2,264	0,024

Параметри метаболичког синдрома групе пацијената која је примала bevacizumab плус FOLFOX IV су упоређивани са параметрима пацијената из контролне групе (табела 21). Утврђено је да су вредности глукозе статистички значајно ниже код пацијената који су примали bevacizumab плус FOLFOX IV (Z=2,598, p=0,009) као и вредности вредности BMI (Z=2,264, p=0,024). Остали анализирани параметри се нису показали статистички значајним.

Табела 22. Дистрибуција пацијената из bevacizumab плус FOLFOX IV и контролне групе у ризику за метаболички синдром

		Bevacizumab плус FOLFOX IV група n(%)	Контролна група n(%)	χ^2	p
Глукоза (mmol/L)	>6,1	5(16,7)	11(36,7)	3,068	0,080
Триглицериди	>1,7	12(40,0)	10(33,3)	0,287	0,529
HDL	≤1,04	16(53,3)	23(76,7)	3,590	0,058
ТА	>130/80	9(30,0)	10(33,3)	0,077	0,781
BMI (kg/m ²)	≥25	23(76,7)	22(73,3)	0,089	0,766

У табели 22 је приказано поређење дистрибуције пацијената из bevacizumab плус FOLFOX IV и контролне групе у ризику за метаболички синдром. Није утврђена статистички значајна разлика ни у једном од испитиваних параметара.

Табела 23. Метаболички синдром у bevacizumab плус FOLFOX IV и контролној групи

		Bevacizumab плус FOLFOX IV група n(%)	Контролна група n(%)	χ^2	p
Метаболички	не	22(73,3)	21(70,0)		
синдром	да	8(26,7)	9(30,0)	0,082	0,774

Метаболички синдром је био подједнако заступљен у групи пацијената са bevacizumab плус FOLFOX IVом и у контролној групи ($\chi^2=0,082$, p =0,774).

6.1.5 Резултати поређења FOLFOX IV и контролне групе пацијената

Табела 24. Демографске карактеристике FOLFOX IV и контролне групе

		FOLFOX IV група	Контролна група	χ^2/t^*	p
Пол	мушки n(%)	20(66,7)	13(43,3)	3,300	0,069
	женски n(%)	10 (33,3)	17(56,7)		
Старост	$\bar{X} \pm SD$	67,87 $\pm$ 7,22	61,00 $\pm$ 13,63	2,439	0,018

Дистрибуција пола у групи пацијената који су примали FOLFOX IV у односу на контролну групу није се статистички значајно разликовала ($\chi^2=3,300$, $p=0,069$). Пацијенти који су примали FOLFOX IV терапију су били значајно старији у односу на пацијенте из контролне групе ($t=2,439$, $p=0,018$).

Табела 25. Параметри оштећења јетре у FOLFOX IV и контролној групи

	FOLFOX IV група $\bar{x} \pm SD$	Контролна група $\bar{x} \pm SD$	Z	p
AF	110,43 $\pm$ 80,03	133,40 $\pm$ 144,77	0,760	0,450
AST	83,20 $\pm$ 103,22	43,73 $\pm$ 45,06	1,919	0,060
ALT	87,36 $\pm$ 125,19	35,53 $\pm$ 330,69	2,202	0,032
GGT	92,73 $\pm$ 126,67	118,67 $\pm$ 25,91	0,499	0,620
Dbilirubin	15,86 $\pm$ 19,62	16,74 $\pm$ 50,51	0,089	0,929
Tbilirubin	28,93 $\pm$ 25,57	37,13 $\pm$ 81,15	0,527	0,600
LDH	412,60 $\pm$ 174,16	432,67 $\pm$ 393,08	0,256	0,799
CK	255,05 $\pm$ 301,08	197,17 $\pm$ 280,03	0,771	0,444
Албумини	36,65 $\pm$ 6,03	40,96 $\pm$ 6,59	2,647	0,010
PT (%)	75,30 $\pm$ 16,63	78,03 $\pm$ 17,47	0,904	0,529

Вршећи поређење параметара оштећења јетре у групи пацијената који су примали FOLFOX IV у односу на контролну групу утврђено је постојање статистички значајне разлике у следећим параметрима: вредности ALT су биле значајно више код пацијената који су примали FOLFOX IV ($Z=2,202$, $p=0,032$), док су вредности албумина биле статистички значајно ниже у групи пацијената са неoadјувантном терапијом ($Z=2,647$, $p=0,010$) (табела 25).

Табела 26. Параметри метаболичког синдрома у FOLFOX IV и контролној групи

	FOLFOX IV група $\bar{x} \pm SD$	Контролна група $\bar{x} \pm SD$	Z/ t*	p
Глукоза	7,70 $\pm$ 2,68	6,12 $\pm$ 1,10	2,687	0,007
Триглицериди	2,77 $\pm$ 3,01	1,27 $\pm$ 0,66	2,887	0,004
HDL	1,54 $\pm$ 0,83	1,27 $\pm$ 0,27	1,177	0,239
Холестерол	4,72 $\pm$ 1,72	4,40 $\pm$ 1,09	0,873*	0,386
BMI (kg/m ²)	24,71 $\pm$ 1,68	24,26 $\pm$ 1,14	1,219*	0,228

Параметри метаболичког синдрома групе пацијената која је примала FOLFOX IV су упоређивани са параметрима пацијената из контролне групе (табела 26). Утврђено је да су вредности глукозе ($Z=2,687$, $p=0,007$) као и вредности вредности триглицерида ($Z=2,887$, $p=0,004$) биле статистички значајно виши код пацијената који су примали FOLFOX IV. Остали анализирани параметри се нису показали статистички значајним.

Табела 27. Дистрибуција пацијената FOLFOX IV и контролне групе у ризику за метаболички синдром

		FOLFOX IV група n(%)	Контролна група n(%)	χ^2	p
Глукоза (mmol/L)	>6,1	21(70,0)	11(36,7)	6,969	0,010
Триглицериди	>1,7	20(66,7)	10(33,3)	6,667	0,010
HDL	≤1,04	24(80,0)	23(76,7)	0,098	0,754
ТА	>130/80	18(60,0)	10(33,3)	4,286	0,038
BMI (kg/m ²)	≥25	15(50,0)	23(76,7)	3,455	0,063

У табели 27 је приказана дистрибуција пацијената из FOLFOX IV и контролне групе који су у ризику за метаболички синдром. Значајно већи број пацијената из FOLFOX IV групе је имао вредности глукоза >6,1 mmol/L ($\chi^2=6,969$, $p=0,010$), потом вредности триглицерида >1,7 ($\chi^2=6,667$, $p=0,010$) и вредности ТА>130/80 mmHg ($\chi^2=4,286$, $p=0,038$).

Табела 28. Метаболички синдром у FOLFOX IV и контролној групи

		FOLFOX IV група n(%)	Контролна група n(%)	χ^2	p
Метаболички синдром	не	10(33,3)	21(70,0)		
	да	20(66,7)	9(30,0)	8,076	0,004

Метаболички синдром је био значајно заступљенији у групи пацијената који су били на терапији FOLFOX IVa ($\chi^2=8,076$, $p=0,004$).

6.1.6 Резултати поређења FOLFOX IV и bevacizumab плус FOLFOX IV групе пацијената

Табела 29. Демографске карактеристике FOLFOX IV и bevacizumab плус FOLFOX IV групе

		FOLFOX IV група n(%)	Bevacizumab плус FOLFOX IV група n(%)	χ^2/t^*	p
Пол	мушки n(%)	20(66,7)	24(80,0)		
	женски n(%)	10 (33,3)	6(20,0)	1,364	0,243
Старост	$\bar{X} \pm SD$	67,87±7,22	66,87±8,79	0,497	0,621

Дистрибуција пола у групи пацијената који су примали FOLFOX IV у односу на bevacizumab плус FOLFOX IV групу није се статистички значајно разликовала ($\chi^2=1,364$, $p=0,243$). У односу на старосну структуру групе су биле хомогене ($t=0,497$, $p=0,621$).

Табела 30. Параметри оштећења јетре у FOLFOX IV и у bevacizumab плус FOLFOX IV групи

	FOLFOX IV група $\bar{x}\pm SD$	Bevacizumab плус FOLFOX IV група $\bar{x}\pm SD$	Z	p
AF	110,43 $\pm$ 80,03	133,90 $\pm$ 47,03	2,840	0,005
AST	83,20 $\pm$ 103,22	81,50 $\pm$ 120,74	0,710	0,478
ALT	87,36 $\pm$ 125,19	75,35 $\pm$ 93,38	0,067	0,947
GGT	92,73 $\pm$ 126,67	85,54 $\pm$ 100,24	0,561	0,575
Dbilirubin	15,86 $\pm$ 19,62	15,10 $\pm$ 25,24	0,104	0,918
Tbilirubin	28,93 $\pm$ 25,57	33,59 $\pm$ 45,33	0,022	0,982
LDH	412,60 $\pm$ 174,16	622,73 $\pm$ 590,33	2,248	0,025
СК	255,05 $\pm$ 301,08	141,74 $\pm$ 102,99	0,880	0,379
Албумини	36,65 $\pm$ 6,03	32,97 $\pm$ 5,50	2,348	0,019
PT (%)	75,30 $\pm$ 16,63	74,46 $\pm$ 10,24	1,326	0,185

Вршећи поређење параметара оштећења јетре у групи пацијената који су примали FOLFOX IV у односу на групу која је примала bevacizumab плус FOLFOX IV утврђено је постојање статистички значајне разлике у следећим параметрима: вредности AF су биле значајно више код пацијената који су примали bevacizumab плус FOLFOX IV ($Z=2,840$, $p=0,005$), као и вредности LDH ($Z=2,248$, $p=0,025$), док су вредности албумина биле статистички значајно више у групи пацијената који су примали FOLFOX IV ($Z=2,348$, $p=0,019$) (табела 30).

Табела 31. Параметри метаболичког синдрома у FOLFOX IV и у bevacizumab плус FOLFOX IV групи

	FOLFOX IV група $\bar{x}\pm SD$	Bevacizumab плус FOLFOX IV група $\bar{x}\pm SD$	Z/ t*	p
Глукоза	7,70 $\pm$ 2,68	5,65 $\pm$ 2,22	4,099	<0,001
Триглицериди	2,77 $\pm$ 3,01	1,39 $\pm$ 0,99	2,582	0,010
HDL	1,54 $\pm$ 0,83	1,20 $\pm$ 0,29	1,933	0,053
Холестерол	4,72 $\pm$ 1,72	4,17 $\pm$ 1,43	1,592	0,111
BMI (kg/m ²)	24,71 $\pm$ 1,68	23,03 $\pm$ 2,44	3,105*	0,002

Поређење параметара метаболичког синдрома између група пацијената који су примали FOLFOX IV и bevacizumab плус FOLFOX IV дата је у табели 31. Утврђено је да су вредности глукозе ($Z=4,099$, $p<0,001$), вредности триглицерида ($Z=2,582$, $p=0,010$) и вредности BMI ($t=3,105$, $p=0,002$) биле статистички значајно више

у групи пацијената који су примали FOLFOX IV. HDL и холестерол се нису показали статистички значајним.

Табела 32. Дистрибуција пацијената FOLFOX IV и у bevacizumab плус FOLFOX IV групе у ризику за метаболички синдром

		FOLFOX IV група n(%)	Bevacizumab плус FOLFOX IV група n(%)	χ^2	р
Глукоза (mmol/L)	>6,1	21(70,0)	5(16,7)	17,376	<0,001
Триглицериди	>1,7	20(66,7)	12(40,0)	4,286	0,038
HDL	$\leq 1,04$	24(80,0)	16(53,3)	4,800	0,028
ТА	>130/80	18(60,0)	9(30,0)	5,455	0,020
BMI (kg/m²)	≥ 25	15(50,0)	23(76,7)	4,593	0,032

У табели 32 је приказана дистрибуција пацијената из FOLFOX IV и bevacizumab плус FOLFOX IV групе који су у ризику за метаболички синдром. Сви параметри су били статистички значајни. Значајно већи број пацијената из FOLFOX IV групе је имао вредности глукозе >6,1 mmol/L ($\chi^2=17,376$, $p < 0,001$), вредности триглицерида >1,7 ($\chi^2=4,286$, $p=0,038$), вредности HDL $\leq 1,04$ ($\chi^2=4,800$, $p=0,028$) и вредности ТА>130/80 mmHg ($\chi^2=5,455$, $p=0,020$). Bevacizumab плус FOLFOX IV група је имала значајно већи број особа са BMI ≥ 25 ($\chi^2=4,593$, $p=0,032$).

6.2 Корелације

Табела 33. Корелација параметара оштећења јетре и дужине администрација bevacizumab плус FOLFOX IV неoadјувантне терапије

	r	p
AF	0,022	0,908
AST	-0,178	0,347
ALT	0,134	0,479
GGT	0,110	0,563
Dbilirubin	0,174	0,359
Tbilirubin	0,130	0,495
LDH	0,005	0,980
СК	0,243	0,195
Албумини	0,161	0,395
PT (%)	-0,238	0,205

r- Пирсонов коефицијент

Ниједан од параметара оштећење јетре (AF, AST, ALT, GGT, Dbilirubin, Tbilirubin, LDH, СК, албумин и PT) није показао статистички значајну корелацију са дужином

администрирања bevacizumab плус FOLFOX IV неoadјувантне терапије (тј. бројем циклуса) (табела 33).

Табела 34. Корелација параметара метаболичког синдрома и дужине администрирања bevacizumab плус FOLFOX IV неoadјувантне терапије

	r	p
Глукоза	0,083	0,662
Триглицериди	-0,093	0,624
HDL	0,097	0,611
Холестерол	0,122	0,522
BMI (kg/m²)	-0,078	0,684

r- Пирсонов коефицијент

Параметри метаболичког синдрома (глукоза, триглицериди, HDL, холестерол и BMI) нису корелирали са бројем циклуса bevacizumab плус FOLFOX IV неoadјувантне терапије (табела 34).

Табела 35. Корелација степена SOS оштећења и дужине администрирања bevacizumab плус FOLFOX IV неoadјувантне терапије

	σ	p
SOS синдром	0,187	0,321

σ – Спирманов коефицијент ранг корелације

Степен оштећења јетре по SOS синдрому није исказао статистички значајну корелацију са бројем циклуса bevacizumab плус FOLFOX IV неoadјувантне терапије (табела 35).

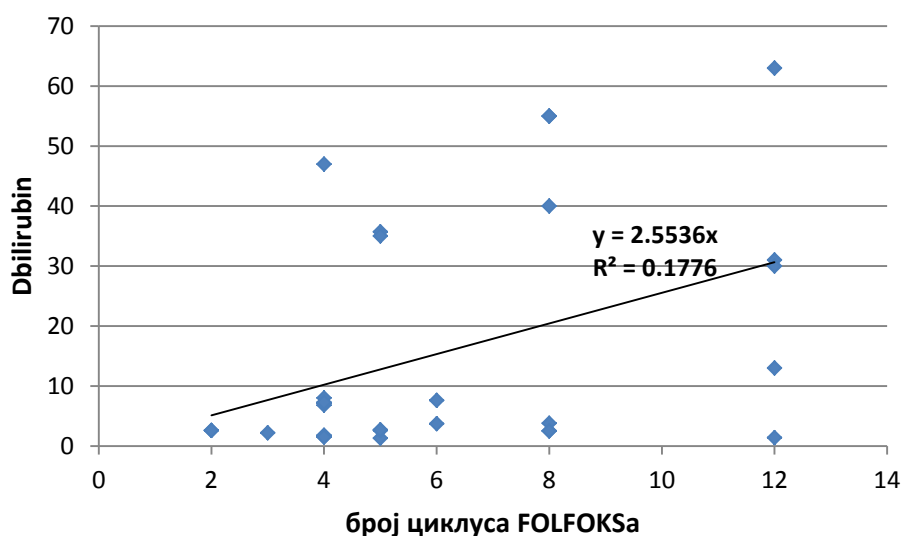
Табела 36. Корелација параметара оштећења јетре и дужине администрирања FOLFOX IV неoadјувантне терапије

	r	p
AF	0,230	0,221
AST	0,080	0,674
ALT	-0,056	0,767
GGT	-0,075	0,701
Dbilirubin	0,422	0,020
Tbilirubin	0,274	0,142
LDH	-0,160	0,397
СК	-0,084	0,661
Албумини	-0,262	0,161
PT (%)	-0,038	0,842

r- Пирсонов коефицијент

У табели 36 су приказане вредности Пирсоновог коефицијента корелације параметара оштећења јетре (AF, AST, ALT, GGT, Dbilirubin, Tbilirubin, LDH, СК, албумин и PT) са дужином администрирања FOLFOX IV неoadјувантне терапије. Статистички значајна

средње јака директна корелација постоји са Dbilirubin-ом ($r=0,422$, $p=0,020$) (графикон 9).



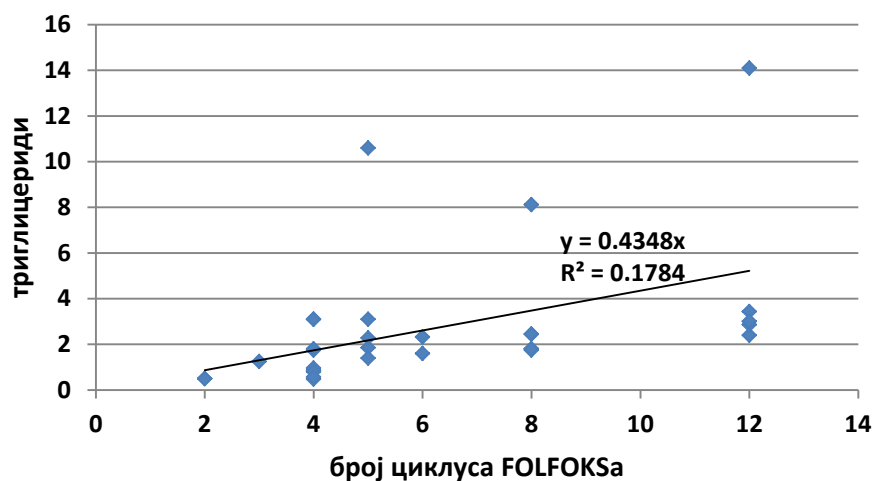
Графикон 9. Корелациони график броја циклуса FOLFOX IV неoadјувантне терапије и D-билирубина

Табела 37. Корелација параметара метаболичког синдрома и дужине администрања FOLFOX IV неoadјувантне терапије

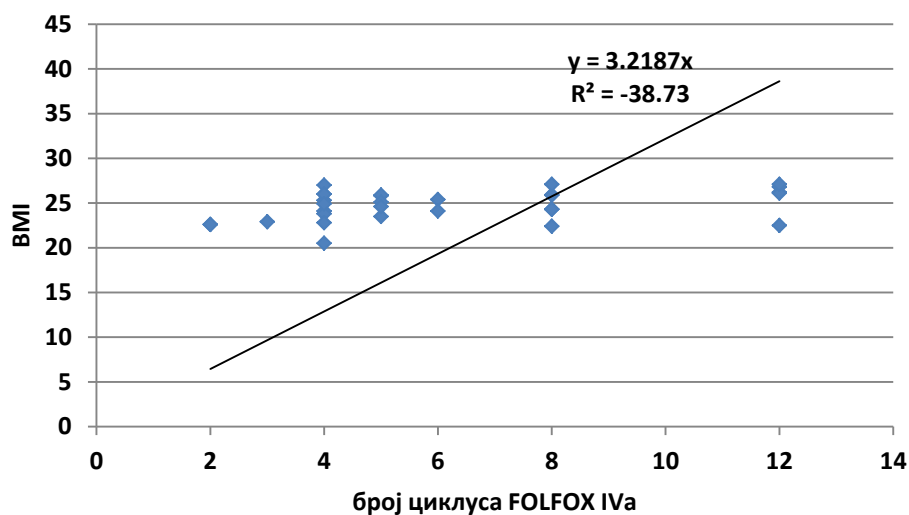
	r	p
Глукоза	-0,031	0,872
Триглицериди	0,424	0,020
HDL	-0,351	0,057
Холестерол	0,043	0,821
BMI (kg/m²)	0,378	0,035

r- Пирсонов коефицијент

Параметри метаболичког синдрома (глукоза, триглицериди, HDL, холестерол и BMI) су корелирни са бројем циклуса FOLFOX IV неoadјувантном терапијом (табела 37). Статистички значајне позитивне корелације су постојале са вредностима триглицерида ($r=0,424$, $p=0,020$) и BMI ($r=0,378$, $p=0,035$) а на графиконима 10 и 11 су приказане њихове регресионе праве са регресионим једначинама.



Графикон 10. Корелациони график броја циклуса FOLFOX IV неоадјувантне терапије и Dbilirubina



Графикон 11. Корелациони график броја циклуса FOLFOX IV неоадјувантне терапије и BMI

Степен стеатозног оштећења јетре није показао статистички значајну међузависност у односу на дужину администраирања FOLFOX IV неоадјувантне терапије ($r=0,194$, $p=0,322$) (табела 38).

Табела 38. Корелација степена стеатозе и дужине администраирања FOLFOX IV неоадјувантне терапије

	σ	p
Стеатоза	0,194	0,322

σ – Спирманов коефицијент ранг корелације

6.3 Регресионе анализе

6.3.1 Bevacizumab плус FOLFOX IV група

Табела 39. Униваријантна вишеструка регресиона анализа демографских карактеристика и броја циклуса у односу на степен SOS синдрома у bevacizumab плус FOLFOX IV групи

	Нестандардизован и коефицијент		Стандардизовани коефицијент Beta	границе 95% интервала поверења		P
	B	SG		доња	горња	
Пол	0,167	0,338	0,093	-0,209	1,542	0,130
Старост	-0,026	0,015	-0,315	-0,057	0,004	0,090
Број циклуса	0,060	0,064	0,176	-0,070	0,191	0,353

Анализом демографских карактеристика (пол и старост) као и броја циклуса bevacizumab плус FOLFOX IVa униваријантном вишеструком регресијом на степен оштећења SOS синдрома није утврђена статистички значајна предиктивна вредност међу испитиваним варијаблама.

Табела 40. Униваријантна вишеструка регресиона анализа биохемијских параметара оштећења јетре у односу на степен SOS синдрома у bevacizumab плус FOLFOX IV групи

	Нестандардизовани коефицијент		Стандардизовани коефицијент Beta	границе 95% интервала поверења за Beta		P
	B	SG		доња	горња	
AF	0,003	0,003	0,211	-0,003	0,009	0,262
AST	0,050	0,001	-0,083	-0,003	0,002	0,665
ALT	0,001	0,001	0,158	-0,002	0,004	0,405
GGT	0,001	0,005	0,096	-0,002	0,004	0,612
Dbilirubin	0,014	0,005	0,499	0,005	0,024	0,005*
Tbilirubin	0,009	0,003	0,548	0,004	0,014	0,002*
LDH	0,014	0,000	-0,243	-0,001	0,569	0,195
СК	-0,002	0,001	-0,293	-0,005	0,001	0,116
Албумини	-0,068	0,021	-0,516	-0,113	-0,024	0,004*
PT	-0,033	0,012	-0,456	-0,057	-0,008	0,011*

Од биохемијских параметара униваријантном вишеструком регресионом анализом испитиван је појединачни утицај AF, AST, ALT, GGT, Dbilirubina, Tbilirubina, LDH, СК, албумина и PT као независних фактора ризика на степен SOS синдрома. Утврђено је да повећање Dbilirubina представља фактор ризика за оштећења јетре у виду SOS синдрома (Beta=0,499, p=0,005) исто као и повећање Tbilirubina (Beta=0,548, p=0,002). Пад вредности албумина је независан фактор ризика за оштећење јетре (Beta=-0,516, p=0,004), као и смањење PT (Beta=-0,456, p=0,011).

Табела 41. Мултиваријантна вишеструка регресиона анализа параметара оштећења јетре у односу на степен SOS синдрома у bevacizumab плус FOLFOX IV групи

	Нестандардизовани коефицијент		Стандардизовани коефицијент Beta	границе 95% интервала поверења за Beta		P
	B	SG		доња	горња	
Dbilirubin	-0,006	0,011	-0,086	-0,026	0,021	0,621
Tbilirubin	0,008	0,006	0,465	-0,006	0,032	0,206
Албумини	-0,038	0,023	-0,324	-0,092	0,006	0,109
PT	-0,022	0,011	-0,310	-0,045	0,001	0,057

Мултиваријантна вишеструка регресија је била спроведена како би се оценио утицај више фактора на вероватноћу за појаву SOS синдрома. У мултиваријантни модел су ушле варијабле које су се издвојиле као појединачни статистички значајни независни фактори ризика за појаву SOS синдрома (Dbilirubin, Tbilirubin, албумини и PT). Цео модел, са свим предикторима је био статистички значајан χ^2 (df=4, N=30)= 5,431, $p=0,003$, што показује да модел разликује испитанике који су развили SOS синдром од оних који нису. Модел у целини објашњава 46,5% SOS синдрома (кориговано $r^2=0,379$). Ниједна од испитиваних варијабли у моделу није дала статистички значајан допринос појави SOS синдрома: Dbilirubin ($p=0,621$), Tbilirubin ($p=0,206$), албумини ($p=0,109$), и PT ($p=0,073$).

Табела 42. Униваријантна вишеструка регресиона анализа параметара метаболичког синдрома у односу на степен SOS синдрома у bevacizumab плус FOLFOX IV групи

	Нестандардизовани коефицијент		Стандардизовани коефицијент Beta	границе 95% интервала поверења за Beta		p
	B	SG		доња	горња	
Глукоза	0,042	0,061	0,128	-0,084	0,168	0,501
Триглицериди	-0,385	0,118	-0,523	-0,628	-0,142	0,003
HDL	-1,580	0,359	-0,639	-2,317	-0,844	<0,001
Холестерол	-0,227	0,086	-0,446	-0,404	-0,051	0,014
BMI	-0,071	0,055	-0,237	-0,183	0,042	0,208

Анализом параметара метаболичког синдрома у bevacizumab плус FOLFOX IV групи (глукоза, триглицериди, HDL, холестерол и BMI) униваријантном вишеструком регресијом испитиван је њихов утицај на степен оштећења јетре у виду SOS синдрома. Утврђено је да смањење вредности триглицерида (Beta=-0,523, $p=0,003$) представља независан фактор ризика за као и смањење вредности HDLа (Beta=-0,639, $p<0,001$) и смањење вредности холестерола (Beta=-0,446, $p=0,014$).

Табела 43. Мултиваријантна вишеструка регресиона анализа параметара метаболичког синдрома у односу на степен SOS синдрома у bevacizumab плус FOLFOX IV групи

	Нестандардизовани коефицијент		Стандардизовани коефицијент Beta	границе 95% интервала поверења за Beta		p
	B	SG		доња	горња	
Триглицериди	-0,165	0,119	-0,224	-0,410	0,081	0,180
HDL	-1,355	0,328	-0,548	-2,029	-0,681	<0,001
Холестерол	-0,128	0,080	-0,252	-0,293	-0,036	0,121

Мултиваријантна вишеструка регресија је била спроведена како би се оценио утицај параметара метаболичког синдрома који су се издвојили као појединачни статистички значајни независни фактори ризика за појаву SOS синдрома (триглицериди, HDL и холестерол). Цео модел, са свим предикторима је био статистички значајан χ^2 ($df=3, N=30$)= 11,953, $p<0,001$, што показује да модел разликује испитанике који су развили SOS синдром од оних који нису. Модел у целини објашњава 58,0% варијансе SOS синдрома (кориговано $r^2=0,531$). Статистички значајан допринос моделу је једино показао HDL (Beta=-0,548; $p<0,001$).

6.3.2 FOLFOX IV група

Табела 44. Униваријантна вишеструка регресиона анализа демографских карактеристика и броја циклуса у односу на степен стеатозе у FOLFOX IV групи

	Нестандардизовани коефицијент		Стандардизовани коефицијент Beta	границе 95% интервала поверења		p
	B	SG		доња	горња	
Пол	-0,006	0,375	-0,003	-0,776	0,765	0,998
Старост	-0,001	0,025	-0,011	-0,053	0,050	0,995
Број циклуса	0,057	0,056	0,194	-0,059	0,173	0,322

Анализом демографских карактеристика (пол и старост) као и броја циклуса FOLFOX IVа униваријантном вишеструком регресијом на степен стеатозе није утврђена статистички значајна предиктивна вредност испитиваних варијабли.

Табела 45. Униваријантна вишеструка регресиона анализа биохемијских параметара оштећења јетре у односу на степен стеатозе у FOLFOX IV групи

	Нестандардизовани коефицијент		Стандардизовани коефицијент Beta	границе 95% интервала поверења за Beta		p
	B	SG		доња	горња	
AF	0,001	0,002	0,070	-0,004	0,005	0,723
AST	0,001	0,002	0,077	-0,003	0,004	0,695
ALT	0,003	0,001	0,002	-0,003	0,003	0,991
GGT	0,002	0,001	-0,045	-0,003	0,003	0,823
Dbilirubin	-0,001	0,009	-0,016	-0,020	0,018	0,936
Tbilirubin	-0,003	0,007	-0,075	-0,017	0,012	0,704
LDH	-0,005	0,001	-0,034	-0,002	0,002	0,865
CK	0,001	0,001	0,340	0,000	0,002	0,077
Албумини	0,004	0,030	0,029	-0,057	0,066	0,883
PT	0,003	0,011	-0,056	-0,025	0,019	0,777

Од биохемијских параметара униваријантном вишеструком регресионом анализом испитиван је појединачни утицај AF, AST, ALT, GGT, Dbilirubina, Tbilirubina, LDH, CK, албумина и PT као независних фактора ризика на степен стеатозе јетре. Ниједан од испитиваних маркера није се показао статистички значајним (табела 38).

Табела 46. Униваријантна вишеструка регресиона анализа параметара метаболичког синдрома у односу на степен стеатозе у FOLFOX IV групи

	Нестандардизовани коефицијент		Стандардизовани коефицијент Beta	границе 95% интервала поверења за Beta		p
	B	SG		доња	горња	
Глукоза	0,072	0,065	0,212	-0,062	0,207	0,279
Триглицериди	0,067	0,058	0,220	-0,053	0,187	0,261
HDL	0,623	0,178	0,567	0,258	0,988	0,002
Холестерол	0,222	0,095	0,416	0,026	0,417	0,028
BMI	0,398	0,073	0,730	0,248	0,548	<0,001

Анализом параметара метаболичког синдрома у FOLFOX IV групи (глукоза, триглицериди, HDL, холестерол и BMI) униваријантном вишеструком регресијом испитиван је њихов утицај на степен стеатозе јетре. Утврђено је да повећање вредности следећих параметара представља независан фактор ризика за стеатозу: триглицериди (Beta=0,567, p=0,002), HDL (Beta=0,416, p=0,028) и BMI (Beta=-0,446, p<0,001).

Табела 47. Мултиваријантна вишеструка регресиона анализа параметара метаболичког синдрома у односу на степен стеатозе у FOLFOX IV групи

	Нестандардизовани коефицијент		Стандардизовани коефицијент Beta	границе 95% интервала поверења за Beta		p
	B	SG		доња	горња	
HDL	0,380	0,144	0,346	0,082	0,677	0,014
Холестерол	0,070	0,072	0,132	-0,078	0,219	0,338
BMI	0,295	0,079	0,542	0,133	0,458	0,001

Мултиваријантна вишеструка регресија је била спроведена како би се оценио утицај параметара метаболичког синдрома који су се издвојили као појединачни статистички значајни независни фактори ризика за појаву стеатозе (HDL и холестерол и BMI). Цео модел, са свим предикторима је био високо статистички значајан χ^2 (df=3, N=30)=14,636, $p<0,001$, што показује да модел разликује испитанике који су развили стеатозу од оних који нису. Модел у целини објашњава 64,7% варијансе степена стеатозе (кориговано $r^2=0,602$). Статистички значајан допринос моделу су дали HDL (Beta=0,346; $p=0,014$) и BMI (Beta=0,542, $p=0,001$).

6.3.3 Контролна група

Табела 48. Униваријантна вишеструка регресиона анализа демографских карактеристика у односу на степен стеатозе у контролној групи

	Нестандардизовани коефицијент		Стандардизовани коефицијент Beta	границе 95% интервала поверења		p
	B	SG		доња	горња	
Пол	0,240	0,226	0,197	-0,223	0,703	0,298
Старост	0,001	0,009	0,029	-0,016	0,019	0,880

Анализом демографских карактеристика (пол и старост) као и броја циклуса FOLFOX IVa униваријантном вишеструком регресијом на степен стеатозе није утврђена статистички значајна предиктивна вредност испитиваних варијабли.

Табела 49. Униваријантна вишеструка регресиона анализа биохемијских параметара оштећења јетре у односу на степен стеатозе у контролној групи

	Нестандардизован и коефицијент		Стандардизовани коефицијент Beta	границе 95% интервала поверења за Beta		p
	B	SG		доња	горња	
AF	0,001	0,002	0,060	-0,001	0,002	0,752
AST	0,001	0,003	0,043	-0,005	0,006	0,820
ALT	0,004	0,004	0,183	-0,004	0,011	0,333
GGT	0,001	0,002	-0,022	-0,001	0,001	0,908
Dbilirubin	0,001	0,002	-0,017	-0,005	0,005	0,929
Tbilirubin	0,001	0,002	-0,008	-0,003	0,003	0,967

	Нестандардизован и коефицијент		Стандардизовани коефицијент Beta	границе 95% интервала поверења за Beta		P
	B	SG		доња	горња	
LDH	0,001	0,000	0,03	-0,001	0,002	0,988
СК	0,001	0,000	0,350	-0,001	0,002	0,058
Албумини	-0,029	0,017	-0,311	-0,063	0,005	0,094
РТ	0,004	0,007	0,104	-0,010	0,017	0,591

Од биохемијских параметара униваријантном вишеструком регресионом анализом испитиван је појединачни утицај AF, AST, ALT, GGT, Dbilirubina, Tbilirubina, LDH, СК, албумина и РТ као независних фактора ризика на степен стеатозе јетре. Ниједан од испитиваних маркера није се показао статистички значајним (табела 42).

Табела 50. Униваријантна вишеструка регресиона анализа параметара метаболичког синдрома у односу на степен стеатозе у контролној групи

	Нестандардизовани коефицијент		Стандардизовани коефицијент Beta	границе 95% интервала поверења за Beta		P
	B	SG		доња	горња	
Глукоза	0,314	0,087	0,562	0,135	0,493	0,001
Триглицериди	0,446	0,151	0,503	0,156	0,776	0,005
HDL	0,992	0,380	0,442	0,212	1,177	0,014
Холестерол	0,281	0,092	0,500	0,092	0,470	0,005
BMI	0,307	0,089	0,572	0,137	0,477	0,001

Анализом параметара метаболичког синдрома у контролној групи (глукоза, триглицериди, HDL, холестерол и BMI) униваријантном вишеструком регресијом испитиван је њихов утицај на степен стеатозе јетре. Утврђено је да повећање свих испитиваних параметара представља независне факторе ризика за стеатозу: глукоза (Beta=0,562, p=0,001), триглицериди (Beta=0,503, p=0,005), HDL (Beta=0,442, p=0,014), холестерол (Beta=0,500, p=0,005) и BMI (Beta=0,572, p=0,001).

Табела 51. Мултиваријантна вишеструка регресиона анализа параметара метаболичког синдрома у односу на степен стеатозе у контролној групи

	Нестандардизовани коефицијент		Стандардизовани коефицијент Beta	границе 95% интервала поверења за Beta		P
	B	SG		доња	горња	
Глукоза	0,120	0,085	0,215	-0,055	0,295	0,169
Триглицериди	0,243	0,158	0,262	-0,103	0,590	0,160
HDL	0,725	0,350	0,323	0,003	1,446	0,049
Холестерол	0,007	0,108	0,012	-0,216	0,229	0,952
BMI	0,258	0,076	0,481	0,102	0,414	0,002

Мултиваријантна вишеструка регресија је коришћена за процену утицаја параметара метаболичког синдрома који су се издвојили као појединачни статистички значајни независни фактори ризика за појаву стеатозе (глукоза, триглицериди, HDL, холестерол и BMI). Цео модел, са свим предикторима је био високо статистички значајан χ^2 ($df=5, N=30$) = 10,051, $p < 0,001$, што показује да модел разликује испитанике који су развили стеатозу од оних који нису. Модел у целини објашњава 67,7% варијансе степена стеатозе (кориговано $r^2=0,609$). Статистички значајан допринос моделу су дали HDL (Beta=0,323; $p=0,049$) и BMI (Beta=0,481, $p=0,002$).

7 ДИСКУСИЈА

Јетра представља најчешће место где се јављају метастазе свих малигних процеса. Захваљујући својој грађи, функцији и позицији, овај орган представља прво место појаве метастаза колоректалног карцинома (КРК), а аутопсије показују да је јетра једино и најчешће место метастазирања. Примарни тумори других локализација најчешће у јетру доспевају хематогеним путем (углавном преко вене порте, ређе преко хепатичне артерије). Могуће је лимфогено ширење метастаза у јетри као и инвазивно ширење и захватање јетре растом примарних тумора из околине. [1-4] У моменту постављања дијагнозе примарног колоректалног тумора, око 20-25% болесника има већ метастазе у јетри (синхроне метастазе). У истом проценту се метастазе јављају унутар 2 године од ресекције примарног тумора (метахроне метастазе). У релативно малом проценту (20–25%) болесника могуће је урадити примарну истовремену ресекцију метастаза. [5-8]

С обзиром на високи проценат појаве метастаза, што се тиче дистрибуције колоректалног карцинома Siegel и ср. наводи да је колоректални карцинома заступљен 26% код жена млађих од 50 година, 56% код старијих од 80 година.[126] Manfredi и сар. наводе у свом истраживању фреквентност синхроних метастаза код мушкараца (15.9%), код жена (12.8); 19.8% је било заступљено код млађих од 55 година. [127] Просечна старост болесника у епидемиолошкој студији Muroga је 67.0 ± 10.8 година. [128] У нашој испитивној групи било је 63% мушкараца просечне старости 66.23 ± 9.91 и 36.7% жена (65.23 ± 10.58) са метастазама колоректалног карцинома.

Немачки хемичар Павле Ерлих је био прва особа која је употребила термин "хемиотерапија" током рада на употреби хемијских средстава у лечењу заразних болести у раним 1900-тим.[92, 93] Пре 2000-те године стандардни третман за лечење метастаза колоректалног карцинома био је заснован на палијативној хемиотерапији. Нажалост, стопа преживљавања која се постизала комбинацијом 5-флуороуцилом (5-FU) и леуковорином (фолинска киселина), није се много променила у последњих 40 година и остају само на 20 посто. [101] У скорије време, међутим, са увођењем нових режима који комбинују флуоропиримидин са иринотеканом или оксиплатином,

ефикасност хемиотерапије као прве линије у лечењу метастаза колоректалног карцинома драматично се побољшавају. [108] Нови молекул је тренутно укључена у првој линији лечења метастаза КРК. Bevacizumab је моноклонално антитело које се селективно везује за фактор раста васкуларног ендотела (vascular endothelial growth factor-VEGF који се налази у саставу крвних и лимфних судова), кључног покретача васкулогенезе и ангиогенезе, и на тај начин инхибира везивање VEGF за рецепторе, Flt-1 (VEGFR-1) и KDR (VEGFR-2), на површини ендотелних ћелија. Неутрализацијом активности VEGF смањује се васкуларизација тумора, нормализује се преостала васкуларна мрежа тумора, инхибира се стварање нове туморске васкуларизације, и на тај начин инхибира туморски раст. [109, 110]

Увођењем хемиотерапије као режима лечења за "down sizing" и "down-staging" код како примарног, тако и метастатског тумора [50 56] доводи до бенефита пацијената са метастазама колоректалног карцинома; међутим дистрибуција хемиотерапијских лекова изазива оштећења јетре које се реперкутују кроз саме параметре јетре [117] Helmy A. у свом раду наводи да су лабораторијски маркери потребни за рану дијагнозу и процену озбиљности секундарне болести јетре и да би се могао предвидети терапијски одговор или детектује рецидив. [124] Исти аутор наводи да су повећане вредности серумског билирубина и аспарат аминотрансфераза, као и да су поремећене вредности коагулационог статуса и протеина. Анализе ензима за одређивање функције јетре код метастаза колоректалног карцинома описао је и Murono [128] где уочава повећане вредности ензима код показних људи, са мКРК. У нашем истраживању параметри функције јетре кретали су се AF 125.91 ± 98.78 , AST 69.48 ± 96.02 , ALT 66.08 ± 93.55 , gGT 99.05 ± 171.8 , Dbilirubin 15.96 ± 34.32 , T-bilirubin 33.22 ± 55.13 , LDH 489.3 ± 427.61 , СК 198.9 ± 247.73 , албумени 36.86 ± 6.83 , РТ 75.9 ± 15.00 .

Код болесника са колоректалним карциномом и метастазама у јетри, као последица примарне болест, прогноза и даљи ток болести зависи од метаболичког синдрома. [129] Више истраживања се фокусирали на однос метаболичког синдрома и појаве колоректалног карцинома, као и тока метастатске болести. [130, 131] Murono у својој студији прати параметре метаболичког синдрома ВМІ, триглицериде, холестерол, шећер у крви. Ова епидемиолошка студија показује да је гојазност удружена са развојем колоректалног карцинома лош је прогностички знак код пацијената који имају метастазе КРК. [128] Shen са сарадницима у свом истраживању показује да је

метаболички синдром фактор ризика за колоректални карцином [129], показује да метаболички синдром независан фактор ризика који доводи до развоја колоректалних метастаза. У нашем истраживању у односу на граничну вредност параметара метаболичког синдрома у референтним границама глукозу у крви је имало 41.1%, триглицериде 46.7%, HDL 70.0%, ТА 41.1%, BMI у референтним оквирима 66.3%. Код наших болесника метаболички синдром је био заступљен код 41%, док 59% болесника је имало мање од три параметра ван референтних вредности

Увођењем биолошких лекова у оквиру хемотерапије долази до општег побољшања ефеката и смањења нежељених појава код пацијената. Bevacizumab у комбинацији са цитостатикима смањује тежину синусоидног опструктивног синдрома, потом има утицај на смањење степена стеатозе и фиброзе јетре приликом дистрибуције хемиотерапије. [131, 132] Ли упоређује две групе болесника које примају bevacizumab. Прва група болесника прима четири циклуса и имају просечну старост 57 година, 51% чине мушкараца, а друга група је праћена 6 месеци након примања bevacizumaba+FOLFOX VI такође четири циклуса, где је просечна старости била 57 година и 67% заступљености мушке популације. [134] Ratti у својој анализи упоређује такође две групе болеснике који су преоперативно примили хемиотерапију FOLFOX IV plus bevacizumab; у првој групи су испитаници код којих се није развила постоперативно оштећење јетре, у другој су са постоперативним функцијским повредама јетре. Просечна старост у првој групи је била 62 ± 8 , 54,2% мушкараца и 45.8% жена, у другој групи просечна старост је била 59 ± 12 и 62.5% мушкараца и 37.5% жена. Примали су од 3 до 11 циклуса хемиотерапије. [135] Групе су биле хомогене по годинама и полу, као и наша испитивана група. У нашој испитивачкој групи болесника код које је у неoadјувантној терапији дистрибуиран FOLFOX IV plus bevacizumab било је 80% мушкараца и 20% жена са просечном старошћу 66.83 ± 10.56 година. Просечан број циклуса терапије, које су примили, 5.73 ± 2.13 , са минимални је бројем од 3 циклуса, а максималним од 10 циклуса.

Код болесника који су примали FOLFOX IV плус bevacuzimab као неoadјувантну терапију такође су праћени параметри оштећења функције јетре и параметри метаболичког синдрома. Ratti наводи да је постојала статистичка значајност у поређењу параметара јетре у групама које је упоређивао, и то AST, ALT и серумски билирубин су се издвојили. [135] Студије и мета анализе показују да дистрибуција лека

је управно пропорционална дужини трајања и дози у односу на оштећење јетре. Хемиотерапијски лекови, сами или у комбинацији, могу изазвати хиперсензитивне реакције или хепатотоксичност где директно или путем метаболизма и метаболичких продукта јетра бива оштећена. Водичи доза код већ оштећене јетре су већином емпиријски. [96,142] Друга истраживања показују да у односу на стандардне хемиотерапијске лекове, полуживот bevacizumaba је релативно дуг. У фармаколошким студијама полуживот је око 20 дана, али у распону 11-50 дана. Доказано је да код великих метастатских тумора због дужине лека са ефектом смањења туморске масе долази до поремећаја функције јетре. [142] Пацијенти који су обухваћени нашим истраживањем и праћени параметри за одређивање оштећења функције јетре (AF 133.91 ± 47.00 , AST 81.50 ± 120.72 , ALT 75.45 ± 93.45 , gGT 85.56 ± 100.25 , D-bilirubin 15.10 ± 25.24 , T-bilirubin 33.56 ± 45.33 , LDH 622.76 ± 590.33 , СК 141.74 ± 102.99 , албумини 32.97 ± 5.50 , PT 74.46 ± 10.24) нису имали статистичку значајност. Такође ниједан параметар оштећења јетре није показао статистички значајну корелацију са дужином администрација FOLFOX IV plus bevacizumab (тј. бројем циклуса).

Мета анализом Volk показује да дистрибуцијом bevacizumaba, иако се мало зна о анти-VEGF антителима bevacizumaba код боленика који се подвргавају ресекцији колоректалних метастаза, долази до појаве метаболичког синдрома. Комбинација bevacizumaba са цитостатикима, наводи исти аутор, повећава инциденцу и ране компликације после ресекција мета КРК [136] Такође, и у другим радовима и истраживањима коју спроводе Shen, [129] Li, [134] Ratti [135] јавља се метаболички синдром код болесника који су као неoadјувантну терапију имали исти лек у комбинацији са цитостатиком. Ретроспективна студија Ribero-а показује да bevacizumab заправо има протективно дејство у односу на друге хемиотерапијске лекове, [134] као и рандомизиране студије и мета анализе. [131, 132] У нашем истраживању статистичком анализом, према критеријуму да су три и више позитивна параметра која су праћена у метаболичком синдрому код болесника који су примали FOLFOX IV плус bevacizumab (вредност глукозе > 6.1 имало је 16.7% болесника, триглицерида > 1.7 регистровано је код 40.0% болесника, HDL ≤ 1.04 код 53%, ТА $> 130/80$ имало је 30.0% и BMI ≥ 25 било је код 76.3% болесника), показало се да је код ових болесника метаболички синдром био заступљен у 27%. Параметри метаболичког синдрома нису корелирали са бројем циклуса FOLFOX IV плус bevacizumab. Параметри метаболичког синдрома групе пацијената који су примала FOLFOX IV плус

bevecizumab су упоређивани са болесницима из контролне групе; утврђено је да су вредности глукозе статистички значајно ниже код пацијената који су примили FOLFOX IV плус bevecizumab ($Z=2.598$, $p=0.009$) као и вредности BMI ($Z=2.264$, $p=0.024$). Остали анализирани параметри се нису показали статистички значајни. Дистрибуција болесника у овим двама групама у ризику за метаболички синдром није показала статистички значајну разлику ни у једном од испитиваних параметара. Метаболички синдром је био подједнако заступљен у групи пацијената са FOLFOX IV плус bevecizumabом и у контролној групи ($\chi^2=0,082$, $p=0,774$).

Упоређујући дистрибуцију пола у групи пацијената који су примили FOLFOX IV плус bevecizumab у односу на контролну групу уочено је да је значајно већи број мушкараца примио неoadјувантну терапију ($\chi^2=8,531$, $p=0,003$), док је старосна структура обе групе била хомогена.

Литература нам указује да метаболички синдром има утицаја на развој карцинома дебелог црева и његову прогнозу [139], као и на појаву метастаза код пацијената који су примали цитостатску терапију у односу на болеснике без терапије. [123, 138] Студије које су пратиле клиничке карактеристике, коморбидитет, постоперативне компликације и морталитет код пацијената са BMI преко 30kg/m^2 , дијабетесом и хипертензијом након хемиотерапије, закључују да метаболички синдром представља високоризични фактор периоперативних компликација и два пута више повећава степен смртности након ресекција јетре. [141] У нашем истраживању вршећи поређење параметара оштећења јетре у групи пацијената који су примили FOLFOX IV плус bevecizumab у односу на контролну групу, утврђено је постојање статистички значајне разлике у следећим параметрима AF ($Z=2,566$, $p=0,010$), D-bilirubin ($Z=1,970$, $p=0,037$), LDH ($Z=2,951$, $p=0,003$) албумини ($t=5,100$, $p<0,001$).

У рандомизираним студијама код болесника са метастатским колоректалним карциномом bevacizumab побољшава стопу одговора, укупно преживљавање и преживљавање без напредовања болести, када се комбинује са стандардним хемотерапијским лековима 5-флуороурацил/леуковорин (5-FU/LV), иринотекан плус 5-FU/LV (IFL) и 5-FU/LV плус оксалиплатин (FOLFOX IV). Поред тога комбинација bevacuzimaba са 5-FU/LV и FOLFOX IV или капецитабин плус оксалиплатин (KSELOKS) резултира и знатно побољшава преживљавање без напредовања болести у поређењу са само хемиотерапијом. [145]

Узорци јетре код 30 болесника, у нашем истраживању, који су имали метастазе колоректалног карцином, а били изложени хемиотерапији, патохистолошки су анализирани и то оштећења ткива без тумора. Анализирано ткиво је гледано у смислу оштећења јетре по типу стеатозе или пак синусоидног опструктивног синдрома. [137] Синусоидни опеструктивни синдром градиран је 0-одсутан, 1-благ, 2-умерен. [137]. SOS је добро позната компликација након давања хемиотерапије [137, 138] са својим тријасом хепатомегалије, асцитом и хипербилирубинемije која је често опасна по живот. [137] Синусоидне ендотелијалне ћелије су примарно место токсичних повреда услед хемиотерапије. [123, 137, 138] Rubbia-Brandet са сарадницима је први описао развој синусоидне дилатације након хемиотерапије и предложио следећу хипотезу: у почетку оштећене ћелије ендотела изазивају активацију стелатних ћелија, што доводи до фиброзе и агрегације еритроцита и цитоплазматског баланса у перисинусоидалном простору, који доприноси опструкцији синусоида и централобуларних венула. [123]

Доста студија описује повезаност синусоидне дилатације са и без хемиотерапије, [139, 146] што није потврђено у овој студији. У нашој студији пацијенти који су примали FOLFOX IV плус bevacizumab су имали оштећење јетре по типу SOS синдрома, од чега код трећине болесника 33.3% њих, овај синдром није био регистрован, 46.7% болесника је имало благи степен, а 20.0% умерен степен оштећења јетре, код само једног болесника 3.3% је уочена стеатоза јетре на патохистолошком прегледу. Овај резултат стеатозе мора се тумачити с обзиром на мале величине узорка.

Током задње деценије, преоперативна хемиотерапија се све више користи пре ресекције јетре са колоректалним метастазама. Неколико аргумента су за ову одлуку: смањење тумора преоперативно, смањење стопе рецидива, пацијенти који су са нересектабилном болешћу након терапије могу бити куративни, могу се добити добри одговори хемиотерапије на биолошку агресивност тумора, јер они који напредују под дистрибуцијом хемиотерапије не могу остварити ресекцију. [140]

Klinger својим истраживањем доказује протективно дејство bevacuzimaba против синусоидног опструктивног синдрома. [132] Бржу регенерацију јетре и заштитни ефекат bevacuzimaba показују и друге студије које обухватају трајале дејства лека код болесника са метастазама колоректалног карцинома. [147] У нашој студији болесници са SOS типом оштећења јетре у односу на метаболички синдром нису имали статистичку значајност.

Анализом демографских карактеристика (пол и старост) као и број циклуса FOLFOX IV плус bevacizumab у униваријантном вишеструком регресијом на степен оштећења SOS синдрома није утврђена статистички значајна предиктивна вредност међу испитиваним варијаблама. Од биохемијских параметара универзалном униваријантном вишеструком регресионом анализом испитиван је појединачни утицај AF, AST, ALT, gGT, Dbilirubina, Tbilirubina, LDH, CK, албумина и PT као независних фактор ризика на степен SOS синдрома. Утврђено је да повећање Dbilirubina представља фактор ризика за оштећење јетре у виду SOS синдрома (Beta =0.499, p=0.005) исто као и повећање Tbilirubina (Beta=0.548, p=0.002). Пад вредности албумина је независан фактор ризика за оштећење јетре (Beta=0.516, p=0.004), као и смањење PT (Beta=-0.456, p=0.011).

С обзиром на заштитну улогу bevacizumab у односу на синусоидни опструктивни синдром, самим тим и улогу у бржој регенерацији јетриног паренхима, велики број радова не показује статистичку значајност параметара који су показатељи добре функције јетре. [148] Мултиваријантна вишеструка регресија је била спроведена како би се оценио утицај више фактора на вероватноћу за појаву SOS. У мултиваријантном моделу су ушле варијабле које су се издвојиле као појединачни статистички значајни независни фактори ризика за појаву SOS синдрома (Dbilirubin, Tbilirubin, албумини и PT). Цео модел са свим предикторима је био статистички значајан χ^2 (df=4, N=30)= 5,431, p=0,003, што показује да модел разликује испитанике који су развили SOS синдром од оних који нису. Модел у целости објашњава 46.5% синдрома (кориговано $r^2=0.379$). Ниједна од испитиваних варијабли у моделу није дала статистички значајан допринос појаве SOS синдрома: D-bilirubin (p=0.621), T-bilirubin (p=0.206), албумини (p=0.109) и PT (p=0.073).

Анализом параметара метаболичког синдрома у FOLFOX IV плус bevacuzimab групи (глукоза, триглицериди, HDL, холестерол, и BMI) униваријантном вишеструком регресијом испитиван је њихов утицај на степен оштећења јетре у виду SOS синдрома. Утврђено је да смањење вредности триглицерида (Beta=0.523, p=0.003) представља независан фактор ризика за као смањивање вредности HDLa (Beta=-0.446, p=0.014).

Поред хемиотерапије, синусоидна дилатација је знатно чешћа код пацијената са нижим BMI, триглицерида и HDL-а, што није потврђено другом студијом. [149] Овај резултат се може тумачити због утицаја хемиотерапије на метаболизам масти. У нашем истраживању мултиваријантна вишеструка регресија је била спроведена како би се

оценио утицај параметара метаболичког синдрома који су се издвојили као појединачни статистички значајни независни фактори ризика за појаву SOS синдрома (триглицериди, HDL и холестерол). Цео модел, са свим предикторима је био статистички значајан χ^2 (df=3, N=30)=11,953, $p<0,001$, што показује да модел разликује испитанике који су развили SOS синдром од оних који нису. Модел у целини објашњава 58.0% варијансе SOS синдрома (кориговано $r^2=0.531$). Статистички значајан допринос моделу је једино показао HDL (Beta=-0.548; $p<0,001$).

Волк мета-анализом SOS поред хистопатолошке детерминације региструје и EXO сонографијом и компјутеризованом томографијом као увећану или стазну јетру. [136] Због свог неинванзивног карактера, ниске цене и широке доступности, данас се ултра звук, Ct и MR све више користе за преоперативно описивање броја метастаза, односа са околним и јетриним структурама, ради бољег хируршког стратешког плана и процене постоперативног стања [150, 151] услед дилатација интрахепатичних вена или билијарног стабла, присуства асцита, хепатомегалије [124]. Степен оштећења јетре морфолошки је праћена дијагностичким методама ултразвуком, компјутеризованом томографијом и магнетом резонанцом код болесника који су примили FOLFOX IV плус bevacuzimab, код 63.3% промене нису регистроване никакве промене, док је код 36.7% болесника регистрована хепатомегалија. Није утврђено постојање статистичке значајности у односу на степен оштећења јетре по типу SOS и присуства метаболичког синдрома ($\chi^2=0,390$, $p=0,830$)

Nguyen-Khas у својој компаративној студији упоређује болеснике просечне старости 62 ± 9.3 , од којих 66% прима хемиотерапију четири месеци пре ресекције јетре, и то 58% FOLFOX IV, FOLFIRI 21%, LV/5FU2 12% и XELOX 9%. [140] Другу групу, у нашем истраживању чинили су болесници 66.7% мушкараца и 33.3% жена, просечне старости 67.87 ± 7.21 који су као неоајувантну терапију примали FOLFOX IV у просеку 6.27 ± 3.13 циклуса, са минималним бројем од 2 циклуса и максималним бројем од 12 циклуса. Праћени су сви параметри као и код прве групе: функцијска оштећења јетре, параметри метаболичког синдрома, дистрибуција метаболичког синдрома и врста оштећења јетре.

Пратећи истраживање истог аутора није било сигнификантности ни код једног параметра функцијског показатеља оштећења јетре (AST, ALT, g-глутамат трансфераза, алкалне фосфатазе, протромбинског времена и тоталног билирубина), ни код једне групе које су примале хемиотерапију. [140] Fakiћ наводи у свом излагању да

третитајући пацијенте са колоректалним метастазама са 5-FU и охaрlаtіn није било значајних дисфункција јетре, друга група је третирана 5-FU, охaрlаtіn и lеuсovоrіn (FOLFOX IV) где су се јавиле неке дисфункције јетре без сигнификантне токсичности [152] У нашем истраживању код болесника који су примали FOLFOX IV није било статистичке значајности у параметрима који су пратили функцијска оштећења јетре. Вредности параметра јетре су се кретале AF 111.17 ± 81.33 , AST 84.96 ± 104.58 , ALT 89.65 ± 126.76 , gGT 92.73 ± 126.69 , D-bilirubin 16.36 ± 19.77 , Tbilirubin 29.59 ± 25.77 , LDH 412.79 ± 177.24 , СК 259.88 ± 305.23 , албумини 36.69 ± 6.13 , РТ 74.66 ± 16.54 .

Aloysius са сарадницима врши компарацију пацијената који примају FOLFOX IV 3-14 дана, а потом поновни циклус 15-ог дана, хепатектомија се радила 5-7 недеља након завршеног циклуса. Другу контролну групу су му чини болесници који нису били подвргнути хемиотерапији. Просечна сарост у првој групи је била (61-72), у контролној (60-70), са односом м/ж 33:21, и у контролној 16:9, за разлике од демографије у нашем испитивању овде су групе биле хомогене. [153] Болесници који су примали FOLFOX IV више од 6 циклуса имали су значајана функционална оштечења јетре. [108, 109] Упоредили смо болеснике из наше испитивачке групе који су примали FOLFOX IV са контролном групом и пратили демографске карактеристике. Дистрибуција пола у групи пацијената који су примали FOLFOX IV у односу на контролну групу није се статистички значајно разликовала ($\chi^2=3,300$, $p=0,069$). Пацијенти који су примали FOLFOX IV терапију су били значајно старији у односу на пацијенте из контролне групе ($t=2,439$, $p=0,018$). Вршећи поређења параметара оштећења јетре у групи пацијената који су примили FOLFOX IV у односу на контролну групу утврђено је постојање статистички значајне разлике у следећим параметрима: вредности ALT су биле значајно више код пацијената који су примали FOLFOX IV ($Z=2.202$, $p=0.032$), док су вредности албумина биле статистички значајно ниже у групи пацијената са неoadјувантном терапијом ($Z=2.647$, $p=0.010$). Вршећи корелацију Пирсоновим коефицијентом параметре оштећења јетре (AF, AST, ALT, gGT, Dbilirubin, Tbilirubin, LDH, СК, албумине и РТ) са дужином администраирања FOLFOX IV неoadјувантне терапије, дошли смо до статистички значајне средње јаке корелације која постоји са D-bilirubinom ($r=0.422$, $p=0.020$)

Метаболички синдром (МС) карактерише група метаболичких болести који су инсулин независне, као главног патофизиолошког фактора. [129] Данас је учесталост

метаболичког синдрома у порасту због урбанизације, старења, промена у исхрани, као и начина живота. МС се састоји од неколико фактора ризика који су предиспозиција кардиоваскуларних болести, дијабетеса тип II. Већи број студија је показало и везу између тумора дебелог црева и метаболичког синдрома [129, 153] Chiu са сарадницима нашао је везу метаболичког синдрома и рецидива рака дојке, као и везу са рецидивом тумора дебелог црева и појава метастаза у јетри. [153] Већи број студија показује сигнификантну значајност између метаболичког синдрома и рецидива колоректалног карцинома [127, 128] као и појаве метастаза у јетри. [129] Shen показује да МС има утицај на развоја тумора дебелог црева, али не и ректума. [129] Исти аутор наводи да $BMI > 24.2$ има већу сигнификантност појаве МС и развоја метастаза КРК. [129] Maor наводи да $BMI > 30$ код болесника са метастазама КРК развијају МС. [155] У нашој испитиваној групи болесника који су примали FOLFOX IV праћени су и параметри метаболичког синдрома и вредности су следеће: глюкоза 7.70 ± 2.68 , триглицериди 2.77 ± 3.01 , HDL 1.54 ± 0.83 , укупног холестерол 4.72 ± 1.72 и BMI 24.71 ± 1.68 . Дистрибуција болесника који су примали FOLFOX IV, а који су у ризику за појаву метаболичког синдрома имали су следеће вредности глюкоза $> 6.1 \text{ mmol/l}$ (70%), вредност триглицерида > 1.7 имало је 66.7% болесника, HDL ≤ 1.04 јавило се код 80%, TA $> 130/80 \text{ mmHg}$ код 60%, а BMI $\geq 50\%$ болесника. Према критеријуму од три и више позитивна параметара утврђено је да се метаболички синдром јавио у 75% болесника са FOLFOX IV неoadjuвантном терапијом.

Vauthey истраживањем доказује да хемиотерапија има цитотоксично дејство на ћелије јетре, самим тим доводи до поремећаја функције и појаве метаболичког синдрома. Уколико је томе удружена и повећан BMI статистички је значајна појава стеатозе јетре. [118]. Fernandez са сарадницима такође долази до корелације између примљених циклуса хемиотерапије и оштећења параметра јетре који уводе у стеатозну дегенерацију јетриног паренхима. [156] Параметри метаболичког синдрома у нашој групи испитиваних болесника који су примали FOLFOX IV упоређивани су са параметрима пацијената из контролне групе. Утврђено је да су вредности глюкозе ($Z=2.687$, $p=0.007$) као и вредности триглицерида ($Z=2.887$, $p=0.004$) биле статистички значајне више код пацијената који су примали FOLFOX IV. Остали анализирани параметри се нису показали статистички значајни. Овакви резултати су у складу са резултатима осталих аутора који наводе да висина глюкозе и инсулин независни дијабетес има утицаја на МС код пацијената са колоректалним метастазама и

дистрибуцијом неoadјувантне терапије. [127, 128, 130, 155] Значајно је већи број пацијената из нашег истраживања који су примали FOLFOX IV, они су имали вредност глукозе $>6.1 \text{ mmol/l}$ ($\chi^2=6,969$, $p=0,010$), потом вредности триглицерида >1.7 ($\chi^2=6,667$, $p=0,010$), и вредност ТА $>130/80$ ($\chi^2=4,286$, $p=0,038$). Метаболички синдром је био заступљен у групи пацијената који су били на неoadјувантној терапији FOLFOX IV-а ($\chi^2=8,076$, $p=0,004$). Такође, параметри метаболичког синдрома у корелацији са бројем циклуса FOLFOX IV. Статистички значајне корелације су постојале за вредности триглицерида ($r=0.424$, $p=0.020$) и BMI ($r=0.378$, $p=0.035$).

Rubia-Brandt са сарадницима у свом раду наводи да болесници који су третирани оксалипалтином имали су синусоидну дилатацију са централобуларном фиброзом вене у делу јетре без туморског ткива. [123] У истој студији наводи да није било преваленце за стеатозу јетре код болесника који су примали хемиотерапију у односу на контролну групу где хемиотерапија није дистрибуирана. [123] Насупрот овом истраживању Fernandez са сарадницима извештава да у његовој студији постоји повезаност између преоперативно примљене хемиотерапије са стеатозом јетре и стеатохепатитисом. [156] Исти аутор сугерише на повезаност преоперативне хемиотерапије, BMI и стеатозе/стеатохепатитиса јетре. [156] У нашој испитиваној групи болесници који су примили FOLFOX IV су претежно имали стеатозно оштећење јетре, од чега код 36.7% није регистрована никаква промена, 36.7% имало је благи степен оштећења, 20.0% умерен, а 6.7% тежак степен стеатозног оштећења. Код 6.7% болесника на патохистолошком прегледу регистрован је синусни опструктивни синдром. Приликом процене степена оштећења јетре морфолошким дијагностичким методама (UZ, CT, MR), код 40% болесника промене нису регистроване, код 36.7% регистрована је стеатоза, а код 3.3% хепатомегалија. У овом нашем истраживању није нађена статистичка значајност у односу на степен оштећења и присуства метаболичког синдрома ($\chi^2=4,638$, $p=0,200$). Степен оштећења јетре није показао статистички значајну међузависност у односу на дужину администрације FOLFOX IV неoadјувантне терапије ($p=0.194$, $p=0.322$). Наши резултати нису у складу са истраживањима других аутора где BMI има статистичку значајност на CALI score (Chemotherapy associate liver injury), [157] код пацијената код којих је давана FOLFOX IV хемиотерапија. Такође, у нашој испитиваној групи анализирали смо демографске карактеристике (пол и старост) као и број циклуса FOLFOX IV -а униваријантном вишеструком регресијом на степен стеатозе, није утврђена статистички значајна

предиктивна вредност испитиваних варијабли. Од биохемијских параметара униваријантном вишеструком регресионом анализом испитиван је појединачни утицај AF, AST, gGT, D-bilirubina, T-bilirubina, LDH, CK, албумина и PT као независних фактора ризика на степен стеатозе јетре. Ниједан од испитиваних маркера није се показао статистички значајним.

Pawlik наглашава да није било повезаности у испитиваној групи и групи која је примала хемиотерапију за присуство стеатозе >30%. [157] Berhns са сарадницима приказује резултате у којима нема значајне разлике код преоперативних компликација код болесника са умереном до тешке стеатозе јетре који су примали FOLFOX IV хемиотерапију. [158] Насупрот томе Belghiti и сарадници [159] и Kooby и сарадници [150] имају статистички значајне разлике у повезаности примања FOLFOX IV хемиотерапије, појави стеатозе јетре, преоперативним компликацијама метаболичког синдрома у корелацији са BMI. Само поређивање хемиотерапије, стеатозе и периоперативних компликација у различитим трајалима је тешко. Преоперативна хемиотерапија код гојазних и са дијабетесом доводи до повећања стеатозе јетре. [157] Aloysius и сарадници наводе да је стеатоза била присутна код 68% болесника који су примили FOLFOX IV у поређењу са 18% из контролне групе. Наводи још да ни један од болесника није имао факторе ризика за стеатозу (алкохол, дијабетес, лекове који доводе до масне јетре) и имплицира FOLFOX IV терапију као потенцијалног узрочника за ово оштечење јетре. [153] Исти аутор у свом истраживању наводи да пацијенти који су примали само Oxaliplatin промене на јетри биле су удружене са синусном дилатацијом, потом са стеатозом. [118, 153] Анализом параметара метаболичког синдрома у FOLFOX IV групи наших испитаника (глукоза, триглицерид, HDL, холестерол и BMI) униваријантном вишеструком регресијом испитиван је њихов утицај на степен стеатозе јетре. Утврђено је да повећање вредности следећих параметара представља независни фактор за стеатозу: триглицериди (Beta=0.567, $p=0.002$), HDL (Beta=0.416, $p=0.028$) и BMI (Beta=-0.446, $p<0.001$). Мултиваријантна вишеструка регресија је била спроведена како би се оценио утицај параметара метаболичког синдрома који су се издвојили као поједини статистички значајни независни фактори за појаву стеатозе (HDL и холестерол и BMI). Цео модел, са свим предикторима је био високо статистички значајан χ^2 ($df=3, N=30$) = 14,636, $p<0,001$ што показује да модел разликује испитанике који су развили стеатозу од оних који нису. Модел у целини објашњава 64.7% варијансе степена стеатозе (кориговано $r=0.602$).

Статистички значајан допринос моделу су дали HDL (Beta=0.346, p=0.014) и BMI (Beta=0.542, p=0.001). Мултиваријантна вишеструка регресија је коришћена за процену утицаја параметара метаболичког синдрома, који су се издвојили као појединачни статистички значајни независни фактори ризика за појаву стеатозе (глукоза, триглицериди, HDL, холестерол и BMI). Цео модел, са свим предикторима је био високо статистички значајан χ^2 (df=5, N=30)=10,051, p<0,001, што показује да модел разликује испитанике који су развили стеатозу од оних који нису. Модел у целини објашњава 67.7% варијансе степена стеатозе (кориговано $r^2=0.609$). Статистички значајан допринос моделу дали су HDL (Beta=0.323, p=0.049) и BMI (Beta=0.481, p=0.002)

Аутори који су упоређивали дејства различитих хемиотерапија радили су кроз више рандомизираних студија и трајала. Већина показује да велику ефикасност у лечењу метастаза колоректалног карцинома има у првој линији bevacizumab у комбинацији са неким од цитостатика. [161] Giantonio са сарадницима такође показује бенефит bevacizumaba у комбинацији са неким од цитостатика; наводи да болесници имају дуже преживљавање код терапије FOLFOX IV плус bevacizumab, у односу на сам FOLFOX IV. У закључку сматра да bevacuzimab у комбинацији са охалаплатином представља већ корисни учинак за болеснике са метастазама колоректалног карцинома од самог FOLFOX IV. Овакав закључак додат са постојећим искуством brvacuzimaba у раку дебелог црева сугерише да у клиничком исходу не треба бити ограничен на један терапијски протокол. Штавише, добитак у преживљавању је показао додавање bevacuzimaba FOLFOX IV-у као комбинација у иницијалном лечењу метастаза колоректалног карцинома. [161] Исти закључак дају и други аутори, bevacizumab у првој линији са FU/LV код болесника са мета КРК обезбеђује статистички значајау стопу одговора преживљавања без напредовања болести, и укупног преживљавања. [161, 163] Упоређивали смо у нашој групи болеснике који су примали FOLFOX IV са болесницима који су примали FOLFOX IV плус bevacizumab, дистрибуција пола у групи који су примали FOLFOX IV у односу на групу која је примала FOLFOX IV плус bevacizumab није се статистички значајно разликовала ($\chi^2=1,364$, p=0,243). У односу на старосну структуру групе су биле хомогене (t=0.497, p=0.621). Вршећи поређење параметара оштечења јетре у групи болесника који су примали FOLFOX IV у односу на групу која је примала FOLFOX IV плус bevacizumab утврђено је постојање статистички значајне разлике у следећим параметрима: вредности AF су биле значајно

више код пацијената који су примали FOLFOX IV плус bevacizumab ($Z=2.840$, $p=0.005$), као и вредности LDH ($Z=2.248$, $p=0.025$), док су вредности албумина биле статистички значајно више у групи пацијената који су примили FOLFOX IV ($Z=2.348$, $p=0.019$). Такође је утврђено, упоређујући параметре метаболичког синдрома између наших испитиваних група, да су вредности глукозе ($Z=4.099$, $p<0.001$), вредности триглицерида ($Z=2.582$, $p=0.010$) и вредности BMI ($t=3.105$, $p=0.002$) биле статистички значајне у групи пацијената који су примали FOLFOX IV. Параметри HDL и холестерол се нису показали статистички значајни. Упоређујући параметре између група који су били у ризику за метаболички синдром, сви параметри су били статистички значајни. Значајно већи број болесника из FOLFOX IV групе је имало вредност глукозе $>6,1$ mmol/L ($\chi^2=17,376$, $p<0,001$), вредност триглицерида $>1,7$ ($\chi^2=4,286$, $p=0,038$), вредност HDL $\leq 1,04$ ($\chi^2=4,800$, $p=0,028$) и вредност TA $>130/80$ mmHg ($\chi^2=5,455$, $p=0,020$). Болесници из групе који су примали FOLFOX IV плус bevacizumab, значајно су имали већи број особа са BMI ≥ 25 ($\chi^2=4,593$, $p=0,032$).

8 ЗАКЉУЧАК

1. Код болесника који су примали FOLFOX IV неoadјувантну терапију, патохистолошким испитивањима регистровано је стеатозно оштећење јетре у 63,4% (у 36,7% болесника регистрован је благи степен, у 20,0% умерени степен оштећења јетре, а у 6,7% тежак степен стеатозног оштећења. У овој групи, SOS синдром је регистрован код 6,7% болесника.
2. Дужина администрација FOLFOX IV (број циклуса) неoadјувантне терапије није показала статистички значајну међузависност у односу на патохистолошки степен стеатозног оштећења јетре ($r=0,194$, $p=0,322$).
3. Биохемијски параметри оштећења јетре (AF, AST, ALT, GGT, Dbilirubin, Tbilirubin, LDH, СК, албумин и PT) након администрације FOLFOX IV неoadјувантне терапије као независни фактори нису имали статистичку значајност на степен стеатозе јетре. Статистички је значајна средње јака директна корелација са дужином администрација FOLFOX IV неoadјувантне терапије и Dbilirubinom ($r=0,422$, $p=0,020$).
4. Метаболички синдром је регистрован у 75% пацијената који су примали FOLFOX IV неoadјувантну терапију. Он је био значајно заступљенији у овој групи болесника у односу на контролну групу ($\chi^2=8,076$, $p=0,004$). Вредности глукозе ($Z=4,099$, $p<0,001$), триглицерида ($Z=2,582$, $p=0,010$) и BMI ($t=3,105$, $p=0,002$) биле су статистички значајно више у групи болесника који су примили FOLFOX IV у односу на групу болесника који су примали FOLFOX IV плус bevacizumab. Није утврђено постојање статистичке значајности присуства метаболичког синдрома у односу на патохистолошки степен оштећења и ($\chi^2=4,638$, $p=0,200$).

5. Као независни фактори ризика за настанак стеатозе јетре, код болесника који су примали FOLFOX IV неoadјувантну терапију, издвојили су се следећи параметри метаболичког синдрома: триглицериди (Beta=0,567, $p=0,002$), HDL (Beta=0,416, $p=0,028$) и BMI (Beta=-0,446, $p<0,001$), што је потврђено и мултиваријантном вишеструком регресијом χ^2 (df=3, N=30)=14,636, $p<0,001$.
6. Дужина администрација FOLFOX IV (број циклуса) неoadјувантне терапије показује статистички значајне позитивне корелације са вредностима триглицерида ($r=0,424$, $p=0,020$) и BMI ($r=0,378$, $p=0,035$).
7. Болесници који су примали FOLFOX IV плус bevacizumab на патохистолошком прегледу дијагностиковано је оштећење јетре по типу синусног опструктивног синдрома у 66,6% (46,7% болесника је имало благи степен, а 20,0% умерени степен оштећења јетре). У само 3,3% болесника ове групе је уочена стеатозна јетра на патохистолошком прегледу.
8. Степен патохистолошког оштећења јетре по типу синусног опструктивног синдрома није исказао статистички значајну корелацију са бројем циклуса FOLFOX IV плус bevacizumab неoadјувантне терапије.
9. Биохемијски параметри оштећења јетре након администрација FOLFOX IV плус bevacizumab протокола били су статистички значајно повишени у односу на контролну групу: су AF ($Z=2,566$, $p=0,010$), D-bilirubin ($Z=1,970$, $p=0,037$), LDH ($Z=2,951$, $p=0,003$) и албумини ($t=5,100$, $p<0,001$).
10. Као независни фактори ризика за оштећење јетре у виду синусног опструктивног синдрома издвојили су се Dbilirubina (Beta=0,499, $p=0,005$), Tbilirubin (Beta=0,548, $p=0,002$), пад вредности албумина (Beta=-0,516, $p=0,004$), као и смањење PT (Beta=-0,456, $p=0,011$), потврђено је мултиваријантном вишеструком регресијом, χ^2 (df=4, N=30)= 5,431, $p=0,003$.
11. Као независни фактори ризика за настанак синусног опструкционог синдрома јетре, код болесника који су примали FOLFOX IV плус bevacizumab издвојили су се следећи параметри метаболичког синдрома: Триглицериди (Beta -0.224, $p=0.180$); HDL (Beta -0.548, $p<0.001$) и холестерол (Beta -0.252, $p=0.121$), имали су статистичку значајност χ^2 (df=3, N=30)= 11,953, $p<0,001$.

9 ЛИТЕРАТУРА

1. Tsoulfas G., Pramateftakis MG. Management of Rectal Cancer and Liver Metastatic Disease: Which Comes First?. International Journal of Surgical Oncology. Volume(2012).
2. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije: Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje raka kolona i rektuma, Milašinović G. (ur). Izdavač: Agencija za akreditaciju zdravstvenih ustanova Srbije. 2013.
3. Stojanović M. Optimalno vreme za hirurško lečenje metastaza kolorektalnog karcinoma u jetri. U: Karcinom rektuma, Krivokapić Z (ur.). Zavod za udžbenike, Beograd 2012; 409-423.
4. Jeremić M. Hirurgija jetre. U: Specijalna hirurgija 1, dijagnostika i terapija Jeremić M (ur.). Niš. Univerzitet u Nišu, Medicinski fakultet. 2001; 14/1-14/5
5. O'Reilly DA.: Colorectal liver metastases:current and future perspectives. Future Oncol. 2006;2:525–31.
6. Sarpel U., Bonavia A., Grucela A., Roayaie S., Schwartz M., Labow D.: Does Anatomic Versus Nonanatomic Resection Affect Recurrence and Survival in Patients Undergoing Surgery for Colorectal Liver Metastasis? Ann Surg Oncol 2009; 16:379–384.
7. Simmonds PC., Primrose JN., Colquitt JL., Garden OJ., Poston GJ., Rees M.: Surgical resection of hepatic metastases from colorectal cancer: a systematic review of published studies. Br J Cancer 2006 (94): 982–999.
8. Martin R., Paty P., Fong Y., Grace A., Cohen A., DeMatteo R., Jarnagin W, Blumgart L.: Simultaneous Liver and Colorectal Resections Are Safe for Synchronous Colorectal Liver Metastasis. J Am Coll Surg 2003;197:233–242.
9. Wagner JS., Adson MA., van Heerden JA., et al.: The natural history of hepatic metastases from colorectal cancer: a comparison with resective treatment. Ann Surg 1984;199:502–508.
10. Tournigand C., Andre T., Achille E., et al: FOLFIRI followed by FOLFOX IV6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer:A randomized GERCOR study. J Clin Oncol 2004;22:229-237.

11. Jaeck D., Bachellier P., Weber JC., Mourad M., Walf P., Boudjema K.: Surgical treatment of synchronous hepatic metastases of colorectal cancers. Simultaneous or delayed resection? *Ann Chir* 1996;50(7):507–12.
12. 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.
13. Adam R.: Colorectal cancer with synchronous liver metastases. *British Journal of Surgery* 2007;94:129.
14. Morris EJA., Forman D., Thomas JD., Quirke P., Taylor EF., Fairley L., Cottier B, Poston G.: Surgical management and outcomes of colorectal cancer liver metastases. *British Journal of Surgery* 2010;97:1110–1118.
15. Sheen AJ., Poston GJ., Sherlock DJ.: Cryotherapeutic ablation of liver tumours. *Br J Surg* 2002;89:1396–1401.
16. Korpan NN.: Hepatic cryosurgery for liver metastases. Long-term follow-up. *Ann Surg* 1997;225:193–201.
17. Mulier S., Ni Y., Jamart J., et al.: Local recurrence after hepatic radiofrequency coagulation: multivariate meta-analysis and review of contributing factors. *Ann Surg* 2005;242:158–171.
18. Berber E., Pelley R., Siperstein AE.: Predictors of survival after radiofrequency thermal ablation of colorectal cancer metastases to the liver: a prospective study. *J Clin Oncol* 2005;23:1358–1364.
19. Garden OJ., Rees M., Poston GJ., Mirza D., Saunders M., Ledermann J., Primrose JN, Parks RW.: Guidelines for resection of colorectal cancer liver metastases. *Gut* 2006;55(Suppl III).
20. NHS Executive. Guidance on cancer services—Improving outcomes in colorectal cancer, London., NHS Executive, 1997.
21. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of colorectal cancer—a national clinical guideline. Edinburgh: Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2003.

22. Dimick JB., Cowan JAJ., Knol JA. et al.: Hepatic resection in the United States: indications, outcomes, and hospital procedural volumes from a nationally representative data base. *Arch Surg* 2003;138:185–91.
23. 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.
24. Vlajinac H., Šipetić–Grujičić S, Janković S, et al.: Burden of cancer in Serbia. *CMJ* 2006;47:134– 171.
25. 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
26. 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.
27. 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.
28. Leen E., Angerson WJ., Wotherspoon H., Moule B., Cook TG., McArdle CS.: Detection of colorectal liver metastases: comparison of laparotomy, CT., US., and Doppler perfusion index and evaluation of postoperative follow-up results. *Radiology* 1995;195(1):113–116.
29. Bipat S., van Leeuwen MS., Comans EF., et al.: Colorectal liver metastases: CT., MR imaging, and PET for diagnosis—meta-analysis. *Radiology* 2005;237:123–31.
30. Ward J., Chen F., Guthrie JA. et al.: Hepatic lesion detection after superparamagnetic iron oxide enhancement: comparison of five T2-weighted sequences at 1.0 T by using alternative-free response receiver operating characteristic analysis. *Radiology* 2000;214(1):159–166.
31. Desch C., Benson A., Somerfield M., Flynn P., Krause C., Loprinzi C., Minsky B., Pfister D., Virgo K., Petrelli N.: Colorectal Cancer Surveillance: 2005 Update of an American Society of Clinical Oncology Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2005;23:8512-8519.

32. Kronawitter U., Kemeny NE., Heelan R. et al.: Evaluation of chest computed tomography in the staging of patients with potentially resectable liver metastases from colorectal carcinoma. *Cancer* 1999;86:229–35.
33. Jeffery GM., Hickey BE., Hider P.: Follow-up strategies for patients treated for non-metastatic colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2002;(1):CD002200.
34. McCall JL., Black RB., Rich CA., et al.: The value of serum carcinoembryonic antigen in predicting recurrent disease following curativeresection of colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1994;37:875–81.
35. Elias D., Ouellet JF., de Baere T., Lasser P., Roche A.: Preoperative selective portal vein embolization before hepatectomy for liver metastases: long-term results and impact on survival. *Surgery* 2002;131:294–9.
36. Kulig J., Popiela T., Kłęk S., Milanowski W., Kołodziejczyk P., Szybiński P., Richter P.: Intraoperative ultrasonography in detecting and assessment of colorectal liver metastases. *Scandinavian Journal of Surgery* 2007;96:51–55.
37. Conlon R., Jacobs M., Dasgupta D., Lodge JP.: The value of intraoperative ultrasound during hepatic resection with improved preoperative magnetic resonance imaging. *Eur J Ultrasound* 2003;16:211–216.
38. Reddy SK., Barbas AS., Clary BM.: Synchronous Colorectal Liver Metastases: Is It Time to Reconsider Traditional Paradigms of management? *Ann Surg Oncol* 2009;16:2395–2410.
39. Charnsangavej C., Clary B., Fong Y., et al.: Selection of patients for resection of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol* 2006;13:1261–8.
40. Pawlik TM., Schulick RD., Choti MA.: Expanding criteria for resectability of colorectal liver metastases. *Oncologist* 2008;13:51–64.
41. Weber SM., Jarnagin WR., DeMatteo RP, et al.: Survival after resection of multiple hepatic colorectal metastases. *Ann Surg Oncol* 2000;7:643–650.
42. Kokudo N., Imamura H., Sugawara Y., et al.: Surgery for multiple hepatic colorectal metastases. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2004;11:84–91.
43. Reddy SK., Barbas AS., Turley RS., Gamblin TC., Geller DA., Marsh JW., Tsung A., Clary BM., Lagoo-Deenadayan S.: Major liver resection in elderly patients: a multi-institutional analysis. *Am Coll Surg* 2011 May; 212(5):787–95.

44. Nordlinger B., Guiguet M., Vaillant JC. et al.: Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. *Cancer* 1996;77:1254–62.
45. Fong Y., Fortner J., Sun RL. et al.: Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer. analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg* 1999;230: 309–21.
46. Lee WS., Kim MJ., Yun SH., Chun HK., Lee WY., Kim SJ., Choi SH., Heo JS., Joh JW., Kim J.: Risk factor stratification after simultaneous liver and colorectal resection for synchronous colorectal metastasis. *Langenbecks Arch Surg* 2008;393:13–19.
47. Zakaria S., Donohue JH., Que FG. et al.: Hepatic resection for colorectal metastases: Value for risk scoring systems? *Ann Surg* 2007; 246(2):183–91.
48. Kokudo N. et al.: Anatomical major resection versus nonanatomical limited resection for liver metastases from colorectal carcinoma. *Am J Surg* 2001;181(2):153–159.
49. Lalmahomed ZS., Ayez N., van der Pool AE., Verheij J, IJzermans JN., Verhoef C.: Anatomical versus nonanatomical resection of colorectal liver metastases: is there a difference in surgical and oncological outcome? *World J Surg.* 2011;35(3):656-61.
50. Adam R.: Colorectal cancer with synchronous liver metastases. *British Journal of Surgery* 2007; 94:129–131
51. Pawlik TM., Scoggins CR., Zorzi D., et al.: Effect of surgical margin status on survival and site of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases. *Ann Surg.* 2005;241(5) 715–22,
52. Kokudo N., et al.: Genetic and Histological Assessment of Surgical Margins in Resected Liver Metastases From Colorectal Carcinoma: Minimum Surgical Margins for Successful Resection. *Arch Surg* 2002;137(7):833-840.
53. Scheele J, Stangl R., Altendorf-Hofmann A, Gall FP.: Indicators of prognosis after hepatic resection for colorectal secondaries. *Surgery* 1991;110:13–29
54. Scheele J., Stangl R., Altendorf-Hofmann A.: Hepatic metastases from colorectal carcinoma: impact of surgical resection on the natural history. *Br J Surg* 1990;77:1241–1246.
55. Scheele J., Stangl R., Altendorf-Hofmann A., Paul M.: Resection of colorectal liver metastases. *World J Surg* 1995;19:59–71.

56. Jaeck D., Bachellier P., Weber JC., Boudjema K., Mustun A., Pâris F., Schaal JC., Wolf P.: Surgical strategy in the treatment of synchronous hepatic metastases of colorectal cancers. Analysis of a series of 59 operated on patients. *Chirurgie* 1999 Jun;124(3):258–63.
57. Benoist S., Nordlinger B.: The Role of Preoperative Chemotherapy in Patients with Resectable Colorectal Liver Metastases. *Ann Surg Oncol* 2009; 16:2385–2390.
58. Chua T. et al.: Systematic Review of Randomized and Nonrandomized Trials of the Clinical Response and Outcomes of Neoadjuvant Systemic Chemotherapy for Resectable Colorectal Liver Metastases. *Ann Surg Oncol* 2010;17:492–501.
59. Nordlinger B. et al.: Perioperative chemotherapy with FOLFOX IV4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371(9617):1007–1016.
60. Tournigand C., André T., Achille E., Lledo G., Flesh M., Mery-Mignard D., Quinaux E., Couteau C., Buyse M., Ganem G., Landi B., Colin P., Louvet C., de Gramont A.: FOLFIRI Followed by FOLFOX IV6 or the Reverse Sequence in Advanced Colorectal Cancer: A Randomized GERCOR Study *J Clin Oncol* 2004 Jan 15;22(2):229-37.
61. Allen PJ., Kemeny N., Jarnagin W., DeMatteo R., Blumgart L., Fong Y.: Importance of response to neoadjuvant chemotherapy in patients undergoing resection of synchronous colorectal liver metastases. *J Gastrointest Surg* 2003;7:109–15.
62. Adam R., Pasca G., Castaing D., Azoulay D., Delvart V., Paule B et al.: Tumor progression while on chemotherapy:a contraindication to liver resection for multiple colorectal metastases? *Ann Surg* 2004;240: 1052–1061;
63. Chua HK., Sondenaa K., Tsiotos GG., Larson DR., Wolff BG., Nagorney DM.: Concurrent vs. staged colectomy and hepatectomy for primary colorectal cancer with synchronous hepatic metastases. *Dis Colon Rectum* 2004 Aug;47(8):1310–6.
64. Lyass S., Zamir G., Matot I., Goitein D., Eid A., Jurim O.: Combined colon and hepatic resection for synchronous colorectal liver metastases.*J Surg Oncol* 2001 Sep;78(1):17–21.
65. Fujita S., Akasu T., Moriya Y.: Resection of Synchronous Liver Metastases from Colorectal Cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2000;30 1;7–11.

66. Vassiliou I., Arkadopoulos N., Theodosopoulos N., Fragulidis G., Athanasios M., Kondi-Paphiti A. et al.: Surgical approaches of resectable synchronous colorectal liver metastases: Timing considerations. *World J Gastroenterol* 2007 March 7;13(9):1431-1434.
67. Bolton JS., Fuhrman GM.: Survival after resection of multiple bilobar hepatic metastases from colorectal carcinoma. *Ann Surg* 2000;231:743–751.
68. Lambert LA., Colacchio TA., Barth RJ.: Interval hepatic resection of colorectal metastases improves patient selection. *Curr Surg* 2000;57:504.
69. Thelen A., et al.: Simultaneous versus staged liver resection of synchronous liver metastases from colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2007;22:1269–1276.
70. Weber JC., Bachellier P., OussoulDzoglou E., Jaeck D.: Simultaneous resection of colorectal primary tumour and synchronous liver metastases. *Br J Surg* 2003; 90:956–62.
71. Lyass S., Zamir G., Matot I., Goitein D., Eid A., Jurim O.: Combined colon and hepatic resection for synchronous colorectal liver metastases. *J Surg Oncol* 2001; 78:17–21.
72. De Santibanes E., Lassalle FB., McCormack L., Pekolj J., Quintana GO., Vaccaro C. et al.: Simultaneous colorectal and hepatic resections for colorectal cancer: postoperative and long-term outcomes. *J Am Coll Surg* 2002; 195:196–202.
73. Stojanović M., Stanojević G., Radojković M., Zlatić A., Jeremić Lj., Branković B., Jovanović M., Kostov M., Zdravković M., Milić D.: Bezbednost simultanih resekcija kolona i jetre u hirurškom lečenju karcinoma kolorektuma i sinhronih metastaza u jetri. *Vojnosanit. Pregl.* 2008; 65 (2):135-8.
74. Mentha G., Majno PE., Andres A., Rubbia-Brandt L., Morel P., Roth AD.: Neoadjuvant chemotherapy and resection of advanced synchronous liver metastases before treatment of the colorectal primary. *Br J Surg* 2006; 93:872–8.
75. Brouquet A. et al.: Surgical Strategies for Synchronous Colorectal Liver Metastases in 156 Consecutive Patients: Classic, Combined or Reverse Strategy? *J Am Coll Surg* 2010; 210:934–941.
76. Bockhorn M., Frilling A., Frühauf N., Neuhaus J., Molmenti E., Trarbach T., Malagó M., Lang H., Broelsch C.: Survival of Patients with Synchronous and Metachronous Colorectal Liver Metastases— is there a Difference? *Gastrointest Surg* 2008; 12:1399–1405.
77. Minagawa M., Yamamoto J., Miwa S., et al.: Selection criteria for simultaneous resection in patients with synchronous liver metastasis. *Arch Surg* 2006;141:1006–12.

78. Capussotti L., Vigano L., Ferrero A., Tesoriere R., Riberio D.: Timing of Resection of Liver Metastases Synchronous to Colorectal Tumor: Proposal of Prognosis-Based Decisional Model. *Annals of Surgical Oncology*. 2007, Volume 14, Number 3, Pages 1143-1150.
79. Ruo L., Gougoutas C., Paty PB, et al.: Elective bowel resection for incurable stage IV colorectal cancer: prognostic variables for asymptomatic patients. *J Am Coll Surg*. 2003;196:722–8.
80. Michel P., Roque I., Di Fiore F. et al.: Colorectal cancer with nonresectable synchronous metastases: should the primary tumor be resected? *Gastroenterol Clin Biol* 2004; 28:434–7.
81. Tebutt NC., Norman AR., Cunningham D., et al.: Intestinal complications after chemotherapy for patients with unresected primary colorectal cancer and synchronous metastases. *Gut* 2003; 52:568–73.
82. Benoist S., Pautrat K., Mitry E., et al.: Treatment strategy for patients with colorectal cancer and synchronous irresectable liver metastases. *Br J Surg* 2005; 92:1155–60.
83. Jones OM., Rees M., John TG., et al.: Biopsy of potentially operable hepatic colorectal metastases is not useless but dangerous. *BMJ* 2004;329:1045–6.
84. Jones OM., Rees M., John TG., et al.: Biopsy of resectable colorectal liver metastases causes tumour dissemination and adversely affects survival after liver resection. *Br J Surg* 2005; 92:1165–8.
85. Stojanovic S., Popov I., Radosevic-Jelic L., Micev M., Borojević N., Nikolic V., Krivokapic Z., Kecmanovic D., Gavrilovic D., Kezic I.: Preoperative radiotherapy with capecitabine and mitomycin C in locally advanced rectal carcinoma. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. 2011; 68(3):787–793.
86. Ekberg M., Tranberg KG., Andersson R., et al.: Determinants of survival in liver resection for colorectal secondaries. *Br J Surg* 1986; 73:727-31.
87. Birkmeyer JD., Stukel TA., Siewers AE., et al.: Surgeon volume and operative mortality in the United States. *N Engl J Med* 2003; 349:2117–2127.
88. Dimick JB., Wainess RM., Cowan JA., Upchurch GR. Jr., Knol JA., Colletti LM.: National trends in the use and outcomes of hepatic resection. *JACS* 2004; 199(1):31-8.
89. Belghiti J., Hiramatsu K., Benoist S., Massault P., Sauvanet A., Farges O.: Seven hundred fortyseven hepatectomies in the 1990s: an update to evaluate the actual risk of liver resection. *JACS* 2000; 191(1):38-46.

90. Jarnagin WR., Gonen M., Fong Y. et al.: Improvement in perioperative outcome after hepatic resection: analysis of 1,803 consecutive cases over the past decade.[see comment]. *Ann Surg* 2002; 236(4):397-406.
91. Poon RT., Fan ST., Lo CM, et al.: Improving perioperative outcome expands the role of hepatectomy in management of benign and malignant hepatobiliary diseases: analysis of 1222 consecutive patients from a prospective database. *Ann Surg* 2004; 240(4):698-708
92. Gustavsson B., Carlsson G., Machover D., Petrelli N., Roth A., Schmoll HJ., Tveit KM., Gibson F.: A Review of the Evolution of Systemic Chemotherapy in the Management of Colorectal Cancer *Clinical Colorectal Cancer* 2015, Vol. 14, No. 1, 1-10.
93. DeVita VT. Jr, Chu E.: A history of cancer chemotherapy. *Cancer Res* 2008; 68:8643-53.
94. Heidelberger C., Chaudhuri NK., Danneberg P., et al.: Fluorinated pyrimidines, a new class of tumour-inhibitory compounds. *Nature* 1957; 179:663-6.
95. Ullman B., Lee M., Martin DW Jr., Santi DV.: Cytotoxicity of 5-fluoro-2'-deoxyuridine: requirement for reduced folate cofactors and antagonism by methotrexate. *Proc Natl Acad Sci USA* 1978; 75:980-3.
96. Zorzi D., Laurent A., Pawlik TM., Lauwers GY., Vauthey J.-N., Abdalla EK.: Chemotherapy-associated hepatotoxicity and surger for colorectal liver metastases. *British Journal of Surgery* 2007; 94:274-286
97. Abdalla EK., Vauthey JN., Ellis LM., Ellis V., Pollock R., Broglio KR, et al.: Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 2004; 239:818–825.
98. Choti MA., Sitzmann JV., Tiburi MF., Sumetchotimetha W., Rangsri R., Schulick RD et al.: Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases. *Ann Surg* 2002; 235: 759–766.
99. Fernandez FG., Drebin JA., Linehan DC., Dehdashti F., Siegel BA, Strasberg SM.: Five-year survival after resection of hepatic metastases from colorectal cancer in patients screened by positron emission tomography with F-18 fluorodeoxyglucose (FDG-PET). *Ann Surg* 2004; 240:438–447.
100. Pawlik TM., Scoggins CR., Zorzi D., Abdalla EK., Andres A., Eng C., et al.: Effect of surgical margin status on survival and site of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases. *Ann Surg* 2005; 241:715–722.

101. Adam R., Delvart V., Pascal G., et al: Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: A model to predict long-term survival. *Ann Surg* 2004; 240:644-657.
102. Adam R., Pascal G., Castaing D., et al: Tumor progression while on chemotherapy: A contraindication to liver resection for multiple colorectal etastases? *Ann Surg* 2004; 240:1052-1061.
103. Parikh AA., Gentner B., Wu TT., et al: Perioperative complications in patients undergoing major liver esection with or without neoadjuvant chemotherapy. *J Gastrointest Surg* 2004; 7:1082-1088.
104. Allen PJ., Kemeny N., Jarnagin W., et al: Importance of response to neoadjuvant chemotherapy in patients undergoing resection of synchronous colorectal liver metastases. *J Gastrointest Surg* 2003; 7:109-117.
105. Saltz LB., Cox JV., Blanke C., Rosen LS., Fehrenbacher L., Moore MJ. et al.: Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343: 905–914.
106. De Gramont A., Figer A., Seymour M., Homerin M., Hmissi A., Cassidy J. et al.: Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2938–2947.
107. Douillard JY., Cunningham D., Roth AD., Navarro M., James RD., Karasek P. et al.: Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2000; 355: 1041–1047.
108. Tournigand C., Andre T., Achille E., Lledo G., Flesh M., Mery-Mignard D. et al.: FOLFIRI followed by FOLFOX IV6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 2004; 22:229–237.
109. Diaz Rubio E., Tabernero J., Van Cutsem E., Cervantes A., Andre T., Humblet Y. et al.: Cetuximab in combination with oxaliplatin/5-fluorouracil (5-FU)/folinic acid (FA) (FOLFOX IV-4) in the first-line treatment of patients with epidermal growth factor receptor (EGFR)-expressing metastatic colorectal cancer: an international phase II study. *ASCO Annual Meeting Proceedings. J Clin Oncol* 2005;23(Suppl): 254s (Abstract 3535).
110. Hoff PM., Eng C., Adinin RB., Wolff RA., Lin E., Kopetz S. et al.: Preliminary results from a phase II study of FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for metastatic colorectal cancer (mCRC). *ASCO Annual Meeting Proceedings* 2006; 24(18S):165.

111. Adam R., Delvart V., Pascal G., Valeanu A., Castaing D., Azoulay D. et al.: Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. *Ann Surg* 2004; 240: 644–657.
112. Adam R., Pascal G., Castaing D., Azoulay D., Delvart V., Paule B. et al.: Tumor progression while on chemotherapy: a contraindication to liver resection for multiple colorectal metastases? *Ann Surg* 2004; 240: 1052–1061.
113. Abdalla EK., Barnett CC., Doherty D., Curley SA., Vauthey JN.: Extended hepatectomy in patients with hepatobiliary malignancies with and without preoperative portal vein embolization. *Arch Surg* 2002; 137: 675–680.
114. Jaeck D., Oussoultzoglou E., Rosso E., Greget M., Weber JC., Bachellier P.: A two-stage hepatectomy procedure combined with portal vein embolization to achieve curative resection for initially unresectable multiple and bilobar colorectal liver metastases. *Ann Surg* 2004; 240:1037–1049.
115. Parikh AA., Gentner B., Wu TT., Curley SA., Ellis LM., Vauthey JN.: Perioperative complications in patients undergoing major liver resection with or without neoadjuvant chemotherapy. *J Gastrointest Surg* 2003; 7:1082–1088.
116. Ullman B., Lee M., Martin DW Jr., Santi DV.: Cytotoxicity of 5-fluoro-2'-deoxyuridine: requirement for reduced folate cofactors and antagonism by methotrexate. *Proc Natl Acad Sci USA* 1978; 75:980-3
117. Vauthey JN., Pawlik TM., Ribero D., Wu TT., Zorzi D., Hoff PM. et al.: Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol* 2006;24:2065–2072.
118. Vauthey JN., Pawlik TM., Ribero D., et al: Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol* 2000; 24:2065-2072.
119. Dowman JK., Tomlinson JW., Newsome PN. : Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *QJM*. 2010 Feb; 103(2): 71–83.
120. Barker CC., Anderson RA., Sauve RS., Butzner JD.: GI complications in pediatric patients post-BMT. *Bone Marrow Transplant* 2005; 36: 51–58.
121. El-Sayed MH., El-Haddad A., Fahmy OA., Salama II., Mahmoud HK.: Liver disease is a major cause of mortality following allogeneic bone-marrow transplantation. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16:1347–1354.
122. Reiss U., Cowan M., McMillan A., Horn B.: Hepatic venoocclusive disease in blood and bone marrow transplantation in children and young adults: incidence, risk factors, and outcome in a cohort of 241 patients. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002; 24: 746–750.

123. Rubbia-Brandt L., Audard V., Sartoretti P, Roth AD., Brezault C., Le Charpentier M. et al.: Severe hepatic sinusoidal obstruction associated with oxaliplatin-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2004; 15:460–466.
124. Hemly A.: Review article: updates in the pathogenesis and therapy of hepatic sinusoidal obstruction syndrome. *AP&T*. 2006; 23:11-25
125. Rubbia-Brandt L., Lauwers GY., Huamin H. et al.: Sinusoidal obstruction syndrome and nodular regenerative hyperplasia are frequent oxaliplatin-associated liver lesions and partially prevented by bevacizumab in patients with hepatic colorectal metastasis. *Histopathology*. 2010; 56(4):430–9.
126. Siegel R., DeSantis C., Jemal A.: Colorectal cancer statistics, 2014. *Cancer Journal for Clinicians* 2014; 64(2):104-117.
127. Manfredi S., Lapage C., Hatem C., Coatmeur O., Faivre J., Bouvier AM.: Epidemiology and Management of Liver Metastases From Colorectal Cancer. *ANN Surg* 2006 Aug; 244(2):254-259.
128. Murono K., Kitayama J., Tsuno NH., Nozawa H., Kawai K., Sunami E., Akahane H., Watanabe T.: Hepatic steatosis is associated with lower incidence of liver metastasis from colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2013;28:1065-1072.
129. Shen Z., Ye Y., Bin L., Yin M., Yang X., Jiang K., Wang S.: Metabolic syndrome is an important factor for the evolution of prognosis of colorectal cancer: survival, recurrence, and liver metastasis. *Am J Surg* 2010;200(1):59-63.
130. Colangelo LA., Gapstur SM., Gann PH., et al.: Colorectal cancer mortality and factors related to the insulin resistance syndrome. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002;11:385-391
131. Marrero JA., Fontana RJ., Fu S. et al.: Alcohol, tobacco and obesity are synergistic risk factors for hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2005;42:218-224.
132. Klinger M., Eipeldauer S., Hacker S., et al.: Bevacizumab protects against sinusoidal obstruction syndrome and does not increase response rate in neoadjuvant XELOX/FOLFOX IV therapy of colorectal cancer liver metastasis. *EJSO* 2009; 35(5):515-520.
133. Pertrelli F., Borgonovo K., Cabiddu M., et al.: FOLFIRI-Bevacizumab As First-line Chemotherapy in 3500 Patients With Advanced Colorectal Cancer: A Pooled Analysis of 29 Published Trials. *Clinical Colorectal Cancer* 2013; 112(3):145-151.

134. Li J., Gupta M., Jin D., Xsin Y., Visich J., Allison DE.: Characterization of the long-term pharmacokinetics of bevacizumab following last dose in patients with resected stage II and III carcinoma of the colon. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 2013; 71(3):575-580.
135. Ratti F., Cipirani F., Catena M., Paganelli M., Aldrighetti L.: Liver failure in patients treated with chemotherapy for colorectal liver metastasis: Role of chronic disease scores in patients undergoing major liver surgery. A case-matched analysis. *EJSO* 2014; 40:1550-1556.
136. Volk AM., Fritzmann J., Reissfelder C., Weber G., Weitz J., Rahbari NN.: Impact of Bevacizumab on parenchymal damage and functional recovery of the liver in patients with colorectal liver metastases. *BMC Cancer* 2016; 16:84.
137. Nishigori N., Matsumoto M., Koyama F., Hayakawa M., Hatakeyama, Ko S., Fujimura Y., Nakajima Y.: von Willebrand Factor-Rich Platelet Trombi in Liver Cause Sinusoidal Obstruction Syndrome following Oxaliplatin-Based Chemotherapy. *PLoS One* 2015; 10:11.
138. DeLeve LD, Shulman HM, McDonald GB. Toxic injury to hepatic sinusoids: sinusoidal obstruction syndrome (veno-occlusive disease). *Semin Liver Dis.* 2002;22(1):27–42.
139. Aloia T., Sebagh M., Plasse et al.: Liver histology and surgical outcomes after perioperative chemotherapy with fluorouracil plus oxaliplatin in colorectal cancer liver metastasis. *JCO* 2006; 24(31):4983-4990.
140. Nguyen-Khac E., Lobry C., Chatelain D., Fuks D., Joly JP., Brevet M., Tramier B., Mouly C., Hautefeuille, Chauffert B., Regimbeau JM.: A Reappraisal of Chemotherapy-Induced Liver Injury in Colorectal Liver Metastases before the Era of Antiangiogenic. *International Journal of Hepatology.* 2013; 3013:314868.
141. Bhayani NH., Hyder O., Frederick W., et al.: Effect of metabolic syndrome on perioperative outcomes after liver surgery. A national Surgical Quality Improvement program (NSQIP) analysis. *Sur* 2012; 152(2):218-226.
142. King PD., Perry MC.: Hepatotoxicity of Chemotherapy.: *The Onc* 2001;6:2162-176
143. Ellis LM, Curley SA, Grothey A: Surgical Resection After Downsizing of Colorectal Liver Metastasis in the Era of Bevacizumab. *JCO* 2005; 23(22):4853-4855.
144. Ribero D., Wang H., Donadon M., et al.: Bevacizumab improves pathological response and protects against hepatic injury in patients treated with oxaliplatin-based chemotherapy for colorectal liver metastases. *Cancer* 2007; 110(12):2761-2767

145. Grothey A., Hedrick EE., Mass RD., et al.: Responce-Independet Survival Benefit in Metastatic Colorectal Cancer: A Comparative Analysis of N9741 and AVF2107. JCO 2016; 34 (16).
146. Karoui M., Penna C., Amin-Hashem et al.: Influence of postoperativ chemotherapy on the risk of major hepatectomy for colorectal liver metastasis. Annals of Surgery 2006; 243(1):1-7.
147. Zorzi D., Chun YC., Madoff DC. et al.: Chemotherapy With Bebacizumab Does Not Affect Liver Regeneration After Portal Vein Embolization in the Treatment of Colorectal Liver Metastasis. Annals of Surgical Oncology 2008; 15(10):2765-2772.
148. Leonard GD., Brenner B., Kemeny NE.: Neoajuvant chemotherapy before liver resection for patients with unresectabile liver metastasis from colorectal carcinoma. JCO 2005; 23(9):2038-2048.
149. Julie C., Lutz MP., Aust D. et al.: Pathological analysis of hepatic injury after oxaplatin-based neoadjuvant chemotherapy of colorectal cancer liver metastasis: results of teh EORTC Intergroup phase III study 40983. JCO 2007; 25(A241).
150. Fong Y.: Surgical therapy of hepatic colorectal metastasis. Cancer Jurnal for Clinicians 1999; 29(4):231-255.
151. Bipat S., van Leeuwen S., Comans EF.I, et al.: Colorectal Liver Metastasis: CT, MR imaging, and PET for Diagnosis-Meta-analysis. RSNA 2005; 237(1).
152. Fakih MG.: 5-Fluorouracil Leucovorin i Oxaliplatin (FOLFOX IV) in the Treatment of Metastatic Colon Cancer with Severe Liver Dysfunction. Oncology 2004; 67:222-224.
153. Aloysius MM., Zaitoun AM., Beckingham IJ. et al.: The pathological response to neoadjuvant chemotherapy with FOLFOX IV-4 for colorectal liver metastases: a comparative study. Virchow Archiv 2007; 451(5):943-948.
154. Chiu HM., Lin JT., Shun CT. et all.: Association of metabolic syndrom whith proximal and synchronous colorectal neoplasm. Clin Gastroenterol Hepatol 2007; 5:221-229.
155. Maor Y., Malnic S.: Liver Injury by Anticancer Chemotherapy and Radition Therapy. International Jurnal of Hepatology 2013.
156. Fernandez FG., Ritter J., Goodwin JW et al.: Effect of steatohepatitis associated with irinotecan or oxaliplatin pretreatment on resectability of hepatic colorectal metastases. J Am Coll Surg 2005; 200:845-853.

157. Pawlik TM., Olin K., Hleisner AL. et al.: Preoperativ Chemotherapy for Colorectal Liver Metastases: Impact on Hepatic Hystology and Postoperative Outcome. *J Gastrointest Surg* 2007; 11:860-868.
158. Behrns KE., Tsiotos GG., DeSouza NF, Krishna MK., Ludwig J., Nagorney DM.: Hepatic steatosis as a potential risk factor for major hepatic resection. *J Gastrointest Surg* 1998; 2:292–298.
159. Belghiti J., Hiramatsu K., Benoist S., Massault P., Sauvanet A., Farges O.: Seven hundred forty-seven hepatectomies in the 1990s:an update to evaluate the actual risk of liver resection. *J Am Coll Surg* 2000; 191:38–46.
160. Kooby DA., Fong Y., Suriawinata A., Gonen M., Allen PJ., Klimstra DS., DeMatteo RP., D’Angelica M., Blumgart LH., Jarnagin WR.: Impact of steatosis on perioperative outcome following hepatic resection. *J Gastrointest Surg* 2003; 7:1034–1044.
161. Hochster HS., Hart LL., Ramanathan RK. et al.: Safety and Efficacy of Oxaliplatin and Fluoropyrimidine Regimens With or Without Bevacizumab As First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: Results of the TREE Study. *JCO* 2008; 26(21):3524-3529.
162. Giantonio BJ., Catalano PJ., Meropol NJ. et al.: Bevacizumab in Combination With Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin (FOLFOX IV4) for Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer: Results From the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *JCO* 2007; 25(12):1539-1544.
163. Kabbinnavar FF., Hambleton J., Mass RD., et al: Combined Analysis of Efficacy: The Addition of Bevacizumab to Fluorouracil/leucovorin Improves Survivel for Patients With Metastatic Colorectal Cancer 2005. *JCO*; 23(16):3706-3712.

10 ПРИЛОГ

Индекс скраћеница

mKPK-метастазе колоректалног карцинома

PФА-радиофреквентна аблација

DALY-Disability-Adjusted Life Year

YLD-Years of Life Lost

FAP-породична аденоматозна полипоза

HH KK-наследни неполипозни колоректални канцер

DCC-delited in colon cancer

APC -adenomatous polyposis coli

ДНК-дезоксирибонуклеинска киселина

MSCT-мултислајзна компјутеризована томографија

FDG PET-CT-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography

MR-магнетна резонанца

ASCO -American society of clinical oncology

CEA-карцином ембрионални антиген

ILUS-intraluminal ultrasound

MEGX-тест функције јетре (monoethylglycinexylidide)

PVE-portal vein embolization

FOLFOX IV- FOL-Folna киселина, F-Fulorouracil, OX- Oxalaplata

FOLFIRI-FOL-Folna киселина, F-Fulorouracil, IRI-Irinotekan

5-FU- 5-флуороурацил

MSI-микросателитска нестабилност (Microsatellite instability)

RR-response rate (стопа одговора)

PFS- Progression-free survival (преживљавање без прогресије болести)

OS-overall survive (укупно преживљавање)

GIT-гастроинетстинални тракт

CALI skor -Chemotherapy Associated Liver Injury

NAFLD-non-alcoholic liver disase (не алхолом изазвана стеатоза)

FFA- free fet acid (слободне масне киселине)

VLDL- Very-low-density lipoprotein (липопротеин беома ниске гуестне)

АроВ-аполипо протеин В

TNF-tumor necrosis factor

SOS-синдром синусне опеструкције

MMP-9- матрикс металопротеиназа 9

ALP-алкална фосфатаза

AST-аспарат аминотрансфераза

ALT-аланин аминитрансфераза

γGT (GGT)-гама глутамилтрансфераза

LDH-лактат дехидрогеназа

Dbilirubin-директни билирубин

PT-протромбинско време

BMI-body mass index

БИОГРАФИЈА АУТОРА

Мр. сци. др Вања Пецић рођена је 1973. године у Крушевцу. Основну школу завршила у Дубљу и Попини, а средњу, Гимназију "Вук Караџић", у Трстенику, одличним успехом. Медицински факултет у Нишу уписала је школске 1992/93. године, дипломира 1998/99. са просечном оценом 9.00.

Волонтерску специјализацију из опште хирургије уписала је школске 2000. године, на Медицинском факултету у Нишу и специјалистички испит полаже 2005. године, одличном оценом. Магистарску тезу **"Улога хепатитис С вируса у етиопатогенези хепатоцелуларног карцинома"** одбранила је 2012. године.

Од 2005. године ради на Клиници за општу хирургију, Клиничког центра у Нишу, на Одељењу колоректалне хирургије. У периоду од 2005. до 2015. била је учесник бројних домаћих и међународних симпозијума. Аутор је и коаутор више стручних и научних радова.

У оквиру стучног усавршавања из онколошке хирургије провела је месец дана у Институту "Paoli-Calmettes" у Марсеју 2005. године. Завршила је базични курс из лапароскопије на Медицинском факултету, Универзитета у Београду, 2006. године и курс ендолуминалног ултразвука у Бечу 2012. године. Члан је Српског лекарског друштва и Европског удружења колопроктолога (*ESCP*) од 2011. године.

На основу одлуке Наставно-научног већа, Медицинског факултета у Нишу, и сагласности Универзитета од 26.06.2012. године (бр. 04-817/11), одобрена јој је тема за израду докторске дисертације под насловом "Степен оштећења јетре код неoadјувантне терапије метастатског колоректалног карцинома", под менторством проф. др Мирослава Стојановића, редовног професора Медицинског факултета, Универзитета у Нишу.

Говори и пише енглески језик.

Мајка је девојчице Мирјане.

ИЗЈАВА О АУТОРСТВУ

Изјављујем да је докторска дисертација, под насловом

СТЕПЕН ОШТЕЋЕЊА ЈЕТРЕ КОД НЕОАДЈУВАНТНЕ ТЕРАПИЈЕ МЕТАСТАТСКОГ КОЛОРЕКТАЛНОГ КАРЦИНОМА

која је одбрањена на Медицинском факултету Универзитета у Нишу:

- резултат сопственог истраживачког рада;
- да ову дисертацију, ни у целини, нити у деловима, нисам пријављивао/ла на другим факултетима, нити универзитетима;
- да нисам повредио/ла ауторска права, нити злоупотребио/ла интелектуалну својину других лица.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци, који су у вези са ауторством и добијањем академског звања доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада, и то у каталогу Библиотеке, Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Нишу, као и у публикацијама Универзитета у Нишу.

У Нишу, _____

Потпис аутора дисертације:

(Име, средње слово и презиме)

ИЗЈАВА О КОРИШЋЕЊУ

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Никола Тесла“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу унесе моју докторску дисертацију, под насловом:

СТЕПЕН ОШТЕЋЕЊА ЈЕТРЕ КОД НЕОАДЈУВАНТНЕ ТЕРАПИЈЕ МЕТАСТАТСКОГ КОЛОРЕКТАЛНОГ КАРЦИНОМА

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

Моју докторску дисертацију, унету у Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу, могу користити сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons), за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство (CC BY)
2. Ауторство – некомерцијално (CC BY-NC)
- 3. Ауторство – некомерцијално – без прераде (CC BY-NC-ND)**
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима (CC BY-NC-SA)
5. Ауторство – без прераде (CC BY-ND)
6. Ауторство – делити под истим условима (CC BY-SA)

У Нишу, _____

Потпис аутора дисертације:

(Име, средње слово и презиме)