



**UNIVERZITET U NIŠU
MEDICINSKI FAKULTET**



Ass. dr Bobana D. Milojković Vlačić

**Komparativna analiza rezultata lečenja karcinoma
rektuma metodama totalne mezorektalne ekscizije i
transsekcije mezorektuma**

doktorska disertacija

Mentor: Prof. dr Goran Stanojević

NIŠ, 2016.

Komisija za ocenu i odbranu doktorske disertacije :

Prof. dr Miroslav Stojanović, predsednik

Prof. dr Goran Stanojević, mentor i član

Prof. dr Zoran Krivokapić, član sa Medicinskog fakulteta u Beogradu

Podaci o doktorskoj disertaciji

Mentor: Prof. dr Goran Stanojević

Naslov: Komparativna analiza rezultata lečenja karcinoma rektuma metodama totalne mezorektalne ekscizije i transekcije mezorektuma

Rezime:

Kolorektalni karcinom (CRC) predstavlja značajan medicinski problem širom sveta, uprkos velikom napretku u lečenju i lokoreginalnoj kontroli bolesti.

Rezultati operativnog lečenja karcinoma rektuma procenjuju se kroz učestalost komplikacija i preživljavanje operisanih bolesnika. Odluka o vrsti hirurške intervencije i tipu mezorektalne ekscizije, tj totalna mezorektalna ekscizija - TME ili transekcija mezorektuma - PME, zavisi od više faktora, pre svega, od lokalizacije tumora i stadijuma bolesti. Postavlja se pitanje da li kod bolesnika sa karcinomom srednje trećine rektuma postoje uslovi za PME, jer postoji distanca od 3 cm ispod tumora, dovoljna za preveniranje zaostajanja malignih depozita u distalnom mezorektumu.

Ciljevi istraživanja bili su da se utvrdi i uporedi broj pacijenata u ispitivanim grupama (TME/PME) kod kojih je došlo do pojave dehiscencije i stenozе anastomoze, lokalnog recidiva i povrede nerava. Analizom varijanse utvrditi faktore rizika za nastanak dehiscencije i lokalnog recidiva; odrediti broj nespecifičnih komplikacija u ispitivanim grupama; utvrditi i uporediti broj pacijenata u ispitivanim grupama sa lokalizacijom karcinoma u srednoj trećini rektuma kod kojih je došlo do pojave specifičnih i nespecifičnih komplikacija; odrediti preživljavanje bolesnika u ispitivanim grupama.

Istraživanje je obavljeno na Klinici za Opštu hirurgiju - KC Niš, kao prospektivna klinička studija kojom je obuhvaćeno 84 bolesnika sa karcinomom rektuma, operisanih metodama TME (n-51) i PME (n-33), u periodu od juna 2013. do decembra 2014. godine.

Rezultati su pokazali statistički značajnu razliku u tipu primenjene metode mezorektalne ekscizije u odnosu na lokalizaciju karcinoma rektuma.

Utvrđeno je da se dehiscencije češće javljaju kod pacijenata kod kojih je rađena TME u odnosu na pacijente sa PME. Rezultati disertacije pokazuju da nije bilo statistički značajne razlike u pojavi recidiva u ispitivanim grupama. Takođe je utvrđeno je da ne postoji značajna razlika u pojavi stenozе u ispitivanim grupama.

Analiza podataka pokazala je statistički značajno češću pojavu povrede nerava kod bolesnika u TME grupi u odnosu na PME grupu.

Iako je procentualno više bolesnika u grupi PME imalo nespecifičnu komplikaciju, u odnosu na TME grupu, ova razlika nije statistički značajna. Utvrđeno je da nema značajne razlike u mortalitetu u odnosu na tip mezorektalne ekscizije. Utvrđeno je da je lokalizacija statistički značajan nezavisni faktor rizika za nastanak dehiscencija, kao i tip mezorektalne ekscizije. Stadijum tumora je statistički značajan nezavisni faktor rizika za nastanak recidiva.

Analiza rezultata lečenja pacijenata sa karcinomom rektuma u srednjoj trećini, pokazala je da se dehiscencije češće javlja u grupi TME, u odnosu na PME grupu, a pojava recidiva kod operisanih bolesnika sa karcinomom u srednjoj trećini rektuma nije zavisila od tipa mezorektalne ekscizije, već samo od stadijuma tumora. Pojava nespecifičnih komplikacija je bila ujednačena u ispitivanim grupama. Analizom podataka nije registrovana značajna razlika u preživljavanju između pacijenata kod kojih se radi TME i PME tokom perioda praćenja. Iz svega gore navedenog, može se zaključiti da je u odabranim slučajevima, uz poštovanje svih onkoloških principa radikalnosti, moguće primeniti transekciju mezorektuma kod karcinoma lokalizovanih u srednjoj trećini rektuma.

Naučna oblast:

Medicina, Hirurgija

Naučna disciplina:

Kolorektalna hirurgija

Ključne reči:

Karcinom rektuma, totalna mezorektalna ekscizija, transekcija mezorektuma

UDK:

616.351-006.6-089.87(043.3)

CERIF
klasifikacija:

B 600

Tip
licence
Kreativne
zajednice:

CC BY-NC-ND

Data on Doctoral Dissertation

Doctoral
Supervisor:

Prof. dr Goran Stanojevic

Title:

Comparative analysis of results of rectal cancer treatment with total mesorectal excision and transection of mesorectum

Abstract:

Colorectal cancer (CRC) remains a significant medical problem world wide, despite 'advances in medicine and locoregional control of the disease. The success of surgical treatment of rectal cancer is measured by the rate of complication and survival of patients. The decision on the most suitable type of surgical procedure and mesorectal excision - total mesorectal excision (TME) or partial mesorectal excision (PME) - is influenced by a number of factors, among which the localisation and disease stage are most important. There is a question whether PME is appropriate for patients suffering from cancer located in the middle third of the rectum, where the additional 3 cm distance between the anocutaneous line and the tumour is sufficient for preventing malignant deposits within the distal mesorectum.

The aims of this study were to determine and compare the number of patients in each experimental group (TME/PME) affected by anastomotic leakage and stenosis, local recurrence and nerve damage. To establish the risk factor for leakage and local recurrence using the analysis of variance; to determine the number of nonspecific complication in the experimental groups; to determine the survival rate of patients in the experimental groups.

The research was conducted at the General Surgery Clinic of the Clinical Centre of Nis. The clinical prospective study encompassed 84 patients suffering from colorectal cancer who were operated on using the TME (55 patients) and PME (33 patients) methods in the period from June 2013 to December 2014.

Obtained results pointed to a statistically significant difference was found in the chosen type of mesorectal excision with respect to the localisation of the rectal cancer. It was established that leakage was more common in patients that underwent TME. The results of the doctoral thesis show that there was no significant difference in the incidence of recurrence between the experimental groups. It was also observed that there was no significant difference between the groups with respect to stenosis. The analysis of results showed a statistically significantly greater incidence of nerve damage in patients in the TME group. A greater percentage of patients in the PME group exhibited nonspecific complications, but the difference between the two groups was not statistically significant. There was no significant difference in morality with respect to mesorectal excision. The results showed that localisation was a statistically significant independent risk factor for the appearance leakage and type of mesorectal excision. The stage of the tumour was a statistically significant risk factor for recurrence.

The analysis of outcomes in patients with cancer in the middle third of the rectum showed that leakage was more common in the TME group, compared to the PME group. However, local recurrence was not found to be affected by the type of mesorectal excision, but instead was solely influenced by the stage of the tumour. Incidence of nonspecific complications was shown to be equal between the two experimental groups. The analysis of results revealed no significant difference in the rate of survival between the two groups during the monitoring period. Based on the information outlined above, it can be concluded that partial mesorectal excision can be used in select cases of cancers localised to the middle third of the rectum with the full application of oncological principles of radicalism.

Scientific Field: Medicine, Surgery
Scientific Discipline: Colorectal surgery

Key Words: Rectal cancer, total mesorectal excision, transection of mesorectum

UDC: 616.351-006.6-089.87(043.3)

CERIF Classification: B 600

Creative Commons License Type: CC BY-NC-ND

Za izradu ove doktorske disertacije iskrenu zahvalnost dugujem:

Prof. dr Zoranu Krivokapiću, najvećem uzoru u hirurgiji i nauci, koji nesebično prenosi na mene svoje znanje i mudrost, čije su poverenje, pomoć i razumevanje potpuni i bezrezervni i zbog čega se svakodnevno preispitujem i težim napredovati, ne bih li postala ponos svom učitelju i prijatelju.

Prof. dr Goranu Stanojeviću, mentoru ove disertacije, za uloženi trud, korisne sugestije, stručnu i prijateljsku pomoć u svakom trenutku realizacije ovog rada, nesebično uloživši ogromno znanje i energiju.

Prof. dr Miroslavu Stojanoviću, na uspešnoj saradnji, korisnim naučnim i stručnim savetima, energiji i volji da se realizuje ova disertacija.

Mr. dr Draganu Mihajloviću na korisnim sugestijama, inovativnim idejama, velikoj podršci i pomoći tokom izrade disertacije.

Zoranu Vlačiću na statističkoj obradi podataka i neizmernoj podršci i pomoći.

Službi za poslediplomsku nastavu na izuzetnoj saradnji.

Roditeljima zahvaljujem na ljubavi, bezrezervnoj podršci i iskrenoj veri u moj uspeh.

Porodici

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1. Kolorektalni karcinom.....	2
1.1.1. Epidemiološke karakteristike kolorektalnog karcinoma	2
1.1.2. Faktori rizika za nastanak kolorektalnog karcinoma.....	3
1.1.3. Dijagnostika i prevencija kolorektalnog karcinoma.....	6
1.1.4. Vrste kolorektalnog karcinoma	11
1.1.5. Hirurška anatomija rektuma.....	13
1.1.6. Patohistološke karakteristike kolorektalnog karcinoma.....	17
1.1.7. Molekularna genetika sporadične kolorektalne karcinogeneze	19
1.1.8. Staging sistemi kolorektalnog karcinoma.....	20
1.2. Totalna mezorektalna ekscizija.....	23
1.3. Transsekcija mezorektuma.....	29
1.4. Komplikacije hirurškog lečenja karcinoma rektuma.....	31
1.4.1. Dehiscencija kolorektalne anastomoze.....	32
1.4.2. Stenoza anastomoze.....	35
1.4.3. Lokalni recidiv karcinoma rektuma.....	37
1.5. Radioterapija karcinoma rektuma.....	39
2. HIPOTEZA	42

3. CILJ.....	43
4. METOD RADA I PACIJENTI.....	44
4.1. Statistička obrada podataka.....	46
5. REZULTATI	47
6. DISKUSIJA.....	88
7. ZAKLJUČAK	112
8. LITERATURA	114

1. UVOD

Maligne bolesti predstavljaju veliki zdravstveni problem i sve više doprinose ukupnom opterećenju društva, utiču na sveukupni kvalitet života i imaju veliki ekonomski značaj. Kolorektalni karcinom (CRC) u razvijenom svetu predstavlja veliki zdravstveni problem zbog visoke incidence i mortaliteta. Rastuće bazično znanje o karakteristikama ovog karcinoma (genetika, molekularna biologija, faktori rizika), kao i intenzivan rad na unapređenju prevencije, dijagnostike i hirurške tehnike, doveli su do poboljšanja ukupnog preživljavanja, ali je ono i dalje nezadovoljavajuće, jer samo 50% pacijenata živi pet godina nakon potencijalno kurativne resekcije.

Hirurško lečenje predstavlja najvažniju kariku u lečenju pacijenata sa karcinomom rektuma. Radikalna operacija karcinoma rektuma se može izvesti na tri načina: predjom resekcijom, abdominoperinealnom resekcijom i Hartmanovom procedurom (1).

Uvođenje nove hirurške tehnike preparacije prema embrionalnim slojevima, čiji je tvorac engleski hirurg Bill Heald dovelo je do značajnog pada incidence lokalnih reciva i udaljenih metastaza, smanjenog broja amputacija rektuma sa kreiranjem trajnih kolostoma i posledičnim poboljšanjem kvaliteta života pacijenata i produženja preživljavanja, odnosno povećanja broja izlečenih pacijenata (2).

Vršeci operaciju karcinoma rektuma hirurg ima zadatak da ostvari tri cilja:

1. Radikalno odstranjenje tumora sa pripadajućim limfnim čvorovima
2. Prihvatljiv morbiditet i mortalitet
3. Zadovoljavajući funkcionalni rezultat

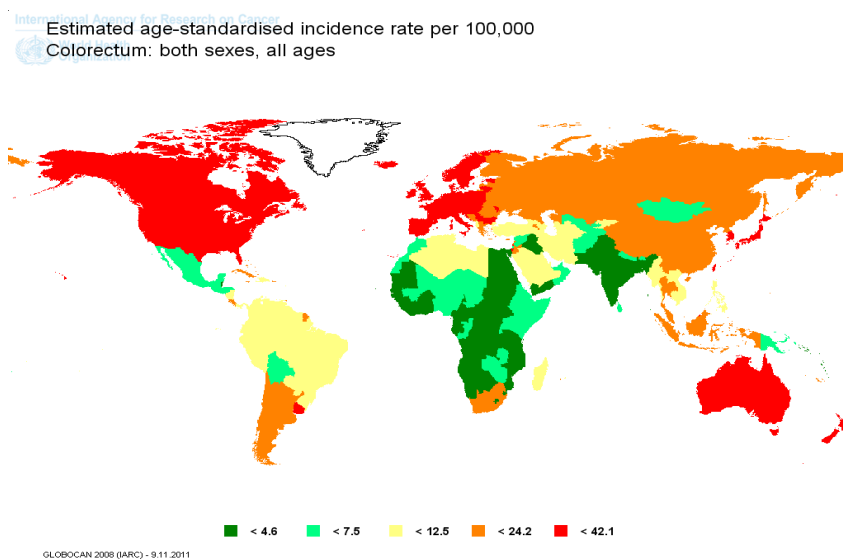
Rezultati operativnog lečenja karcinoma rektuma procenjuju se kroz učestalost komplikacija i preživljavanje operisanih bolesnika.

1.1. Kolorektalni karcinom

1.1.1. Epidemiološke karakteristike kolorektalnog karcinoma

Kolorektalni karcinom (CRC) je značajan globalni zdravstveni problem sa oko milion novodijagnostikovanih slučajeva godišnje. Treći je karcinom po učestalosti kod muškaraca (663 000 slučajeva, 10,0 % od svih neoplazmi) i drugi kod žena (571 000 slučajeva, 9,4% od svih neoplazmi). Predstavlja drugi vodeći uzrok smrti od karcinoma u mnogim zemljama širom sveta (3).

Stopa incidence varira širom sveta, čak i do 10 puta kod oba pola. Najveća standardizovana stopa incidence (na 100.000 stanovnika) za kolorektalni karcinom je u Australiji/Novom Zelandu (muškarci - 45,7; žene - 33) i Zapadnoj Evropi (muškarci – 41,3; žene – 26,3), dok je najniža u Severnoj Africi (muškarci – 7,0; žene – 5,8) i Južnoj i Centralnoj Aziji (muškarci – 3,7; žene – 10,7). Stopa incidencije je kod muškaraca viša u odnosu na žene (1,4:1) (3).



Slika 1. Incidenca kolorektalnog karcinoma

Rizik razvoja CRC raste sa starenjem populacije u razvijenim zemljama dok se porast incidence CRC u nerazvijenim zemljama pripisuje promeni načina života i ishrane koji su sve sličniji navikama u zapadnim zemljama (4). Približno 609 000 smrtnih slučajeva je uzrokovano CRC,

predstavlja 7,1% svih smrtnih slučajeva nastalih usled karcinoma (5).

Posledično CRC se nalazi na četvrtom mestu, po smrtnosti na skali svih neoplastičnih bolesti. Najveći mortalitet kod oba pola beleži se u Centralnoj i Istočnoj Evropi gde standardizovana stopa mortaliteta (na 100 000 stanovnika) iznosi 20,1 za muškarce i 12,2 za žene. Najniži mortalitet je u Srednjoj Africi i iznosi 3,5 i 2,7 za muški, odnosno ženski pol (3).

U poređenju sa ostalim evropskim zemljama, prema podacima Globocan-a, Srbija se nalazi na devetnaestom mestu po incidenci CRC kod muškaraca, gde standardizovana stopa incidencije iznosi 33,5. U ženskoj populaciji Srbija se nalazi na dvadesetom mestu po standardizovanoj stopi incidencije i iznosi 21,6. Prema podacima registra za rak u Centralnoj Srbiji značajno raste trend oboljevanja od karcinoma kolona kod oba pola i karcinoma rektuma kod muškaraca (6).

Incidencija je povećana tri puta u muškoj populaciji i gotovo dva puta u ženskoj.

U našoj zemlji stopa incidence raste sa godinama starosti, kod muškaraca od 70.-74. godine, kod žena posle 75. Primećen je porast broja obolelih od ove neoplazme u Srbiji i u svetu kod osoba koje su mlađe od 40 godina (7).

Godišnje u Republici Srbiji približno oboli od CRC 3800 ljudi, a umre 2300 ljudi.

U Srbiji je CRC drugi vodeći uzrok smrtnosti (posle karcinoma pluća) u muškoj, a treći (posle karcinoma dojke i grlića materice) u ženskoj populaciji (1).

Prema podacima Globocan-a (1), Srbija se nalazi na šestom mestu i kod muškaraca i kod žena po standardizovanoj stopi mortaliteta, muškarci – 21,1; žene 12,9.

1.1.2. Faktori rizika za nastanak kolorektalnog karcinoma

Dokazano je da su mnogi faktori direktno ili indirektno povezani sa nastankom CRC.

Godine, lična istorija prethodnih tumora debelog creva ili adenomatoznih polipa, porodična istorija tumora debelog creva, hronična zapaljenjska oboljenja creva (uključujući ulcerozni kolitis i Kronovu bolest), kao i prisustvo bilo HNPCC ili FAP smatraju se potvrđenim faktorima rizika za nastanak kolorektalnog karcinoma.

Smanjenje incidence i mortaliteta kod pojedinaca sa povećanim rizikom za nastanak karcinoma debelog creva obezbeđuju skrining i nadzorne tehnike (8).

Poznato je da rizik od CRC raste značajno nakon 50. godine starosti i zato se u većini zemljama sprovode skrining programi za osobe starije od 50 godina.

Ishrana, telesna težina, fizička aktivnost, pušenje, konzumiranje alkohola, nesteroidnih antiinflamatornih lekova (NSAIL), hormonska supstituciona terapija u post-menopauzi žena, takođe predstavljaju faktore rizika.

- **Starosno doba**

Rizik za nastanak kolorektalnog karcinoma se povećava sa godinama i veća je verovatnoća da se desi kod osoba starijih od 50 godina.

Kod pacijenata sa prethodnim kolorektalnim karcinomom postoji rizik razvoja rekurentnog ili metahronog tumora i zbog toga je kod tih pacijenata neophodan redovni kolonoskopski nadzor (9).

Studija koja je sprovedena u Francuskoj, pokazala je da je kumulativni rizik od metahronog karcinoma 2%, među onima koji su preživeli u trajanju od 5-godina i 7% kod preživelih 20 godina (10).

Takođe je kroz još 4 studije zabeležen dva do tri puta veći rizik od pojave kolorektalnog karcinoma (Juta, Švedska, Konektikat i Finska) (11,12,13,14) .

- **Porodična istorija raka debelog creva**

Prihvaćeni kriterijumi za visok porodični rizik od CRC creva su: 1) najmanje tri člana porodice pogođena rakom debelog creva ili bar dva člana sa rakom debelog creva i jedan sa karcinomom endometrijuma u najmanje dve generacije, jedan mora biti mlađi od 50 godina pri postavljanju dijagnoze i jedan od rođaka mora da bude prvi stepen srodstva u odnosu na druga dva ili 2) prisustvo HNPCC sindroma ili 3) neproverena rodbina prvog stepena kao znani nosioci gena.

Meta analiza koja je objavljena u 2006. godini i uključuje 59 studija (objavljene od 1958. do 2004.), pokazala je zbirni kolorektalni rizik karcinoma kada je najmanje jedan srodnik prvog stepena oboleo, relativno je 2,24 (95% CI 2,06, 2,43), a porastao je na 3,97 (95% CI 2,60,6.06), kada je bilo najmanje dva rođaka. Pored toga, apsolutni rizik za pojedinca od navršenih 70

godina života bio je 3,4% (95% CI 2,8 do 4,0) sa najmanje jednim zahvaćenim ili 6,9% (95% CI 4,5 do 10,4) sa dva ili više, što je znatno veće od 1,8% rizik za pedesetogodišnjake (15).

- **Inflamatorne bolesti creva i prevalenca kolorektalnog karcinoma**

Inflamatorne bolesti creva (ulcerozni kolitis i Kronova bolest) su grupa idiopatskih (nepoznatog uzroka) zapaljenskih stanja debelog creva.

Ulcerozni kolitis zahvata uglavnom debelo crevo i praćen je zapaljenjem sluzokože. Nasuprot tome, Kronova bolest se razvija u bilo kom delu gastrointestinalnog trakta, ali najčešće zahvata distalni deo tankog creva i delove debelog creva. Značajno je reći da inflamacija kod Kronove bolesti zahvata mnogo dublje slojeve zida creva nego kod ulceroznog kolitisa (16).

Prema meta-analizi 116 studija, prevalenca CRC kod pacijenata sa ulceroznim kolitisom je 3,7%. Pored toga, procena kumulativnog rizika kolorektalnog karcinoma usled trajanja ulceroznog kolitisa ukazuje na to da je 2% na 10 godina, 8% na 20 godina, a 18% na 30 godina (17).

Znatno je jasnija povezanost između ulceroznog kolitisa i tumora debelog creva nego kod Kronove bolesti.

Podaci meta-analize sprovedene u 2007. godini, pokazali su da pacijenti koji boluju od Kronove bolesti imaju 2,4 puta povećani rizik od tumora debelog creva. Posle stratifikacije mesta tumora, utvrđeno je da je rizik od tumora debelog creva porastao za faktor 2,59, ali rizik nastanka tumora rektuma nije bio značajno povezan sa obolelim od Kronove bolesti (18).

- **Povezanost ishrane i pojave kolorektalnog karcinoma**

Da ishrana ima veoma bitnu ulogu u prevenciji i etiologiji tumora debelog creva pokazano je u drugom izveštaju Američkog instituta za istraživanje raka, Svetskog fonda za istraživanje raka (AICR/VCRF), koji je objavljen u novembru 2007 (19,20).

IARC monografija je nedvosmisleno pokazala da konzumiranje alkohola može uticati na pojavu CRC (21).

Takođe i pušenje cigareta se povezuje sa povišenim rizikom od nastanka adenomatoznih polipa debelog creva. Meta-analiza od 42 kontrolne studije koja je uključila 15 354 slučajeva i 100 011

kontrola, izvestila je da je pušenje značajan faktor rizika za formiranje adenomatoznih polipa (22).

1.1.3. Dijagnostika i prevencija kolorektalnog karcinoma

Ukoliko se u razgovoru sa pacijentom na osnovu simptomatologije ili gastroenterološkom obradom postavi sumnja na kolorektalni karcinom, sumnju bi trebalo potvrditi kolonoskopijom i biopsijom lezije. Kolonoskopija je "zlatni standard" dijagnostike CRC-a zato što sem otkrivanja malih promena, polipa, tumora i uzimanja biopsije, postoji mogućnost i uklanjanja polipa i time sprečavanja njihovog razvoja u malignu bolest. CT abdomena ili ehosonografski pregled abdomena, u slučaju da CT nije dostupan, daje preoperativne podatke o proširenosti bolesti. Za karcinom rektuma potpunija procena stadijuma tumora dobija se magnetnom rezonancom male karlice, budući da je puno osetljivija za prikaz mekih tkiva i time lokalnu proširenost bolesti. Kod lezija koje su ograničene na sluznicu i ne probijaju mišićni sloj, nalaz se potvrđuje endorektalnim ehosonografijom.

Tumorski markeri koji nam daju informaciju o aktivnosti bolesti povišeni su u tek oko 30% pacijenata, ali su dobar pokazatelj recidiva bolesti kada njihov rast može prethoditi vidljivoj leziji na nekoj od radioloških pretraga. Rutinski se uzimaju karcinoembriogeni antigen (CEA) i CA 19-9 kako bi nam dali bazične vrednosti za dalje praćenje dinamike bolesti. To su biohemijske analize krvi kojima se dokazuju specifični proteini. Ovaj test nije strogo specifičan za kolorektalni karcinom, jer se povišene vrednosti mogu naći i kod drugih malignih bolesti kao što su karcinom dojke, pluća, želuca, kao i kod bolesnika sa čirom želuca i cirozom jetre. CEA je povišen samo u oko 40% pacijenata sa CRC, s toga se ne savetuje upotreba u skriningu CRC. Njihov značaj je u postoperativnom praćenju obolelih u smislu javljanja recidiva nakon sprovedenog lečenja .

- **Primarna prevencija** predstavlja skup postupaka koji podrazumevaju aktivnost vezanu za informisanje pojedinih populacionih grupa o:
 - simptomatologiji bolesti

- načinu lečenja
- preporukama za pravilnu ishranu u smislu prevencije nastanka bolesti

Primarnim preventivnim merama se pokušava smanjiti uticaj faktora koji izazivaju nastanak CRC. Većina ovih faktora je egzogena i zavisi od socioekonomskog stanja populacije. Ustanovljeno je i naučno dokazano da hrana bogata biljnim vlaknima mnogo brže prolazi kroz gastrointestinalni trakt, što utiče na pravilnu peristaltiku i izaziva svakodnevno redovno pražnjenje, dakle stvara preduslov za pravilan rad celog digestivnog sistema i samim tim smanjuje učestalost na prvom mestu CRC i na taj način direktno utiče na smanjenje morbiditeta (23). Celulozna vlakna iz hrane štite sluznicu creva i preveniraju razvoj raka debelog creva tako što razređuju ili adsorbuju fekalne karcinogene, skraćanjem vremena prolaska fekalnog sadržaja kroz crevo. Unos svežeg povrća i voća je u korelaciji sa smanjenim rizikom od nastanka raka debelog creva, a rizik raste sa unosom masnoća i mesa (24). Višak folata, prevelik unos alkohola i kalorija povećavaju rizik za rak debelog creva. Poređenjem incidence CRC u različitim zemljama uočeno je da promena načina života može smanjiti rizik od CRC za čak 60-80% (25).

- **Hemoprevencija**

Oko 200 različitih sastojaka iz hrane, uključujući fitohemikalije i druge prehrambene komponente kao što su kalcijum, folna kiselina i nesteroidni antiinflamatorni lekovi, poput aspirina, mogu smanjiti karcinogenezu u prekliničkom razvoju modela.

Neke studije pokazuju punu inhibiciju kancerogena, a druge studije pokazuju znatnu inhibiciju nastanka neoplazme iz crevnih polipa. Hemoprevencija u kliničkim ispitivanjima na ljudskim dobrovoljcima pokazala je manji preventivni učinak, ali je samo nekoliko studija u potpunosti sprovedeno do danas (26).

Rezultati kliničkih istraživanja nepobitno ukazuju na zaštitno delovanje nesteroidnih antiinflamatornih lekova u etiopatogenezi CRC, naročito kod bolesnika sa familijarnom adenomatoznom polipozom.

- **Acetilsalicilna kiselina u prevenciji**

U prevenciji nastanka CRC, poželjno je uzimati dugotrajno i redovno acetilsalicilnu kiselinu, ali u višim dozama nego što je to preporučeno u prevenciji kardiovaskularnih bolesti. Sprovedene meta-analize zaključuju da 300 mg ili više aspirina dnevno za oko 5 godina ima efekat, u primarnoj prevenciji CRC (27).

Međutim, mora se voditi računa da dugoročne doze, više od 81 mg dnevno, mogu povećati mogućnost nastanka krvarenja (28).

Ipak, u kliničkoj praksi smernica Službe za prevenciju nastanka oboljenja (U.S. Preventive Task Force – USPSTF) ne preporučuje se uzimanje aspirina (nivo D preporuka). Prema njihovim izveštajima, aspirin može smanjiti incidencu CRC, ali zaključuju da “šteta prevazilazi korist aspirina i nesteroidnih antiinflamatornih lekova u prevenciji karcinoma”, jer postoji izvestan rizik od krvarenja i poremećaj rada bubrega uz visoke doze aspirina (300 mg ili više) (29). Naučne analize od strane Wendea i saradnika su potvrdile da je vitamin D koristan u sprečavanju nastanka raka debelog creva (30,31,32).

- **Imunoterapija u prevenciji**

Imunoterapija (vakcinacija), genska terapija su tek u eksperimentalnim fazama istraživanja. TroVax vakcina je u fazi III istraživanja za ćelije karcinoma kolona.

- **Sekundarna prevencija kolorektalnog karcinoma**

Sekundarnom prevencijom se pokušava otkriti neoplastična promena u vrlo ranom i ograničenom stadijumu, kada je lečenje znatno jednostavnije, a mogućnost izlečenja znatno veća. Sekundarna prevencija podrazumeva edukaciju i organizovanje preventivnih pregleda (endoskopske dijagnostičke i radiološke metode) kod rizične grupe pacijenata i kod pacijenata preko 40/45 godina starosti.

- **Skrining kolorektalnog karcinoma**

Jedini način ranog otkrivanja CRC je aktivno traganje za ovim oboljenjem kod asimptomatskih pacijenata, odnosno organizovanjem skrininga.

Ovo je potvrđeno ne samo kroz studije korisnosti skrininga u smanjenju mortaliteta od CRC, nego i kroz činjenicu da je 2007. god Evropska unija donela „obavezujuću preporuku,, za sve zemlje članice da započnu nacionalne programe skrininga.

Skrining predstavlja primenu individualnog testa koji je u mogućnosti da ukaže i identifikuje prethodno neprepoznato oboljenje u presimptomatskoj fazi bolesti, kako bi omogućio efikasnije rezultate terapije.

Skrining opšte populacije sa jedne strane omogućava prevenciju nastanka bolesti uočavanjem i uklanjanjem prekanceroznih promena i sa druge, rano otkrivanje bolesti u stadijumu kada je izlječenje moguće i izvesno.

Skrining testovi se mogu podeliti na dve kategorije:

U prvu grupu spadaju testovi za ispitivanje stolice, koji za cilj imaju otkrivanje karcinoma u ranoj fazi i druga kategorija u koju spadaju testovi tj, pregledi debelog creva, čiji je cilj otkrivanje prekursorskih lezija (33).

- **Test otkrivanja skrivenog fekalnog krvarenja (fecal occult blood testing) – FOBT**

FOBT je najčešće korišćen test u programima sekundarne prevencije raka debelog creva (34,35). Pri testiranju se koristi jednostavna hemijska reakcija između gvajakove smole impregnirane na filter papiru i skrivene krvi na stolici.

Uzastopnim testiranjem stolice kroz tri dana uz prethodnu posebnu dijetu moguće je postići egzaktnost i u slučaju pozitivnih rezultata tražiti dalju dijagnostičku obradu.

Značajan nedostatak ovog testa je slaba osjetljivost od samo 50% pri otkrivanju CRC. Čak 90-95% FOBT pozitivnih osoba nema karcinom (36). S toga, standardni gFOBT se više ne preporučuje, pa se sugeriše korišćenje senzitivnijih gFOB testova (SENSA, Inc. Brea, Beckman Coulter, CA (37).

- **Fekalni imunohemijski test (FIT)**

FIT predstavlja test novije generacije na prisustvo golim okom nevidljive krvi u stolici, koji koristi antitela specifična za humani hemoglobin, albumin ili neku drugu komponentu krvi.

Specifičan je za ljudsku krv, pa samim tim u značajnom procentu ima manje lažno pozitivnih rezultata u odnosu na gFOBT.

Pomenuti testovi imaju značajno veću senzitivnost za karcinom debelog creva koja prelazi 50% u slučaju korišćenja 1-3 uzorka stolice (38).

Postoje dokazi da se ovakvim pristupom smanjuje mortalitet od CRC u značajnoj meri u opštoj populaciji.

Istraživanja su pokazala da ljudi koji su se jednom testirali u 25-40% ne prihvataju ponovno testiranje, kada je u pitanju pregled stolice.

- **Irigografija**

S obzirom na činjenicu da se ovom metodom otkriva tek 48-53% adenoma nađenih kolonoskopski, ne predstavlja suverenu metodu u otkrivanju CRC.

- **Tumorski markeri**

Mogu se odrediti u samom tumoru, u cirkulišućim ćelijama periferne krvi, limfnih čvorova, koštane srži. Tumorski markeri teoretski bi se mogli koristiti i u identifikaciji drugih tumorskih bolesti u zdravoj populaciji, njihove karakteristike za sada ne zadovoljavaju taj zahtev, više se koriste pri individualnim obradama (CEA i Ca 19-9), tako da se ne preporučuju za program identifikovanja CRC.

CEA predstavlja glikoprotein u serumu, a kod više od 90% adenokarcinoma se ispoljava ovaj antigen.

- **Kolonoskopija**

Bolesti debelog creva i rektuma najbolje se otkrivaju kolonoskopskim pregledom. Ovim pregledom moguće je pregledati završni deo tankog creva kao i celo debelo crevo sve do anusa, a postoji i mogućnost uklanjanja polipa i uzimanje biopsijskih uzoraka za patohistološku analizu.

Indikacije za kolonoskopiju:

- svaka pojava sveže krvi u stolici
- nerazjašnjeni gubitak gvožđa u krvi, naročito kod muškaraca,
- sumnjiv nalaz irigografije

Uz dijagnostičku, kolonoskopija je i važna terapijska metoda.

Kontraindikacije za izvođenje kolonoskopije uključuju:

- sumnju na perforaciju debelog creva
- peritonitis
- toksični i fulminantni kolitis
- akutni divertikulitis, posebno u supurativnoj fazi
- skorašnji srčani infarkt ili plućnu emboliju

Kod primene kolonoskopije postoji opšti rizik od teških komplikacija, uključujući perforacije i krvarenja i iznosi oko 1:1000 dijagnostičkih kolonoskopija (39).

Svaka od metoda ima svoje prednosti i ograničenja, ali je bitno promeniti svest ljudi u smislu redovnih preventivnih pregleda.

1.1.4. Vrste kolorektalnog karcinoma

Genetičke, epidemiološke i eksperimentalne studije nameću zaključak da je za nastanak CRC odgovorna složena interakcija između nasledne sklonosti i spoljnih činilaca.

Ne postoji jedan specifični uzrok nastanka CRC. Faktori koji su povezani s povećanim rizikom od nastanka raka su polipi, karcinom u drugom delu tela, pozitivna porodična anamneza, razne inflamatorne bolesti creva i poremećaji imunološkog sastava.

Razvoj CRC je dugotrajan proces. Osim spoljašnjih faktora koji deluju na ćeliju, ćelija mora biti zahvaćena i naslednim patološkim procesom koji će izazvati nekontrolisani rast (40).

Glavni tipovi CRCsu: 1) adenokarcinom 2) planocelularni karcinom 3) karcinoidni tumori 4) sarkomi i 5) limfomi. Više od 95% kolorektalnih karcinoma su adenokarcinomi koji se formiraju u žlezdanim ćelijama u zidu creva.

Adenokarcinomi se dele u dve vrste na osnovu morfologije ćelija raka: mucinozni (98-99% adenokarcinoma, ćelije se nalaze u sluzi) ili prsten tumori (1-2% adenokarcinoma, sluz je unutar ćelija raka). Adenokarcinomi mogu biti dobro diferentovani, umereno ili slabo diferentovani. Adenokarcinomi mogu kao i sluznica normalnog creva izlučivati mucin. Ova produkcija mucina

može biti povećana i to na račun ekstracelularne produkcije mucina kao i na račun intracelularne produkcije, kada nailazimo na ćelije u obliku prstena, kod kojih velika vakuola mucina dislocira jezgru dajući im tipičan mikroskopski izgled. Mucinozni adenokarcinomi, kod kojih po definiciji preko 50% volumena sačinjava mucin, javljaju se u oko 10% bolesnika s adenokarcinomom debelog creva i najčešće su povezani s lošijom prognozom (41). Ako su tumorske ćelije slabije diferentovane, njihova žlezdana struktura je slabije izražena, a samim tim i maligni je potencijal veći.

Planocelularni karcinomi su tumori koji nastaju od ćelija sličnih ćelijama kože. Javlja se kod pacijenata starosti oko 60 god i češći je kod muškaraca. Simptomi su slični simptomima karcinoma rektuma. Lečenje je hirurško u zavisnosti od karakteristika samog tumora.

Karcinoid je neuobičajena vrsta sporo rastućeg tumora i nazvan je neuroendokrinim tumorom. Ova vrsta tumora raste u hormonski aktivnim tkivima, obično u digestivnom sistemu i vrlo je redak .

Sarkomi su tumori kostiju, mišića, tkiva i većina kolorektalnih sarkoma su lejomiosarkomi (nastaju iz glatko-mišićnih ćelija debelog creva).

Limfom je redak tumor koji čini 1,4% limfoma ljudskog organizma, 10-20% gastrointestinalnih limfoma, odnosno 0,2-0,6% svih malignih tumora debelog creva. Primarni kolorektalni limfomi predstavljaju redak oblik maligne bolesti debelog creva.

Optimalno lečenje podrazumeva resekciju zahvaćenog dela kolona ili rektuma i regionalnih limfovaskularnih struktura uz primenu adjuvantne terapije. Vreme preživljavanja je kratko, te je neophodna pravovremena dijagnoza u ranom stadijumu bolesti, kada postoji velika mogućnost izlečenja (41).

1.1.5. Hirurška anatomija rektuma

Rektum je deo debelog creva smešten između sigmoidnog kolona i analnog kanala, dužine 15 cm. Razlikuje se intraperitonealni deo (gornja i delom srednja trećina rektuma spreda i bočno obavijeni su peritoneumom) i subperitonealni (retroperitonealni) deo, bez seroznog omotača. Proksimalna hirurška granica rektuma je u nivou sakralnog promontorijuma, a distalnu granicu čini mišićni anorektalni prsten.

Iz didaktičkih razloga rektum se deli na:

- distalni (2-8 cm)

- srednji (8-12cm)

- proksimalni (12-15cm)

Zid rektuma je sastavljen od mukoze, submukoze i muscularis propriae. Lamina muscularis propriae se sastoji od unutrašnjeg cirkularnog i spoljašnjeg longitudinalnog sloja, koji se spaja sa vlaknima m. puborectalis u nivou anorektalnog prstena. Lumen rektuma okružen je mukozom.

Karlica je obložena endopelvičnom fascijom koja se sastoji od dve komponente – visceralne (fascia propria ili mezorektalna fascija), koja okružuje rektum i parijetalne (presakralna fascija) koja pokriva sakrum.

Visceralna pelvična fascija (mezorektalna fascija) predstavlja tanki visceralni list koji pokriva zadnju stranu i bočne strane rektuma. Kaudalnu granicu predstavlja unutrašnji analni sfinkter, gde se spaja sa pelvičnom fascijom. Što se gornje granice tiče, nije najjasnija, jer postepeno prelazi u predelu promontorijuma ka sigmoidnom mezokolonu.

Visceralna fascija poput zavese pridržava rektum između leve i desne unutrašnje ilijakalne arterije. Ova fascija pokriva bočne karlične zidove (piriformni, kokcigealni i levator ani mišić), kao i prednju stranu sakruma i kokciksa. Između parijetalne fascije i sakruma se nalaze presakralna arterija i vene, kao i sakralni spinalni nervi (2).

Parijetalna fascija prekriva bočne karlične zidove piriformni, kokcigealni i levator ani mišić, kao i prednju stranu sakruma i kokciksa. Između visceralne i parijetalne fascije se nalaze presakralna arterija i vena, kao i sakralni spinalni nervi. Granice ove fascije su iste kao i kod visceralne fascije.

U nivou četvrtog sakralnog pršljena visceralna i parijetalna fascija se spajaju i formiraju rektosakralnu fasciju (**Waldeyer-ova fascija**).

Mezorektum je deo mezenterijuma koji okružuje rektum i prostire se od nivoa peritonealne refleksije do puborektalne mišićne omče. Sadrži masno tkivo pregrađeno tankim fibrozim septama, krvne i limfne noduse. Okružen je tankom fibroznom opnom—**mezorektalnom fascijom**, koja održava integritet mezorektuma i predstavlja prirodnu barijeru širenju tumora (42).

Kod TME mezorektalna fascija predstavlja resekcionu marginu i važna je anatomska odrednica za dijagnostičku evaluaciju lokalne propagacije tumora.

Proksimalni deo rektuma prekriven je tankim visceralnim peritoneumom anteriorno i lateralno. Uz prednji zid distalnog dela rektuma postoji zadebljanje mezorektalne fascije nastalo embrionalnim srastanjem dva sloja fascije koje se naziva **Denonvillier-ova fascija** i ona prekriva prednju površinu mezorektuma.

Arterijska vaskularizacija anorektalnog područja potiče iz tri rektalne arterije:



Slika 2. A. Mesenterica inferior

A. Haemorrhoidalis superior je završna grana AMI, koja se račva na levu i desnu granu.

A. Haemorrhoidalis media je parna grana a. iliace internae, vaskularizuje srednju trećinu rektuma.

A. Haemorrhoidalis inferior je parna grana pudendalne arterije. Ona vaskularizuje donju trećinu rektuma , unutrašnji i spoljašnji sfinkter i analni kanal.

A. Sacralis media samo delimično vaskularizuje rektum.

Gornja i srednja trećina rektuma dreniraju se preko v. haemorrhoidalis superior, koja se prazni u portalnu cirkulaciju preko v. mesentericae inferior.

Donja trećina rektuma drenira se preko vv. haemorrhoidales mediae et inferiores, koje se prazne preko v.iliacae internae i pudendalne vene u sistem vene cave inferior.

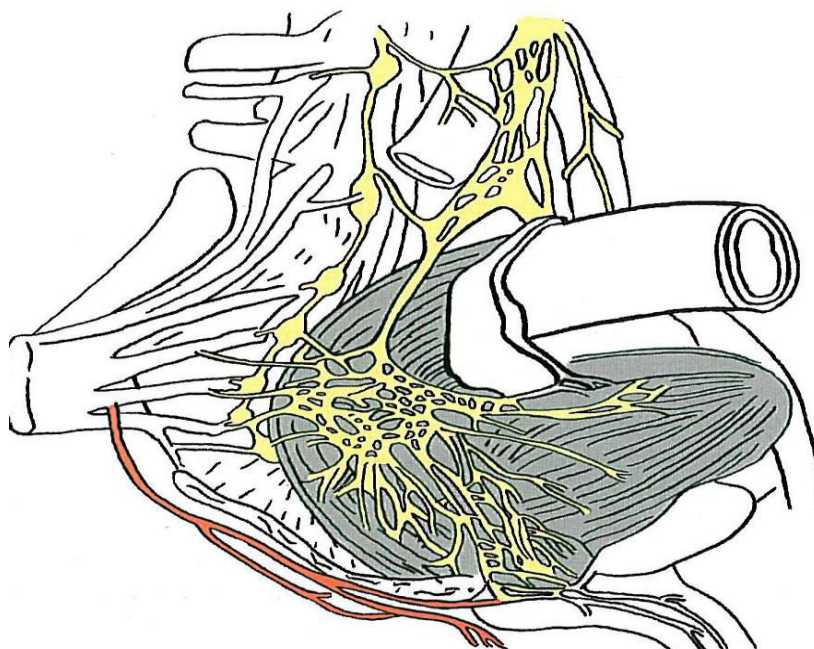
Limfa iz gornjeg i srednjeg dela rektuma ide u limfne noduse duž AMI. Donja trećina rektuma se drenira dvostruko a) preko limfnih sudova koji prate a. haemorrhoidales superior ka nodusima

AMI, b) duž a. haemorrhoidales mediae et inferior ka nodusima a. iliace communis i abdominalne aorte.

Nervni spletovi rektuma, o kojima se mora voditi računa tokom operacije, predstavljeni su hipogastričnim nervima, sakralnim splanhničnim nervima i autonomnim nervnim pelvičnim pleksusom.

Hipogastrični nervi nastaju iz preaortičnog pleksusa simpatikusa, a ulaze u predeo karlice u nivou promontorijuma sakruma oko 1 cm lateralno od sredine i oko 2 cm medijalno od uretera. Leže iza peritoneuma i direktno ispred visceralne fascije, spuštajući se na dole i lateralno sledeći uretere i unutrašnje ilijačne arterije duž pelvičnog zida.

Sakralni splanhnični nervi (nn. erigentes) od kojih kod muškaraca zavisi erekcija, polaze iz otvora na sakrumu u nivou 3. i 4. sakralnog nerva. Pružaju se laterokaudalno duž zida karlice preko piriformnog mišića, prekriveni parijetalniom fascijom, a nakon puta od 3 cm ulaze u prostor između prednjeg i zednjeg zida visceralne fascije. Nadalje se pružaju ka genitourinarnim organima.



Slika 3. Autonomni nervni sistem male karlice:

- Crveno-pudendalni nerv - žuto-vegetativni nervi

Autonomni pelvični pleksus nastaje spajanjem hipogastričnih i splahnhičnih nerava na bočnim karličnim zidovima. Iz ovog pleksusa odlaze nervne grančice ka genitourinarnim organima i rektumu. Odmah iznad se nalaze srednja rektalna arterija i vena i ovaj kompleks krvnih sudova i nerava formira tzv. lateralni ligament.

1.1.6. Patohistološke karakteristike kolorektalnog karcinoma

Najveći broj karcinoma lokalizovan je u rektumu i sigmoidnom kolonu (75%), zatim u cekumu i ascendentnom kolonu (16%) (43).

Većina karcinoma su adenokarcinomi koji nastaju iz prethodnih adenoma, a proces transformacije adenoma u karcinom poznat je kao „adenom–displazija-karcinom sekvenca“.



Slika 4. Visoko maligna karcinomska sekvenca

Mali procenat kolorektalnih karcinoma nastaje de novo (44). Specifični slučajevi karcinoma nastaju kod osoba sa inflamatornim bolestima creva i oni imaju različitu genetsku osnovu. U oko 90% slučajeva neoplazma kolona i rektuma odgovara adenokarcinomu. Pokazuje različite stepene diferentovanosti (gradus I, II, III).

Uglavnom dominiraju srednje i dobro diferentovani tumori. Koloidni karcinom predstavlja posebnu varijantu adenokarcinoma sa ekstracelularnim mucinom. Po definiciji, mucinozni adenokarcinomi moraju imati najmanje 50% mucinozne komponente (45).

Kod dobro i srednje diferentovanih tumora mucin je intracelularno smešten, za razliku od slabo diferentovanih mucinoznih karcinoma gde se nalazi ekstracelularno, u intersticijumu oko pojedinačnih tumorskih ćelija. Mucinozna diferencijacija može biti prisutna kod sporadičnih CRC koji nastaju na terenu viloznih adenoma, kao i u karcinomima u sklopu Lynch sindroma (45). U sklopu mucinoznih karcinoma mogu biti prisutne ćelije sa pečatnim prstenom (engl. "Signet ring" ćelije) (46). Signet ring cell karcinom se uglavnom javlja u sporadičnoj formi u sigmoidnom kolonu i rektumu kao infiltrišući, agresivni tumor i predstavlja retku histološku formu CRC.

CRC u sklopu Lynch sindroma može biti signet ring cell karcinom, ali u ovom slučaju ima bolju prognozu (47).

Drugi histološki tipovi CRC su skvamocelularni, adenoskvamozni, medularni, neuroendokrini tumori, koji su znatno ređi u odnosu na adenokarcinome. Intraepitelijalni limfociti označeni kao tumor-infiltrirajući limfociti (TILs) inicijalno su povezani sa nediferentovanim ili medularnim tipovima CRC. Obzirom da se TILs mogu izbrojati na histološkom preparatu, razmatrani su kao biomarker za sve tipove kolorektalnog karcinoma. Prisutni TILs su povezani sa kolorektalnim karcinomom sa MSIH fenotipom i u pojedinim studijama su korelisali sa boljom prognozom bolesnika (48). Utvrđen je granični broj limfocita (cut-off) izbrojanih na Hematoxilin&Eozin prepratima. Nalaz najmanje 5 limfocita/10 polja velikog uveličanja razmatra se kao granična (cut-off) vrednost (47).

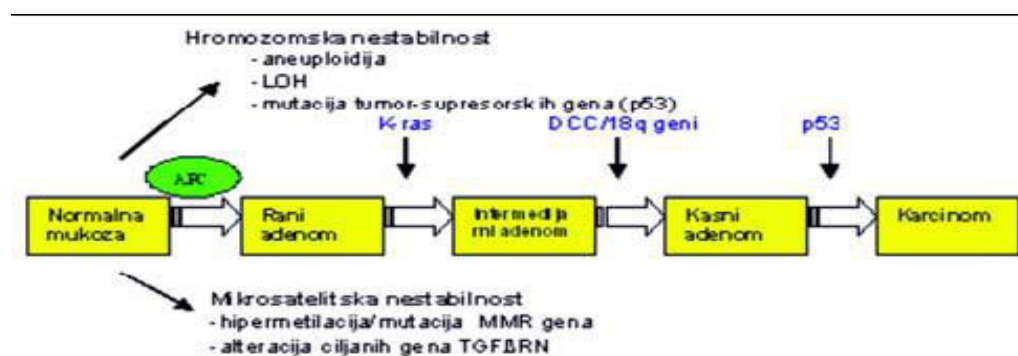
1.1.7. Molekularna genetika sporadične kolorektalne karcinogeneze

Kao i u mnogim drugim vrstama tumora, kolorektalna karcinogeneza proističe iz mutacija uglavnom onkogenih i tumor supresor gena i u odnosu na nasledne i familijarne kolorektalne karcinome (genetske mutacije), sporadični CRC su rezultat akumulacije više somatskih mutacija i mogu imati dva različita profila genoma, koji su poznati kao: 1) neoplazija hromozomske nestabilnosti (CIN) i 2) neoplazije mikrosatelitske nestabilnosti (MIN) (49).

Većina sporadičnih kolorektalnih karcinoma (85-90%) nastaje zbog mutacija u APC (Adenomatoza polipoza koli) genima i karakterišu se hromozomskom nestabilnošću. Ovi tumori su uglavnom u vezi sa hiperploidijom, gubicima alela, čestom mutacijom tumor supresornih gena (APC, p53) i uglavnom se nalaze u levom delu debelog creva.

Mutacije u APC-genu (gubitak heterozigotnosti na hromozomu 5q: 5qLOH) se javljaju rano u kolorektalnoj karcinogenezi i one su obično praćene mutacijom u K-ras genu, a kasnije u p53

genu (17pLOH). Pored toga, u uznapredovalim adenomima pronađene su mutacije u tri dodatna gena (DCC, SMAD4, SMAD2) na hromozomu 18q (18qLOH). Preostalih 10-15% sporadičnih kolorektalnih tumora se odlikuju mikrosatelitskom nestabilnošću (MIN) i uglavnom se nalaze u proksimalnim delovima debelog creva. Oni su euploidni tumori bez alelnih gubitaka, prisutnih retkih mutacija supresor gena (p53, APC) i češćih mutacija BRAF i PI3KCA onkogena i nekih drugih gena (TGF- β , Bax, TCF4, Caspaza5, HIF1) (50).



Genetska šema kolorektalne karcinogeneze

1.1.8. Staging sistemi kolorektalnog karcinoma

Dijagnozu kolorektalnog karcinoma možemo postaviti preoperativno, multiplim endoskopskim biopsijama. Nakon hirurškog odstranjivanja karcinoma i histološkog pregleda čitavog preparata sa limfnim nodusima, određuju se stepen maligniteta i stadijum bolesti (staging).

Za procenu stadijuma bolesti određuju se sledeći parametri: dubina invazije, zahvaćenost limfnih nodusa, neurovaskularna invazija i udaljene metastaze.

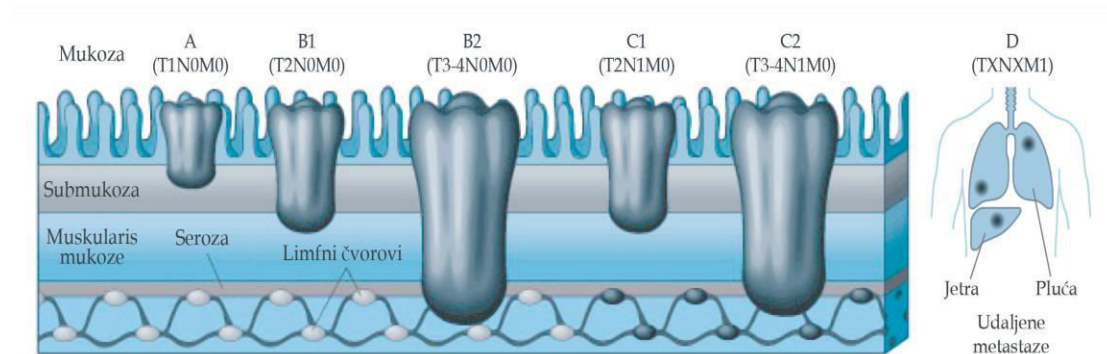
Za određivanje stadijuma primenjuju se Dukes, Astler-Coller i TNM klasifikacija Svetske zdravstvene organizacije.

U Dukes A grupu spadaju tumori koji infiltrišu sluznicu i submukozu do mišićnog omotača, ali bez metastaza u regionalnim limfnim nodusima (RLN).

U Dukes B grupi, tumori infiltrišu zid creva u potpunosti, eventualno i perikolično masno tkivo, ali bez metastaza u RLN. Petogodišnje preživljanje u ovom stadijumu se procenjuje na 70%.

U Dukes C grupu spadaju tumori sa metastazama u RLN (C1), odnosno u udaljenim organima (C2 ili D). Petogodišnje preživljavanje u ovoj grupi je manje od 30%.

Astler Coller staging sistem je u korelaciji sa Dukes klasifikacijom. Najčešće korišćeni staging sistem za kolorektalni karcinom je predložen od strane American Joint Committee on Cancer (AJCC), poznat je kao TNM klasifikacioni sistem (51,52,53).



Slika 5. Stadijumi kolorektalnog karcinoma

T oznaka opisuje stepen infiltracije zida creva od strane primarnog tumora.

Zid kolona i rektuma sastoji se od mukoze, tankog mišćinog omotača (lamina muscularis mucosae), submukoze (fibrozno tkivo), tankog mišćinog sloja (muscularis propria) koji ima ulogu u crevnoj peristaltici, tankog sloja subseroznog i seroznog omotača koji pokriva najveći deo kolona, ali ne i rektum.

Tis: Predstavlja karcinom u najranijem stadijumu (in situ) i nalazi se u mukozi.

T1: Karcinom je infiltrisao unutrašnji mišićni omotač i proširio se do submukoznog sloja.

T2: Karcinom se proširio na spoljašnji mišićni omotač (muscularis propria).

T3: Karcinom je porastao do seroznog omotača, ali ga nije probio, nije u kontaktu sa susednim organima.

T4a: Tumor je probio serozni omotač tj. visceralni peritoneum.

T4b: Označava invaziju okolnih organa.

Oznaka **N** opisuje limfonodalni status, tj. da li se tumor proširio do regionalnih limfnih nodusa i koji broj RLN je zahvaćen. Preporuka od strane American Joint Committee on Cancer i Nacionalnog Cancer Instituta (NCI) je da se najmanje 12 RLN analizira prilikom staging-a CRC (53).

N0: Nema širenja tumora u RLN.

N1: Kancerske ćelije su viđene u 1-3 RLN.

N1a: Invazija jednog RLN.

N1b: Invazija 2 ili 3 RLN.

N1c: Mali depoziti kancerskih ćelija viđeni u masnom tkivu oko RLN, ali ne u njima.

N2: Invazija 4 ili više RLN.

N2a: Zahvaćena 4-6 RLN.

N2b: Zahvaćeno 7 i više RLN.

Oznaka **M** se odnosi na udaljene metastaze (najčešća mesta sekundarnih depozita kod kolorektalnog karcinoma su jetra i pluća, ali i udaljene limfne žlezde, mada se može proširiti i na sve druge organe).

M0: Bez udaljenih metastaza.

M1a: Postoji metastaza u jednom udaljenom organu ili udaljenim limfnim žlezdama.

M1b: Postoje metastaze u više udaljenih organa.

Stadijum tumora određuje se na osnovu T, N i M kategorije. Stadijumi se označavaju rimskim brojem od I (rani karcinom) do IV (uznapredovala bolest) sa slovnom oznakom substadijuma (53).

- **Odredjivanja stadijuma bolesti tokom hirurške intervencije**

Hirurška eksploracija podrazumeva palpaciju jetre, lokoregionalni status tumora (probijanje seroze, infiltracija okolnih struktura, uvećani limfni nodusi). Za adekvatnu procenu N stadijuma

bolesti neophodno je ukloniti minimum 12-14 limfnih nodusa. Posebno je to bitno kod II stadijuma zbog određivanja prognoze bolesti i eventualne adjuvantne terapije.

Ekstirpacija dovoljnog broja limfnih nodusa predstavlja proizvod dobre hirurške tehnike, sa jedne strane, kao i minucioznog rada patologa, sa druge strane.

Intraoperativna ultrasonografija jetre predstavlja precizniji način određivanja metastaza zbog činjenice da se u 15% pacijenata detektuju okultni sekundarni depoziti i da su u 5% solitarni tj. pogodni za resekzione procedure. Prednost ove procedure se sastoji u određivanju satelitskih metastaza, postojanje multifokalnih tumora kao i preciznijeg plana eventualnih atipičnih resekcija jetre sa postizanjem bezbedonosnih margina.

1.2. Totalna mezorektalna ekscizija

Kao zlatni standar, promovisana je totalna mezorektalna ekscizija (TME) kod bolesnika sa karcinomom rektuma. TME se definiše kao potpuna ekscizija mezorektalnog tkiva koje obavlja intaktni visceralni list (mezorektalna fascija). Bill Heald je uveo ovaj postupak 1982. god. i u velikom broju centara je najzastupljeniji (2,54). Veliki broj studija je pokazalo neophodnost poštovanja principa TME kod ovih pacijenata (55).

TME je operacija koja se sastoji iz abdominalnog i pelvičnog dela (56):

- Abdominalna faza

Nakon eksploracije trbuha i procene eventualne diseminacije, sa što manje manuelne manipulacije, pristupa se mobilizaciji sigmoidnog dela debelog creva odvajanjem priraslica

njegovog mezoa i identifikaciji levog uretera, kada je moguće vizualizovati vegetativne nervne strukture.

Kod žena se fundus materice jednim šavom fiksira za prednji trbušni zid, što olakšava kasniju disekciju prednjeg zida rektuma. Nakon mobilizacije celog levog kolona, pristupa se podvezivanju krvnih sudova. Donja mezenterična vena se podvezuje visoko, odmah ispod donje ivice pankreasa u lateralnoj duodeno-jejunalnoj jami, dok se arterija podvezuje 1-2 cm ispod njenog ishodišta iz aorte, da bi se sačuvali hipogastrični nervi.

Značaj visokog podvezivanja mezenteričnih krvnih sudova je u tome što se stvaraju uslovi za formiranje vrlo niske anastomoze bez tenzije kao i opsežnija limfadenektomija. Kod niskog podvezivanja, čuva se leva količna arterija (56). Nakon presecanja sigmoidnog kolona pristupa se pelvičnoj disekciji koja ima dve faze.

- **Zadnja disekcija**

Pristupa se inciziji pelvičnog peritoneuma, kod muškaraca se on proteže do bešike, a kod žena do materice. Disekcija se nastavlja ka zadnjoj strani, kroz avaskularni sloj iza mezorektalne fascije, a ispred sakralne. Ovo je bitno zbog identifikacije simpatičkih vegetativnih nerava i prevencije povrede istih, što bi kod muškaraca dovelo do retrogradne ejakulacije, a kod žena do problema sa lubrikacijom.

Neophodno je ući u pravi plan tj. avaskularni prostor između hipogastričnih nerava i oštrom disekcijom pratiti krivinu sakruma. Jako je važno sačuvati dorzalni venski presakralni splet, čime se izbegava veće krvarenje. Dalje se, oštrom disekcijom, dolazi do Valdejerove fascije.

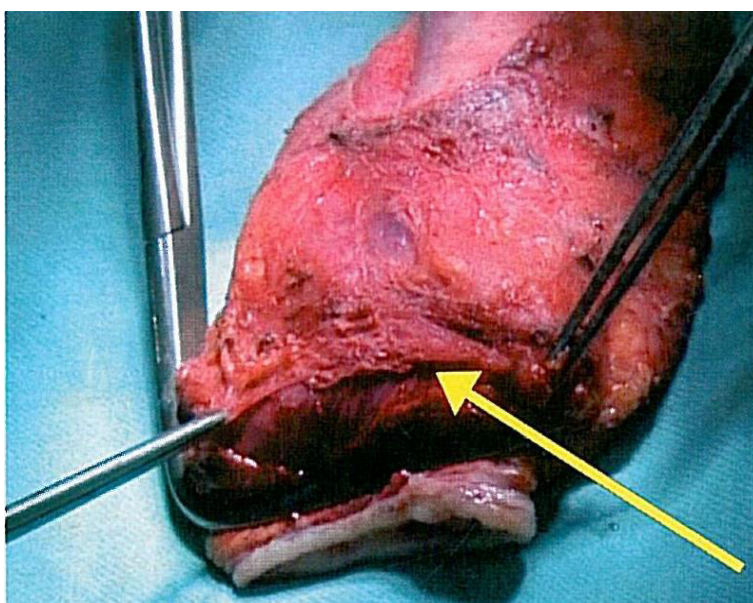
U momentu kada se preseca Valdejerova fascija, ulazi se u prostor gde se završava mezorektum, nakon čega se pristupa lateralnoj donjoj disekciji mezorektuma.

Nakon što je mobilisana zadnja strana mezorektuma, pristupa se mobilizaciji spreda i sa obe strane. Sa obe strane mezorektuma postoji vezivno tkivo koje odvaja mezorektalnu fasciju od donjeg hipogastričnog spleta. Čuvanje ovih nerava je značajno da ne bi došlo do genitourinarne disfunkcije (56).

- **Prednja disekcija kod žena**

Peritoneum se iseca tako da rektovaginalni septum ostaje na preparatu. Prednjom disekcijom se prati Denonvillierova fascija, sve dok linija disekcije ne bude ispod tumora.

Prednja disekcija kod muškaraca ide ispod semenih kesica, čime se čuva mezorektalna fascija, do prostate, a ispred Denonvillierove fascije. Kada se odvoji od semenih kesica, ova fascija se preseca u nivou donje trećine prostate, dakle Denonvillierova fascija označava granicu plana disekcije na prednjem zidu (2,56).



Slika 6. Preparat rektuma sa presečenom Denonvillierovom fascijom u nivou distalne trećine rektuma (preuzeto iz reference 56)

Kada se distalno dođe do vrha analnog kanala, preseca se rektum, linearnim staplerom ili se može staviti šav duvan kese. Pre presecanja rektuma patrljak se ispiru preko irigatora citocidnim rastvorom (povidon jod, živin perhlorid). Potom sledi formiranje anastomoze manuelno ili samošivačem.

- **Distalna resekciona margina**

Zavisi od distalnog limfatičnog prostiranja tumora, intramuralnog širenja tumora i vaskularizacije distalnog segmenta rektuma. Grinell je u svojim studijama zaključio da postoji direktno širenje tumora kroz submukozne limfatike ili kroz perirektalno masno tkivo, ali ne niže od 4 cm ispod tumora (57). Zbog toga se kao onkološki opravdana, navodi distanca od 5 cm. Ovo je navelo i druge autore da tragaju za idealnom distalnom resekcionom marginom, tako su Bart i Polet analizirali petogodišnje preživljavanje bolesnika kod kojih je dužina rektuma ispod tumora bila 2 cm ili manje, 2-5 cm ili duži od 5 cm (58).

Definitivna preporuka je da je 2 cm rektuma ispod tumora dovoljna distanca koja zadovoljava onkološke principe i bezbedna po pitanju pojave lokalnog recidiva. Rezultati ne zavise dominantno od distalnog širenja, već od hirurškog iskustva i tehnike (59).



Slika 7. Onkološki ispravna distalna resekciona margina (preuzeto iz reference 1)

Značaj lateralne resekcione margine (LRM) leži u činjenici da je značajna za pojavu lokalnog recidiva i ishod lečenja. Ukoliko je LRM zahvaćena, to je znak odmakle bolesti i glavni prediktor nastanka lokalnog recidiva, ali i petogodišnjeg preživljavanja (56,60).

Kao pozitivna LRM smatra se kada je tumor na manje ili 1 mm od mezorektalne fascije. Ako tumori dodiruju mezorektalnu fasciju, prognoza je jako loša. Primećeno je da postoji povezanost

između pozitivnosti LRM I TNM stadijuma tumora, jer se pokazalo da je margina kod kasnijih stadijuma bolesti češće zahvaćena (56,61).

Od velikog značaja u toku izvođenja totalne mezorektalne ekscizije je praćenje embriološki definisanih slojeva unutar male karlice, tačnije, neophodno je očuvati strukture koje okružuju mezorektum.

- **Mobilizacija levog kolona i ligiranje donje mezenterične arterije**

Kod mobilizacije levog kolona neophodno je pronaći sloj između dva lista Told-ove fascije, čime se ostavlja prostor retroperitoneuma sa svojim strukturama, ureterima, gonadalnim krvnim sudovima i preaortalnim simpatičkim nervnim vlaknima. Tek kada se mezo levog kolona zajedno sa glavnim krvnim sudovima odigne, ulazi se u ispravnu disekcionu ravan.

Sada je moguće vizualizovati simpatička preaortalna stabla koja se nalaze sa obe strane donje mezenterične arterije (56,62). Preporuka je da se arterija i vena podvezuju odvojeno, AMI se podvezuje 1-2 cm distalno od aorte, a VMI blizu donje ivice pankreasa.

- **Presecanje sigmoidnog kolona sa mezoom** se vrši na sigurnoj distanci iznad tumora.
- **Visoka zadnja i bočna disekcija**

Povlačenjem presečenog dela sigmoidnog kolona vizualizuje se zadnja površina mezorektalne fascije za koju su čvrsto prirasli hipogastrični nervi, zbog čega je neophodno da se oni pažljivo oljušte, jer ukoliko dođe do presecanja hipogastričnih nerava, zasigurno dolazi do gubitka ejakulacije (63,64).

- **Distalna zadnja i bočna disekcija**

U zadnjoj ravni nema važnih vegetativnih nervnih struktura, ali se oštrom disekcijom u avaskularnoj ravni postiže dobra vizualizacija nerava i olakšava bočna, a potom i prednja

disekcija (2). Kod bočne disekcije, koja ujedno predstavlja i najvažniju fazu nastavlja se „ ljuštenje, hipogastričnih nerava sve do nivoa lateralnih ligamenata. Lateralna disekcija se pruža ka karličnom spletu i semenim kesicama, čiji je vrh u visini centra „ploče, karličnog pleksusa. Ovde je neophodno biti pažljiv, jer su u ovom području mezorektalna fascija i karlični splet međusobno srasli, a takođe postoje i brojni krvni sudovi (65,66,67). Ako se, pak disekcija nastavi lateralnije od ovoga postoji mogućnost povrede karličnog spleta, a sa druge strane, ukoliko se uđe u mezorektum dolazi do krvarenja i kompromitovanja onkološkog kvaliteta resekcije (56,62).

- **Prednja disekcija**

Najzahtevnija faza u TME, jer se sprovodi u veoma uskom prostoru između rektuma i semenih kesica. Proksimalno se peritoneum preseca tako da se obuhvati cela peritonealna refleksija, koja ostaje na preparatu. Ovim postupkom se dolazi do Denonvillierove fascije i na mestu gde je ona srasla sa prostatom, preseca se poprečno, čime se omogućava očuvanje neurovaskularnih snopova (68). Postoje autori koji zagovaraju da se Denonvillierova fascija ukloni čitava koristeći tzv. ekstremezorektalnu ravan disekcije (69,70). Sve ovo upućuje na zaključak da ukoliko imamo idealan operativni preparat, bez defekata ili „viška, na mezorektalnoj fasciji sa sigurnošću možemo očekivati dobar postoperativni funkcionalni rezultat.



Slika 8. Dobar TME preparat

Protektivnu stomu je poželjno kreirati kod pacijenata kod kojih se izvodi TME i kreiraju rizične anastomoze, što je slučaj kod niskih tumora. Kreira se „loop“, ileostoma ili transverzokolostoma u cilju zaštite, za razliku od pacijenata kod kojih se izvodi transekcija mezorektuma, gde stoma nije neophodna. Uloga protektivne stome je da smanji posledice dehiscencije anastomoze i time smanji broj reintervencija (71).

1.3. Transekcija mezorektuma

Tumor specifična mezorektalna ekscizija (TSME) ili parcijalna mezorektalna ekscizija (PME) (72,73). Transekcija mezorektuma se sastoji, takođe iz dve faze (74):

- Abdominalna faza

Nakon eksploracije trbuha i procene eventualne diseminacije, sa što manje manuelne manipulacije, pristupa se mobilizaciji sigmoidnog dela debelog creva odvajanjem priraslica njegovog mezoa i identifikaciji levog uretera, kada je moguće vizualizovati vegetativne nervne strukture. Kod žena se fundus materice jednim šavom fiksira za prednji trbušni zid, što olakšava

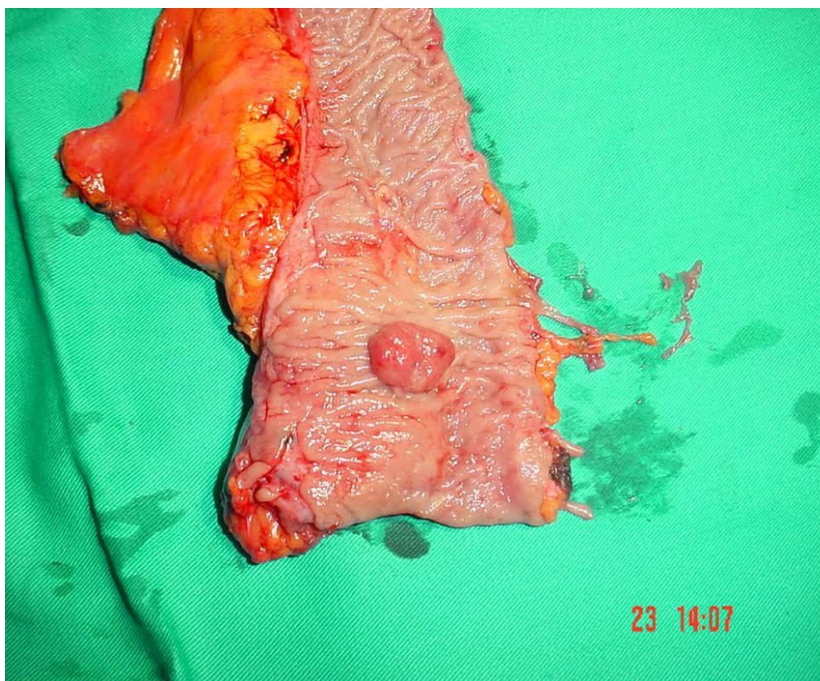
kasniju disekciju prednjeg zida rektuma. Nakon mobilizacije celog levog kolona, pristupa se podvezivanju krvnih sudova.

Donja mezenterična vena se podvezuje visoko, odmah ispod donje ivice pankreasa u lateralnoj duodeno-jejunalnoj jami, dok se arterija podvezuje 1-2 cm ispod njenog ishodišta iz aorte, da bi se sačuvali hipogastrični nervi.

Značaj visokog podvezivanja mezenteričnih krvnih sudova je u tome što se stvaraju uslovi za formiranje vrlo niske anastomoze bez tenzije kao i opsežnija limfadenektomija. Kod niskog podvezivanja, čuva se leva količna arterija. Nakon presecanja sigmoidnog kolona pristupa se pelvičnoj disekciji (75).

- **Pelvična faza**

Što se pelvične faze tiče, distalno se mezorektalna mobilizacija izvodi najčešće do nivoa lateralnih ligamenata, kada su tumori položeni u proksimalnom delu srednje trećine rektuma. Kod tumora proksimalne trećine rektuma PME se izvodi na 5 cm ispod njihove donje ivice, mezorektum se resekira najmanje 1-2 cm ispod ekscizije zida rektuma zbog kreiranja anastomoze na nivou ostatka distalnog mezorektuma, te se na taj način izbegava segment bez vaskularizacije (74).



Slika 9. Visoka resekcija sa PME. Tumor na 12 cm od anokutane linije

Kada su u pitanju maligni tumori srednje trećine rektuma disekcija se izvodi do nivoa karličnog pleksusa i u toj visini se preseca mezorektum celim obimom.

Tokom PME srednje trećine rektuma, zbog velike debljine mezorektuma i krvnih sudova većeg kalibra, mora se voditi računa o hemostazi (74,75).

Transsekcija mezorektuma izvodi se njegovim podvezivanjem u krug oko celog rektuma, uključujući i prednji mezorektum. Postoje situacije, npr kod muškaraca ili u slučajevima voluminoznijih tumora kada je teže uraditi PME nego TME.

Kada se radi PME ostaje samo mali deo distalnog mezorektuma, uglavnom lateralno, međutim i to je dovoljno da se obezbedi bolja vaskularizacija distalnog rektuma i time obezbedi formiranje sigurne anastomoze. Takođe, mora se obezbediti dobra vaskularizacija proksimalnog kraja i odsustvo tenzije (74).

1.4. Komplikacije hirurškog lečenja karcinoma rektuma

Hirurške komplikacije predstavljaju veliku i neposrednu opasnost po život operisanih bolesnika. Komplikacije u hirurškom lečenju su sastavni deo i česte su, a troškovi lečenja budu i nekoliko puta veći od planiranih. Takođe, njihovo postojanje smanjuje i preživljavanje, bez obzira na preoperativni rizik i složenost operativnog zahvata. Kao i kod drugih hirurških intervencija, postoperativne komplikacije hirurškog lečenja karcinoma rektuma, možemo podeliti na opšte i specifične, a u didaktičkom smislu na nekoliko načina:

Prema vremenu nastanka: rane i kasne

Prema lokalizaciji: lokalne i opšte

Rane komplikacije se javljaju neposredno nakon operacije, odnosno, unutar prvih 30 dana od operacije, dok se kasne komplikacije javljaju nakon više od 30 dana, pa i više meseci ili se mogu javiti čak i godinu dana nakon operacije.

Od ranih komplikacija najčešće su krvarenje i dehiscencija anastomoze, zatim stvaranje internazalnih i subfreničnih apscesa, dok je od kasnih najvažnija stenoza anastomoze, koja može biti izazvana postojanjem lokalnog recidiva ili nastati zbog ozbiljne reakcije organizma na strano telo (hirurški konac ili kod samošivača, metalnim kopčicama).

Iste ove komplikacije mogu se podeliti i na lokalne (krvarenje iz anastomoze, dehiscencija anastomoze, stenoza anastomoze) i opšte (popuštanje u radu srca, tromboembolijske komplikacije, plućne itd).

Takođe, komplikacije operativnog lečenja karcinoma rektuma se mogu podeliti i na specifične, u smislu komplikacija na anastomozi (dehiscencija, stenoza, krvarenje), pojave lokalnog recidiva, komplikacija stoma i povreda vegetativnih nerava i opšte produžena postoperativna subokluzija, postoperativno krvarenje, popuštanje u radu srca i pluća i tromboembolijske komplikacije.

1.4.1. Dehiscencija anastomoze

Kolorektalna anastomoza u toku TME i PME ima svoje specifičnosti kada se formira, u toku zarastanja, kao i kada nastanu komplikacije. U cilju smanjenja komplikacija vršene su različite modifikacije kako u načinu kreiranja anastomoze, tako i u operativnom pristupu, a jedan od najznačajnijih aspekata hirurškog rada danas su prevencija, sposobnost prepoznavanja i adekvatnog lečenja postoperativnih komplikacija.

Zarastanje anastomoza predstavlja kompleksan biohemijski, histomorfološki i biomehanički process (76). Centralno dešavanje u biohemijском procesu predstavlja razgradnja starog i sinteza mladog kolagena, kao osnovne gradivne supstance anastomoze. Kolagen se sintetiše u submukozi crevnog zida od strane fibroblasta, a zavisi od dotoka kiseonika i gradivnih materija. Pod dejstvom kolagenaze, u prva četiri dana nastaje razgradnja kolagena i tada se značajno redukuje njegova koncentracija, a sedmog dana se koncentracija kolagena vraća na preoperativni nivo.

Za postojanost anastomoze u prvih nedelju dana odgovorni su hirurški šavovi, fibrinske naslage i adhezije sa okolnim tkivnim strukturama omentuma i peritoneuma. Onog momenta kada se sintetiše novi kolagen, on se ugrađuje u anastomozu, nakon čega preuzima funkciju šavnog materijala (77).

Osnovni postulati kreiranja anastomoze su: obezbediti dobru prokrvljenost ivica creva koje ulaze u anastomozu, dobru aproksimaciju ivica creva sa hermetizacijom anastomoze, izbeći tenziju na liniji anastomoze i značajnu kontaminaciju, eliminisati opstrukciju distalno od anastomoze i atraumatski rad (78). Ukoliko u toku operativnog rada dodje do velike traume tkiva zbog hipovolemije i hipoksije, dolazi do smanjenja koncentracije kolagena i otežanog zarastanja anastomoze (79).

Da bi anastomoza uspešno zarasla, ivice creva moraju biti zdrave, bez zapaljenja, edema i zadebljanja, s toga je dobra prokrvljenost ivica creva najznačajniji faktor za dobro zarastanje anastomoze (80). Eksperimentalni radovi su pokazali da je otpornost anastomoze na sile prskanja i rastezanja dosegla nivo zdravog tkiva, već posle nedelju dana, međutim, iako je anastomoza

postojana nakon 12-14 dana, reintegracija crevnog zida u potpunosti se postiže nakon 6 meseci (81).

U slučajevima kada se anastomoza izvodi pod idealnim uslovima, šanse za dobro zarastanje su najveće. Međutim, neke anastomoze neće biti izvedene u idealnim uslovima, pa se onda moraju preduzeti preventivne mere da bi se šanse za uspešno zarastanje anastomoze povećale.

Dehiscencija anastomoze može biti kontrolisana i slobodna, primarna ili sekundarna, parcijalna ili totalna, rana ili kasna. U slučaju kada je dehiscencija mala, sa lokalizovanim pelveoperitonitisom govorimo o kontrolisanoj dehiscenciji. U trenutku kada dođe do širenja sadržaja po trbušnoj duplji, reč je o nekontrolisanoj dehiscenciji.

Postoji više definicija dehiscencije anastomoze. Bruce i saradnici su našli 57 definicija u 97 studija koje se bave ovom temom (82). Eminentna grupa autora u „International study group of Rectal Cancer” je prihvatila definiciju: Dehiscencija anastomoze je defekt crevnog zida, uključujući šavnu ili staplersku liniju neorektalnog rezervoara, što dovodi do komunikacije između intra i ekstra luminalnog prostora (83).

Težina i ozbiljnost dehiscencije se po njima stepenuje na:

- Step A dehiscencije ne zahteva izmenu načina lečenja bolesnika
- Step B dehiscencije gde je potreban aktivan terapijski pristup, ali se problem rešava bez relaparotomije
- Step C dehiscencije čije lečenje se ne može rešiti bez relaparotomije

Dehiscencija može biti primarna, kada nastaje usled popuštanja na mestu šava, kao posledica neadekvatne tehnike šivenja, nekroze zida creva usled slabe prokrvljenosti ili tenzije na anastomozi i sekundarna dehiscencija, koja je posledica formiranja hematoma iza anastomoze i abscesa koji se nije evakuisao putem drena, već kasnije dovodi do erozije anastomoze i njene dehiscencije sa intraluminalnim pražnjenjem abscesa (84,85).

Rana dehiscencija nastaje unutar 48 h i ima ozbiljniji tok i posledice, najčešće su kompletne i završavaju difuznim peritonitisom. Mogu se javiti od trećeg do 45. dana, ali su najčešće od petog do osmog. Na sreću, veliki broj dehiscencija anastomoza prođe nezapaženo, jer su asimptomatske (1). Golighner je rutinski radio rektalno kontrastno ispitivanje anastomoze i našao 51% dehiscencija od kojih je 30% bilo asimptomatskih.

Simptomi dehiscencije anastomoze odgovaraju septičnom stanju, sa povišenom telesnom temperaturom, leukocitozom, a kasnije paralitičkim ileusom, tahikardijom i konačno septičkim šokom (84,86).

U postavljanju dijagnoze dehiscencije anastomoze koriste se digitorektalni pregled, potom RTG snimak sa znacima ileusa. Kod veoma malih dehiscencija kontrastno snimanje rektuma omogućava vizuelizaciju, a CT primena intraluminalnog kontrasta dijagnostikuje defekte na anastomozi i kolekcije abscesa (1,84). Postoperativno, usled inflamatornog odgovora, dolazi do porasta koncentracije C reaktivnog proteina i broja leukocita. Potrebno je pratiti vrednosti CRP postoperativno, jer ukoliko vrednost četvrtog postoperativnog dana bude preko 125 mg/l, to govori u prilog postojanja komplikacija i treba posumnjati na dehiscenciju (84).

U studijama koje su rađene posle 1990.god dokazana je učestalost dehiscencija nakon niskih resekcija rektuma od 2,2-25% (87).

Manifestuje se kao: pelvična sepsa, u slučajevima kada je dehiscencija parcijalna, spontano zarasta uz primenu antibiotske terapije. Sa progresijom pelvične sepse dolazi do lokalizovanog peritonitisa (88). Ukoliko dođe do probijanja gnojnog i fekalnog sadržaja na kožu, dolazi do formiranja sterkoralne fistule. Opšte stanje pacijenta je dobro i ona spontano zarasta (87).

U slučajevima kada dođe do dehiscencije na zadnjem zidu anastomoze, kada se fistulozni kanal zadrži u presakralnom prostoru, nakon pražnjenja ostaje sinus, dolazi do formiranja hroničnog presakralnog apscesa i sinusa i znatno je češći nakon TME (89). Difuzni peritonitis nastaje kod totalne rane dehiscencije, nastupa septični šok i moraju se preduzeti sve mere intenzivne reanimacije.

Primarni cilj u lečenju dehiscencija anastomoza nakon TME i PME je da se ograniči i efikasno reši dehiscencija i time smanje mortalitet i morbiditet. Primenjuje se infuzionu, antibiotska terapija i dreniranje gnojne kolekcije (84,90).

U 50% slučajeva dehiscencije zarastaju spontano, a kada to nije slučaj, potrebno je napraviti derivantnu stomu. Ukoliko ne dođe do saniranja i nakon 2-3 meseca, reoperacija je neophodna. U slučajevima kada je dehiscencija nastala zbog nekroze i ishemije, primenjuje se Hartmanova procedura. Bitno je pokušati da se spasi anastomoza, kao i to da je mortalitet kod pacijenata lečenih metodama TME i PME dvostruko veći ukoliko dođe do dehiscencije anastomoze u odnosu na pacijente kod kojih je anastomoza primarno zarasla (84,91).

1.4.2. Stenoza anastomoze

Stenoza kolorektalne anastomoze se definiše kao kasna ili lokalna komplikacija i predstavlja nemogućnost prolaska endoskopa kalibra 15-20 mm kroz anastomotski prsten bez forsiranja, srazmerno kažiprstu odraslog čoveka (1).

Ona nastaje kao posledica izrazitog ožiljavanja u visini anastomoze i to uglavnom u fazi zarastanja dehiscencije ili može nastati kao posledica zračenja ili ishemije.

U slučajevima kada dehiscencija zahvata preko 30-50% cirkumferencije anastomoze, maltene je nemoguće izbeći stenozu (84).

Najčešće se javljaju kod anastomoza učinjenih staplerom, naročito malog kalibra i to u 2-21% slučajeva sa prosekom od 9% u velikim serijama (92).

Kada je u pitanju tip anastomoze, utvrđeno je da se stenozе češće javljaju kod termino terminalne u odnosu na latero-lateralnu ili pauč-rektalnu anastomozu (84).

Kroz različite studije utvrđeno je da je učestalost stenoza anastomoza znatno češća kod niskih anastomoza, tačnije nakon TME u odnosu na visoke anastomoze ili PME, naročito u ranom postoperativnom periodu, kao i u slučajevima gde je izvedena rasterećujuća proksimalna stoma, zbog smanjenog intraluminalnog pritiska. Jako je bitno u slučajevima postojanja stenoze, isključiti postojanje recidiva (93,94).

Dijagnoza se postavlja digitorektalnim pregledom, endoskopski ili radiološki kontrastnim snimanjem.

Stenoze mogu biti asimptomatske i mogu se spontano dilatirati i simptomatske koje se manifestuju pogoršanjem opstipacije i otežanim pražnjenjem i uglavnom se javljaju u toku prve godine nakon operacije.

Kroz studije različitih autora zaključeno je da u slučaju tankih ili membranoznih stenoza, iste se rešavaju dilatacijom na 4-6 nedelja.

Kada su u pitanju vrlo rigidne stenoze, one se rešavaju u anesteziji metalnim Hegarovim dilatatorima ili hirurški kada se učini transanalna strikturoplastika.

Stavljanje prstena predstavlja samo privremeno rešenje zbog migracije (84,95,96,97).

- **Krvarenje sa anastomoze**

Krvarenje nakon izvođenja kolorektalne anastomoze, je najčešće minimalno, ali u određenim slučajevima može biti ozbiljno. Može se javiti i kod staplerskih anastomoza, kada je i znatno češće, kao i kod šavnih anastomoza.

Veoma bitno u kreiranju anastomoza je napraviti dobru hemostazu ivica creva koje ulaze u anastomozu, čime se prevenira kasnije krvarenje, s obzirom na to da ono nije uočljivo u toku operacije, nego tek nakon toga.

Kod pacijenta kod kog je došlo do krvarenja na anastomozi neophodno ga je reanimirati. Najčešće se krvarenje rešava konzervativno, a kada je to potrebno treba i reintervenirati (84,98).

- **Prolongirana postoperativna subokluzija**

Otežana primena metoda postoperativne dekompresije crevnog trakta (nazogastrična sonda), zbog respiratornih smetnji koje uzrokuje, može dovesti do produženja ili pogoršanja postoperativne crevne paralize.

Ovakvo stanje dovodi pacijenta u hidroelektrolitni disbalans, zbog same distenzije abdomena, smetnji sa disanjem i radom srca. Odmah je neophodno primeniti klizmu, nazogastričnu sondu, crevo za vetrove itd. Ukoliko postoje preoperativno neki poremećaji crevne pasaže, nakon operacije oni se dodatno pogoršavaju usled reakcije simpatikusa i paralize crevne muskulature.

Zbog svega ovoga neophodno je preoperativno dobro pripremiti digestivni trakt, ponovljenim klizmama, sukcijama, kao i istovremenom nadoknadom tečnosti i elektrolita.

1.4.3. Lokalni recidiv karcinoma rektuma

Jedan od najvažnijih zadataka u lečenju karcinoma rektuma, jeste smanjenje incidence lokalnog recidiva i stalno se radi na unapređenju hirurške tehnike.

Lokalni recidiv karcinoma rektuma se definiše kao rast adenokarcinoma u maloj karlici nakon učinjene radikalne resekcione procedure. Prema podacima iz literature karcinom rektuma recidivira u 8-50% slučajeva (99,100).

Najveći rizik za pojavu recidiva bolesti je unutar prve dve godine od završetka lečenja (101,102,103).

Stadijum tumora je direktno povezan sa procentom lokalnog recidiva, što jasno pokazuje podatak da se u I studijama bolesti, petogodišnji lokalni recidiv javlja u 10 %, u stadijumu II oko 24%, a u III stadijumu oko 41% operisanih bolesnika (101,104).

Slaba diferentovanost, limfovaskularna i perineuralna zahvaćenost tumorom su udruženi sa ovim fenomenom (105).

Bolesnik kao faktor rizika, kao i sam hirurg utiču na incidencu lokalnog recidiva. Karakteristike lokalnog recidiva znatno variraju u odnosu na tip inicijalne hirurške procedure.

Posle prednje resekcije rektuma, lokalni recidiv može biti lokalizovan u predelu anastomoze ili na drugom mestu u maloj karlici, ali su vrlo retki na samoj mukozi predela anastomoze.

Uglavnom polaze iz zida creva ili perianastomotske regije, kada ih nazivamo perianastomotskim lokalnim recidivima. Ovaj tip recidiva daje vrlo rane simptome i bolje mogućnosti za postoperativno praćenje (digitorektalni pregled, endoskopija, biopsija) (2,106).

U studijama Reynoldsa i Skota, incidenca širenja u mezorektum, distalno od tumora, bila je 20% na udaljenosti do 5 cm, što dokazuje da je ekscizija 5 cm mezorektuma ispod tumora sasvim dovoljna po pitanju onkološke radikalnosti (107). Postoperativno praćenje je veoma važno u otkrivanju recidiva bolesti. Rano otkriveni lokalni recidiv pruža mogućnost odličnog rezultata lečenja.

Postoji veliki broj studija koje su se bavile problemom optimalnog praćenja. Neki autori tvrde da je program praćenja optimalan ukoliko se otkrije 2-3% bolesnika sa recidivom bolesti po kontroli (101,108).

Takodje, isti autori preporučuju da kontrole u prve dve godine od operacije budu na 2-4 meseca. Najveći broj recidiva se javlja unutar prve dve godine, a 90% se otkrije u prvih pet godina postoperativno. Samo mali broj pacijenata sa lokalnim recidivom je u dobrom opštem stanju sa resektabilnim tumorom i bez udaljenih metastaza.

Otkrivanje lokalnog recidiva podrazumeva niz dijagnostičkih procedura. To su fizikalni pregled ,tumorski marker (CEA i Ca19-9), endoskopske i radiološke metode (CT,NMR,ERUZ,PET scan). Međutim, prvi senzitivni test su tegobe bolesnika: bol unutar male karlice, sa ili bez širenja u ekstremitete, promene u ritmu pražnjenja, pojava krvi u stolici. Postojeći simptomi sa fizikalnim pregledom otkrivaju recidiv u 21% slučajeva (101,109).

U slučajevima kada se sumnja na postojanje recidiva, a neinvazivnim dijagnostičkim procedurama to nije utvrđeno, indikovana je „second look” laparotomija (101).

Pojava lokalnog recidiva karcinoma rektuma posle TME i PME, u najvećoj meri zavisi od karakteristika samog tumora. Najveći broj recidiva se javlja kod ulceroinfiltrativne forme tumora (26,3%), dok je najmanji kod egzofitne intraluminalne forme. Takodje, kod tumora manjih od 3 cm, pojava lokalnog recidiva je najređa (10,8%), a sa stadijumom bolesti raste i učestalost lokalnog recidiva, u trećem stadijumu čak 40% (110).

1.5. Radioterapija karcinoma rektuma

Radioterapija je veština upotrebe jonizujućeg zračenja s predvidivim ishodom u lečenju zloćudnih bolesti. Gotovo da nema onkološkog bolesnika koji bar jednom za vreme trajanja bolesti neće biti zračen.

Radioterapija ima višestruku ulogu u lečenju bolesnika s karcinomom rektuma. Za konačni ishod odgovorna je multidisciplinarna saradnja nekoliko načina lečenja. Primjenom zračenja moguće je izbjeći mutilirajuće operacije ili neoperabilne tumore s lošom prognozom učiniti operabilnim.

Značaj zračenja se ogleda u tome da se pre ili nakon radikalnih operacija pod određenim uslovima povećava lokalna kontrola bolesti.

Preuslov ispravnog određivanja indikacija za radioterapiju je opsežna dijagnostička obrada (transrektalni ultrazvuk – TRUS, CT, NMR, PET/ CT) i saradnja multidisciplinarnog tima (hirurg, radiolog, patolog, internista).

- Preoperativna radio terapija operabilnih karcinoma rektuma

Pod operabilnim oblicima karcinoma rektuma podrazumijevamo tumore koji infiltrišu celu debljinu zida creva, uz eventualnu zahvaćenost limfnih čvorova, ali bez znakova diseminacije.

Iako istraživanja u ovom domenu kroz rezultate pokazuju prednosti neoadjuvantnog lečenja, u nekim zemljama i dalje dominira adjuvantni pristup.

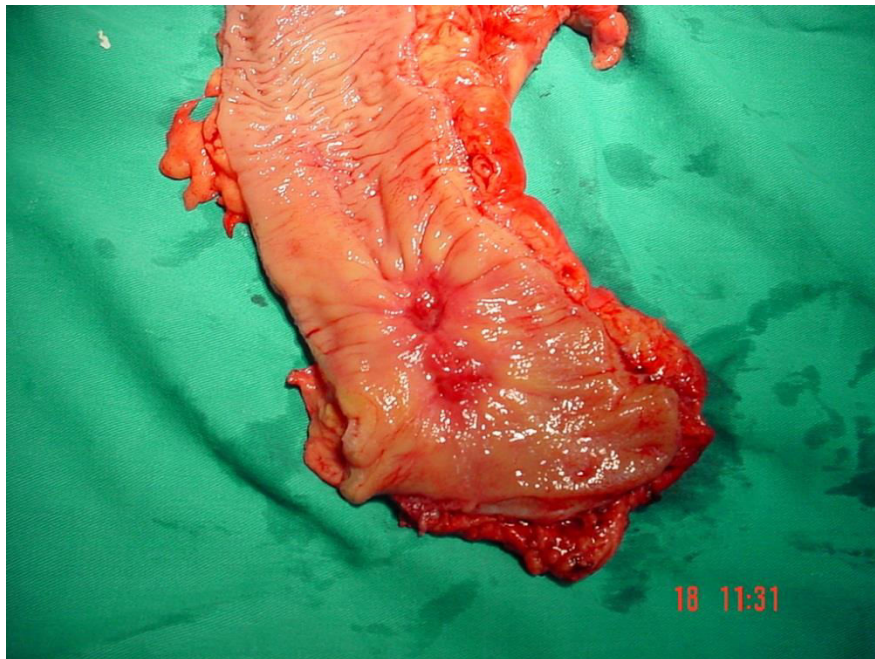
Teoretske prednosti neoadjuvantnog pristupa su: veći učinak zračenja na dobro oksigenisana tkiva, manje akutnih nuspojava i devitalizacija tumora s očekivano nižim rizikom diseminacije tumorskih ćelija tokom operacije.

Neoadjuvantno zračenje indikovano je nakon isključenja početnih (T1-2) tumora koji ne trebaju dodatno lečenje ili metastatske bolesti.

Desetak randomizovanih studija neoadjuvantnog zračenja u kojima su primenjivani različiti načini frakcioniranja pokazale su značajno smanjenje stope lokalnih recidiva, dok je u jednoj (Swedish Rectal Cancer Trial) postignuto statistički značajno produženje preživljenja na taj način zračenih bolesnika (5x5 Gy).

Rezultati meta-analiza pokazuju kako neoadjuvantna hemoradioterapija u biološki ekvivalentnoj tumorskoj dozi većoj od 30 Gy smanjuje relativni rizik lokalnog recidiva za 50-

70% u poređenju sa 30-40% smanjenja istog relativnog rizika nakon adjuvantnog lečenja i produženje preživljavanja za 10% (111,112).



Slika 10. Preoperativno zračenje karcinoma na 8 cm od anokutane linije

U literaturi postoje brojni podaci o smanjenju tumora nakon neoadjuvatnog lečenja (u 8-30% bolesnika čak i o potpunom makroskopskom nestanku tumora).

Rezultati iz jedne najnovije nizozemske studije (Dutch Trial) pokazuju u grupi od 1861 bolesnika, podeljenih u dve grupe, operisanih totalnom mezorektalnom ekscizijom sa ili bez neoadjuvantnog zračenja u dozi 5x5 Gy, ipak smanjenje rizika lokalnog recidiva nakon pet godina – 5,6% prema 10,9% ($p < 0,01$) u grupi neoadjuvantno zračenih bolesnika.

Ukupno preživljenje nije se značajno razlikovalo.

Moguće strategije neoadjuvantnog zračenja obuhvataju hipofrakcionisani pristup (npr. 5x5 Gy kroz 5 uzastopnih dana) ili konvencionalno frakcioniranje (45 Gy u 25 frakcija kroz 5 nedelja, +/- hemoterapija). Rezultate je vrlo teško porediti, jer se najčešće radi o različito selekcioniranim bolesnicima, u grupi za hipofrakcionisanje bili su manje uznapredovali oblici tumora (T1-3N0), a za konvencionalno frakcioniranje uznapredovaliji oblici tumora (T3-4N0-1).

U istraživanju Bujkova i sar. ("Polish Trial") poređenjem hipo i konvencionalnog frakcionisanja kod bolesnika s T3-4 tumorima nije pronađena razlika u smislu preživljavanja, lokalnih recidiva i kasnih komplikacija, osim više stope nuspojava gradusa 3 (113).

Uticaoj konkomitantne hemoterapije (i.v. bolus 5-FU + Leucovorin) uz preoperativno zračenje s 45 Gy u 25 frakcija u odnosu na samo zračenje istraživali su Gerard i sar (114). Svi su ispitanici nakon operacije primili adjuvantnu hemoterapiju. Uočeno je statistički značajno više kompletnih remisija tumora (pCR 12% vs 4%, $p=0,0001$) i manje lokalnih recidiva u grupi neoadjuvantne RCT (8% vs. 16,5%, $p=0,004$) uz nepromenjeno petogodišnje preživljenje, a uz više nuspojava gradusa 3 (15% vs. 3%, $p=0,0001$) u radiohemoterapijskoj grupi bolesnika.

- **Postoperativna radioterapija operabilnih karcinoma rektuma**

Indikacije za adjuvantnu hemoradioterapiju predstavljaju bolesnici kod kojih je i pored adekvatne preoperativne dijagnostike i pripreme nalaz patologa pokazao viši stadijum bolesti od očekivane ili nije bilo moguće učiniti radikalnu operaciju. Teoretska prednost takvog pristupa u lečenju su apsolutno poznate histološke karakteristike tumora i proširenost bolesti, a mane su: očekivana viša stopa neželjenih efekata lečenja.

Više randomizovanih studija proteklih 20 godina je pokazalo značajno smanjenje stope lokalnih recidiva nakon adjuvantne radioterapije, bez uticaja na ukupno preživljavanje (115,116,117).

Shodno ovim studijama kreirana su randomizirana istraživanja u kojima je uz adjuvantno zračenje dodavana istovremena hemoterapija bazirana na i.v. primeni 5-Fu u bolusu. Rezultati su uz poboljšanu lokalnu kontrolu gotovo u svim studijama pokazali i statistički značajno više stope preživljenja nakon 5 godina, što je i bio cilj (118,119).

Konsenzusom NCI (120) prihvaćena je adjuvantna radiohemoterapija kao "zlatni standard" u lečenju bolesnika s T3-4N0-1 stadijum bolesti.

Sastojala se u zračenju u dozi 50,4 Gy kroz 28 frakcija (+/- "boost" na ležište tumora) i 6 ciklusa konkomitantne hemoterapije. Kontinuirana infuzija 5-Fu pokazala je 10% produženje preživljenja u odnosu na i.v. bolus primenu (121).

Nuspojave radioterapije kao lokalnog vida liječenja obuhvataju akutne promene zračenih tkiva (prolivaste stolice, tenezme, proktitisa, dizuričke smetnje) i hronične nuspojave (hronični

enteritis i cistitis, retencija urina, adhezije tankog creva, pojava sekundarnih tumora u zračenom području).

2. NAUČNA HIPOTEZA

1. Kod bolesnika sa karcinomom srednje trećine rektuma postoje uslovi za transekciju mezorektuma, jer postoji distanca od 3 cm ispod tumora, dovoljna za preveniranje zaostajanja malignih depozita u distalnom mezorektumu.
2. Nema značajne razlike u procentu pojave lokalnog recidiva između pacijenata kod kojih se izvodi TME i niska anastomoza i onih sa PME i visokom anastomozom.
3. Stadijum bolesti predstavlja najznačajniji faktor rizika za nastanak lokalnog recidiva.
4. TME je operacija koja je praćena velikim brojem anastomotskih komplikacija, od kojih je najopasnija i najznačajnija, dehiscencija anastomoze, dok su ove komplikacije u značajnom procentu manje kod viših anastomoza, tj. kod pacijenata kod kojih se radi PME.
5. Visina anastomoze predstavlja najznačajniji faktor rizika za nastanak dehiscencija.

3. CILJ

1. Odrediti demografske karakteristike pacijenata hirurški lečenih zbog karcinoma rektuma metodama TME i PME.
2. Utvrditi preoperativno lokalizaciju karcinoma, TNM stadijum i broj preoperativno zračenih pacijenata.
3. Utvrditi i uporediti broj pacijenata u ispitivanim grupama kod kojih je došlo do pojave dehiscencije i stenozе anastomoze.
4. Utvrditi i uporediti broj pacijenata u ispitivanim grupama kod kojih je došlo do pojave lokalnog recidiva.
5. Utvrditi i uporediti broj pacijenata u ispitivanim grupama kod kojih je došlo do povrede nerava.
6. Analizom varijanse utvrditi faktore rizika za nastanak dehiscencije i lokalnog recidiva .
7. Odrediti broj nespecifičnih komplikacija u ispitivanim grupama.
8. Utvrditi i uporediti broj pacijenata u ispitivanim grupama sa lokalizacijom karcinoma u srednoj trećini rektuma kod kojih je došlo do pojave specifičnih i nespecifičnih komplikacija.
9. Odrediti preživljavanje bolesnika u ispitivanim grupama.

4. METOD RADA I PACIJENTI

- Dizajn istraživanja

Istraživanje je obavljeno kao prospektivna klinička studija kojom je obuhvaćeno 84 bolesnika sa karcinomom rektuma u donjoj, srednjoj i gornjoj trećini, operisanih metodama totalne mezorektalne ekscizije (N-51) i transsekcije mezorektuma (N-33).

- Pacijenti

Kod svih pacijenata preoperativno su urađena potrebna ispitivanja u cilju postavljanja dijagnoze i utvrđivanja proširenosti bolesti (klinički pregled, kolonoskopija sa biopsijom promene i patohistološkom analizom, ultrazvuk abdomena (UZ), magnetna rezonanca (MR), kompjuterizovana tomografija (MSCT) u svrhu utvrđivanja lokalne uznapredovalosti bolesti, rentgenski pregled srca i pluća .

Kod svih pacijenata preoperativno su registrovani parametri od značaja za ishod operativnog lečenja: pol, godine starosti obolelih, prisustvo udruženih bolesti (kardiovaskularne bolesti, šećerna bolest, hronična opstruktivna bolest pluća, neurološke bolesti, sekundarna anemija), indeks telesne mase (BMI – *body mass index*).

Prospektivna analiza rezultata lečenja 84 bolesnika, sa karcinomom rektuma i bez metastaza u jetri, sprovedena je na Klinici za Opštu hirurgiju u Kliničkom centru u Nišu, u periodu od juna 2013. do decembra 2014. godine. Operisano je 58 (69%) muškaraca i 26 (31%) žena.

Kod svih bolesnika je preoperativno verifikovan i patohistološki dokazan adenokarcinom rektuma, lokalizacija i stadijum bolesti (TNM). Pre početka operacije je kod svih pacijenata rektoskopom merena distanca tumora od anokutane linije i određena lokalizacija tumora u odnosu na anokutanu liniju.

Bolesnici su podvrgnuti potencijalno kurativnom resekcionom zahvatu - prednja resekcija rektuma (RRA). U sklopu resekcione procedure, primenjene su metode, totalna mezorektalna ekscizija (TME) i transsekcija mezorektuma (PME).

Preoperativna radioterapija primenjena je kod 17(33,3%) bolesnika (svi pacijenti su bili iz grupe TME i to u sT3 b-c N0,sT4 N0, Tx N1-2-3), po protokolu 45-52 gray i neposrednom operacijom. Postoperativno pacijenti su praćeni do 18 meseci, redovnim tromesečnim pregledima.

U slučajevima kada se posumnjalo na postojanje lokalnog recidiva, na osnovu simptoma i kliničkog pregleda, korišćene su analize tumorskih markera (CEA i Ca 19-9), CT abdomena i male karlice najmanje jednom u toku praćenja, EHO abdomena, NMR ili MSCT. Mehanička preoperativna priprema debelog creva je učinjena kod svih pacijenata.

Iz studije su isključeni bolesnici sa udaljenim metastazama ili operisani zbog recidiva tumora. Izvođenje derivacione ileo ili transverzokolostomije zavisilo je od individualne procene operatora. Pre zatvaranja laparotomije operisanih bolesnika trbušna duplja je drenirana sa najmanje jednim drenom postavljenim u predeo *Douglas*-ovog špaga ili presakralno, u regiji učinjene anastomoze.

- Intraoperativno su registrovani lokalizacija tumora (distalni, srednji ili proksimalni deo rektuma), eventualno postojanje intraabdominalne diseminacije bolesti (karcinoma peritoneuma, metastaze u jetri), lokalne uznapredovalosti bolesti (makroskopski prisutna infiltracija seroze i/ili peritoneuma i okolnih organa), prisustvo drugih patoloških stanja u trbušnoj duplji (holelitijaza, ciste ovarijuma itd) i eventualnih drugih tumora debelog creva.

- U postoperativnom toku registrovana je pojava nespecifičnih komplikacija (intraabdominalno krvarenje, srčane komplikacije, ileus, tromboembolijske komplikacije) i specifičnih (dehiscencija anastomoze, stenoza, genitourinarna disfunkcija nastala zbog povrede vegetativnih nerava, komplikacije stoma i recidiv tumora) komplikacija.

Za procenu genitourinarne disfunkcije korišćen je Internacionalni prostate simptom skor (IPSS). Praćena je pojava lokalnog recidiva kod operisanih pacijenata u periodu od 18 meseci.

. Klinički parametri dehiscencije anastomoze bili su definisani pojavom gnojnog ili fekalnog sadržaja na mestu drena, pelvičnog apscesa, peritonitisa, rektovaginalne fistule ili pojavom gnojavog sadržaja iz rektuma. Kod obolelih sa niskim kolorektalnim anastomozama

digitorektalni pregled činio je sastavni deo pregleda u detekciji eventualne dehiscencije anastomoze.

4.1. Statistička obrada podataka

Primarno je urađena deskriptivna obrada rezultata (demografske karakteristike ispitanika prema tipu urađene resekcije).

Rezultati su izraženi kao srednja vrednost \pm standardna devijacija ili medijana \pm interkvartalna razlika, u zavisnosti od normalnosti posmatranog skupa (prema Shapiro-Wilkovom testu).

Za određivanje značajnosti udruženosti frekvencije različitih kliničkih parametara sa tipom resekcije korišćen je χ^2 test asocijacije.

Binarna logistička regresiona analiza je korišćena za utvrđivanje prediktivnog značaja antropometrijskih karakteristika bolesnika i kliničko-operativnih parametara bolesti za nastanak komplikacija operacija.

Korišćenjem Log Rank (Mantel-Cox) testa jednakosti distribucije analizirano je preživljavanje u zavisnosti od tipa intervencije, kao i kumulativni rizik preživljavanja u zavisnosti od tipa mezorektalne ekscizije.

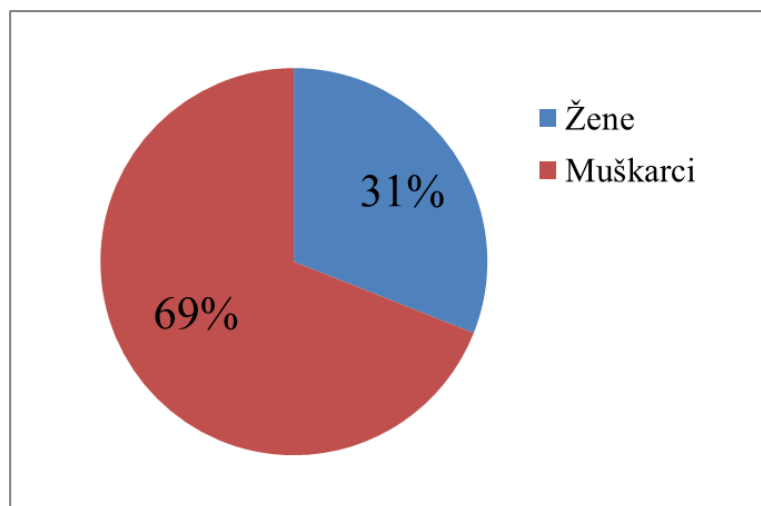
U svim testovima vrednost verovatnoće od $p < 0.05$ je smatrana statistički značajnom. Statistička obrada je izvedena korišćenjem SPSS 17.0 statističkog programa (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

5. REZULTATI

5.1. Karakteristike ispitivanih bolesnika

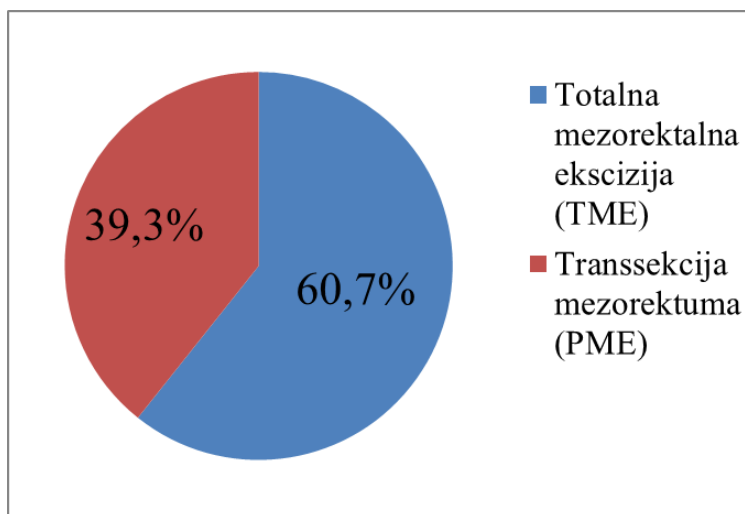
Polna distribucija ispitanika pokazuje dva puta veću zastupljenost muškaraca u ispitivanom uzorku operisanih bolesnika (Slika 11).

Muškaraca je bilo 58 (69%), a žena 26 (31%).



Slika 11. Polna distribucija ispitanika

Od ukupno 84 operisanih bolesnika, kod 51 je rađena TME (60,7%), dok je njih 33 podvrgnuto PME (39,3%) (Slika 12).



Slika 12. Zastupljenost tipa mezorektalne ekscizije kod operisanih bolesnika

5.2. Karakteristike bolesnika u odnosu na tip mezorektalne ekscizije

Ispitivanjem opštih karakteristika bolesnika, nije utvrđena statistički značajna razlika bolesnika u odnosu na tip mezorektalne ekscizije.

Bolesnici su bili približno istih godina starosti, telesne težine, telesne visine i indeksa telesne mase u ispitivanim grupama (Tabela 1).

Tabela 1. Opšte karakteristike bolesnika u odnosu na tip mezorektalne ekscizije

Vrsta intervencije	Prosečna starost pacijenata ($\bar{x} \pm SD$)	Telesna težina ($\bar{x} \pm SD$)	Telesna visina ($\bar{x} \pm SD$)	Indeks telesne mase (BMI)
TME	59 ± 10,69	71,51 ± 8,0	166,69 ± 4,43	25,7 ± 2,39
PME	55 ± 8,87	69,42 ± 7,14	166,67 ± 3,29	25,02 ± 2,712
Ukupno	57 ± 10,15	70,69 ± 7,69	166,68 ± 3,99	25,44 ± 2,53

TME - Totalna mezorektalna ekscizija, PME –Transsekcija mezorektuma, BMI - body mass index, \bar{x} - srednja vrednost, SD - standardna devijacija

Primenom χ^2 testa, utvrđena je statistički značajna razlika u tipu primenjene metode mezorektalne ekscizije u odnosu na lokalizaciju karcinoma ($\chi^2=50$, $p<0,01$).

TME je primenjena kod 51(60,71%) pacijenta, a PME kod 33(39,29%) pacijenta.

Kod svih pacijenata sa lokalizacijom karcinoma u proksimalnoj trećini rektuma (n=20) rađena je PME, kao i kod 39,39% (n=13) pacijenata sa lokalizacijom karcinoma u srednjoj trećini.

Kod svih pacijenata sa lokalizacijom karcinoma u distalnoj trećini rađena je TME (n=30), kao i kod 41,2% pacijenata sa lokalizacijom karcinoma u srednjoj trećini rektuma (n=21) (Tabela 2).

Tabela 2. Lokalizacija karcinoma u odnosu na tip mezorektalne ekscizije

Tip mezorektalne ekscizije	Proksimalno (12-15 cm) n (%)	Srednje (8-12 cm) n (%)	Distalno (2-8 cm) n (%)	Ukupno n (%)
TME	0 (0%)	21 (41,2%)	30 (58,8%)	51 (100%)
PME	20 (60,6%)	13 (39,4%)	0 (0%)	33 (100%)
Ukupno	20 (23,8%)	34 (40,5%)	30 (35,7%)	84 (100%)

TME - Totalna mezorektalna ekscizija, PME –Transsekcija mezorektuma

Analizom stadijuma tumora i tipa primenjene metode nije utvrđena značajna razlika između ovih parametara ($\chi^2=1,7$, $p=NS$) (Tabela 3).

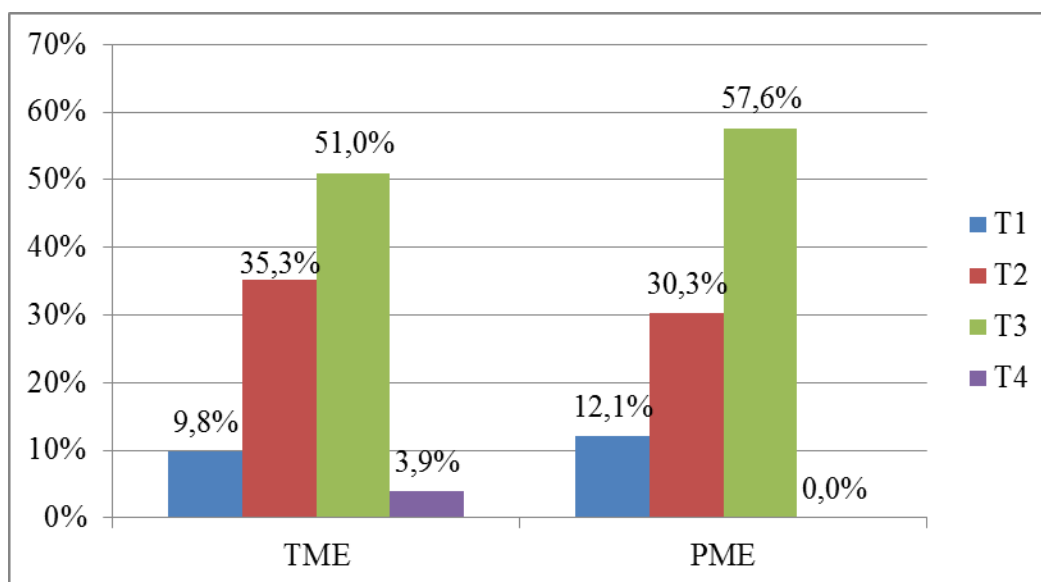
Nije postojala razlika u stadijumu tumora, prema TNM klasifikaciji u odnosu na primenjenu metodu kod ispitivanih bolesnika.

U obe ispitivane grupe dominira T3 stadijum bolesti: 57,6% pacijenata sa PME i 51% u TME grupi. U grupi PME nije bilo pacijenata u T4 stadijumu, a u grupi TME ih je bilo 3,9% (Slika 13).

Tabela 3. Analiza T stadijuma tumora u ispitivanim grupama

Tip mezorektalne ekscizije	T n (%)				
	T1	T2	T3	T4	Ukupno
TME	5 (9,8%)	18 (35,3%)	26 (51,0%)	2 (3,9%)	51 (100%)
PME	4 (12,1%)	10 (30,3%)	19 (57,6%)	0 (0%)	33 (100%)
Ukupno	9 (10,7%)	28 (33,3%)	45 (53,6%)	2 (2,4%)	84 (100%)

TNM - tumor nodus metastaze, TME - Totalna mezorektalna ekscizija, PME – Transsekcija mezorektuma

**Slika 13. Zastupljenost pojedinih stadijuma tumora u odnosu na tip mezorektalne ekscizije**

Nije utvrđena statistički značajna razlika u broju pozitivnih limfnih nodusa u odnosu na tip mezorektalne ekscizije ($\chi^2=0,5$, $p=NS$). Najveći broj bolesnika, u odnosu na tip mezorektalne ekscizije, je imao negativan nalaz o zahvaćenosti limfnih nodusa tumorom (Tabela 4).

Tabela 4. Analiza zahvaćenosti limfnih nodusa u ispitivanim grupama

Tip mezorektalne ekscizije	N n (%)			
	N0	N1	N2	Ukupno
TME	27 (52,9%)	22 (43,1%)	2 (3,9%)	51 (100%)
PME	18 (54,5%)	14 (42,4%)	1 (3,0%)	33 (100%)
Ukupno	45 (53,6%)	36 (42,9%)	3 (3,6%)	84 (100%)

N - nodus, TME - Totalna mezorektalna ekscizija, PME –Transsekcija mezorektuma

Nije bilo registrovanih metastaza ni kod jednog od analiziranih bolesnika (Tabela 5).

Tabela 5. Prisustvo metastaza u ispitivanim grupama		
Tip mezorektalne Ekscizije	M n (%)	
	Bez metastaza	Ukupno
TME	51 (100%)	51 (100%)
PME	33 (100%)	33 (100%)
Ukupno	84 (100%)	84 (100%)

M - metastaze, TME - Totalna mezorektalna ekscizija, PME –Transsekcija mezorektuma

Analiza primene zračenja u ispitivanim grupama je pokazala značajno češću primenu zračenja kod bolesnika u TME grupi ($\chi^2=13,7$, $p<0,01$) (Tabela 6).

Zračeno je 17 pacijenata (33,3%) iz TME grupe u stadijumu T3 i T4. Rezultati pokazuju statistički značajnu razliku u primeni zračenja u odnosu na ispitivane hirurške metode ($p<0,01$).

Tabela 6. Primena zračenja u ispitivanim grupama

Tip mezorektalne ekscizije	Primena zračenja n (%)		
	Da	Ne	Ukupno
TME	17 (33,3%)	34 (66,7%)	51 (100%)
PME	0 (0%)	33 (100%)	33 (100%)
Ukupno	17 (20,2%)	67 (79,8%)	84 (100%)

TME - Totalna mezorektalna ekscizija, PME –Transsekcija mezorektuma

Kod 96,1% pacijenata iz TME grupe je izvedena protektivna ileostoma ili transverzokolostoma, a u grupi PME nije rutinski izvođena, tako da je učestalost primene stome statistički značajno veća kod pacijenata sa TME ($\chi^2=76,3$, $p<0,01$) (Tabela 7).

Tabela 7. Učestalost primene stome kod bolesnika u odnosu na tip ekscizije

Tip mezorektalne ekscizije	Izvedena stoma n (%)		
	Da	Ne	Ukupno
TME	49 (96,1%)	2 (3,9%)	51 (100%)
PME	0 (0%)	33 (100%)	33 (100%)
Ukupno	49 (58,3%)	35 (41,7%)	84 (100%)

Najčešći tip protektivne stome kod bolesnika sa TME je ileostoma, kod 58,8% bolesnika, dok su ostali bolesnici imali kolostomu, njih 37,3% (Tabela 8).

Tabela 8. Tip izvedene stome u odnosu na tip mezorektalne ekscizije

Tip mezorektalne ekscizije	Tip stome n (%)			
	Bez	Ileostoma	Kolostoma	Ukupno

TME	2 (3,9%)	30 (58,8%)	19 (37,3%)	51 (100%)
PME	33 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	33 (100%)
Ukupno	35 (41,7%)	30 (35,7%)	19 (22,6%)	84 (100%)
<i>TME - Totalna mezorektalna ekscizija, PME – Transsekcija mezorektuma</i>				

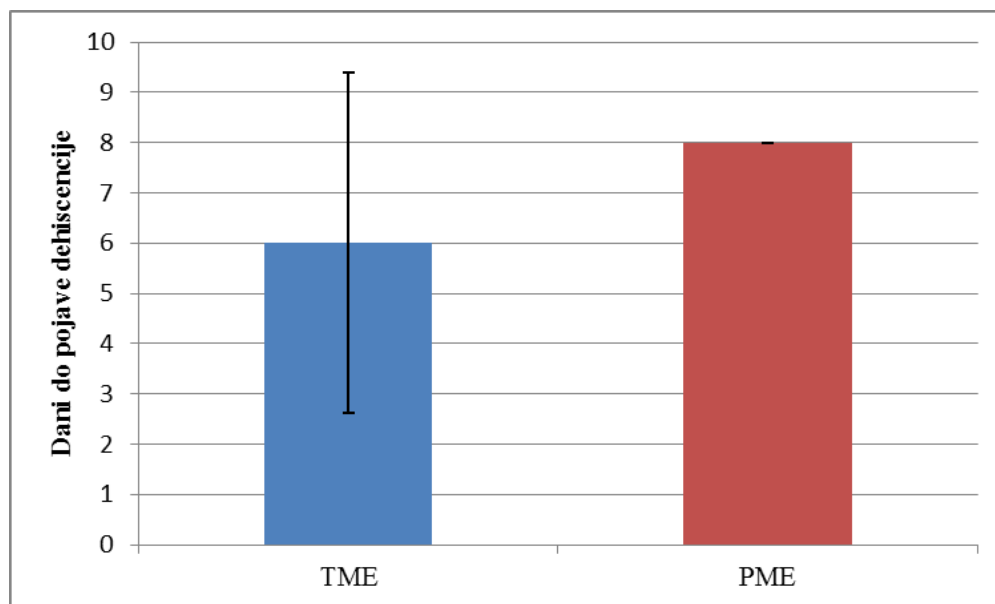
Dehiscencija se javila kod 6(7,1%) pacijenata u obe ispitivane grupe.

U grupi TME do dehiscencije anastomoze je došlo kod 5(9,8%) pacijenata, a u grupi PME kod 1(3,0%) pacijenta.

Utvrđeno je da se dehiscencije češće javljaju kod pacijenata kod kojih je rađena totalna mezorektalna ekscizija u odnosu na pacijente sa transsekcijom mezorektuma (Tabela 9).

Tip mezorektalne ekscizije	Pojava dehiscencije		
	n (%)		
	Da	Ne	Ukupno
TME	5 (9,8%)	46 (90,2%)	51 (100%)
PME	1 (3,0%)	32 (97,0%)	33 (100%)
Ukupno	6 (7,1%)	78 (92,9%)	84 (100%)
<i>TME - Totalna mezorektalna ekscizija, PME – Transsekcija mezorektuma</i>			

Vreme do pojave dehiscencije se nije značajno razlikovalo u odnosu na tip primenjene metode i iznosilo je $6 \pm 3,39$ dana u TME grupi i 8 dana u grupi PME (Slika 14).



Slika 14. Prosečno vreme do pojave dehiscencije u ispitivanim grupama

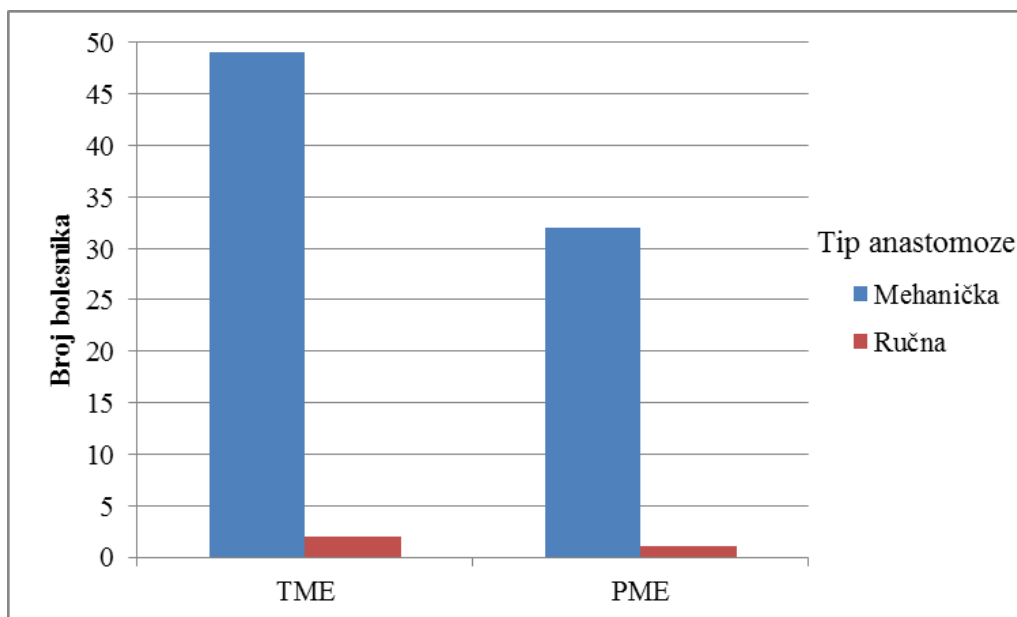
ASA skor je bio ujednačen u ispitivanim grupama ($\chi^2=0,4$, $p=NS$). Najveći broj pacijenata je imao ASA skor 2, ukupno 39 (46,4%) pacijenata (Tabela 10).

Tabela 10. ASA skor u ispitivanim grupama

Tip mezorektalne ekscizije	ASA skor n (%)			
	1	2	3	Ukupno
TME	9 (17,6%)	23 (45,1%)	19 (37,3%)	51 (100%)
PME	7 (21,2%)	16 (48,5%)	10 (30,3%)	33 (100%)
Ukupno	16 (19,0%)	39 (46,4%)	29 (34,5%)	84 (100%)

TME - Totalna mezorektalna ekscizija, PME – Transsekcija mezorektuma

Vrsta anastomoze je bila ujednačena u odnosu na ispitivane grupe ($\chi^2=0,4$, $p=NS$). Kod 81 pacijenta je urađena mehanička anastomoza, a kod tri pacijenta ručna, kod dva u PME grupi i kod jednog u TME grupi (Slika 15).



Slika 15. Vrsta anastomoze u ispitivanim grupama

Do pojave lokalnog recidiva došlo je kod 7(8,3%) pacijenata u ispitivanim grupama, kod 5 pacijenata (9,8%) u grupi TME, a kod 2(6,1%) pacijenta u grupi PME. Pojava recidiva bolesti kod operisanih bolesnika nije zavisila od tipa primenjene mezorektalne ekscizije. Nije bilo statistički značajne razlike u pojavi recidiva u ispitivanim grupama ($Hi^2=0,7$, $p=NS$) (Tabela 11).

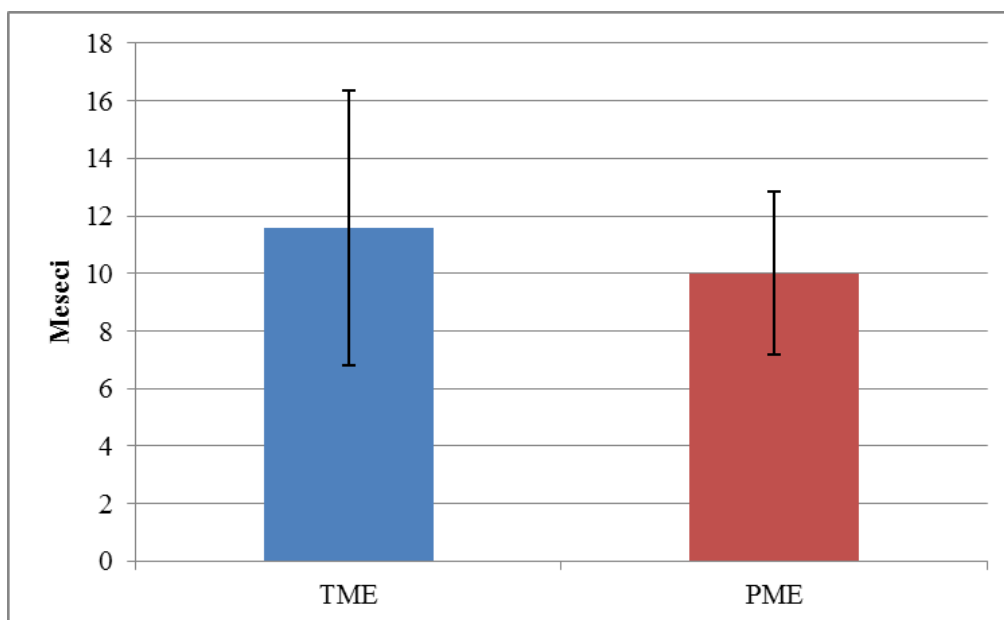
Tabela 11. Pojava lokalnog recidiva u ispitivanim grupama

Tip mezorektalne ekscizije	Pojava recidiva n (%)		
	Da	Ne	Ukupno
TME	5 (9,8%)	46 (90,2%)	51 (100%)
PME	2 (6,1%)	31 (93,9%)	33 (100%)
Ukupno	7 (8,3%)	77 (91,7%)	84 (100%)

TME - Totalna mezorektalna ekscizija, PME – Transsekcija mezorektuma

Takođe, nije bilo statistički značajne razlike u vremenu do pojave recidiva kod sedam bolesnika u ispitivanim grupama (Slika 6). Prosečno vreme do pojave recidiva za bolesnike u grupi TME je

iznosilo $11,6 \pm 4,78$ meseci, dok je za bolesnike u grupi PME vreme do javljanja recidiva iznosilo $10 \pm 2,83$ meseci (Slika 16).



Slika 16. Prosečno vreme do pojave lokalnog recidiva u ispitivanim grupama

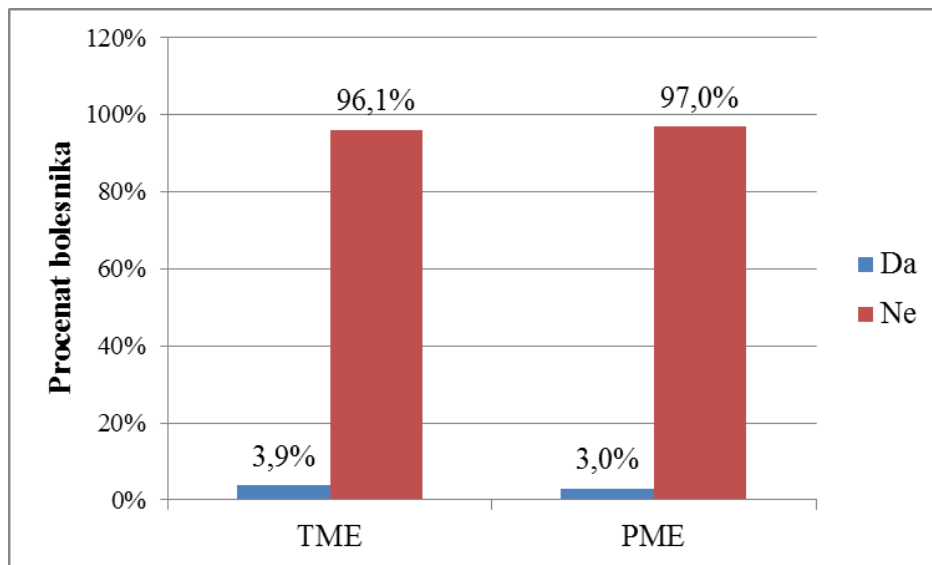
Do pojave stenozе anastomoze je došlo kod 3(3,6%) pacijenta: u grupi TME stenozа se javila kod 2(3,9%) pacijenta, a u grupi PME kod 1(3,0%) pacijenta.

Dakle, ne postoji statistički značajna razlika u pojavi stenozе u ispitivanim grupama ($p=NS$) (Tabela 17, Slika 17).

Tabela 12. Pojava stenozе u ispitivanim grupama

Tip mezorektalne ekscizije	Pojava stenozе		
	n (%)		
	Da	Ne	Ukupno
TME	2 (3,9%)	49 (96,1%)	51 (100%)
PME	1 (3,0%)	32 (97,0%)	33 (100%)
Ukupno	3 (3,6%)	81 (96,4%)	84 (100%)

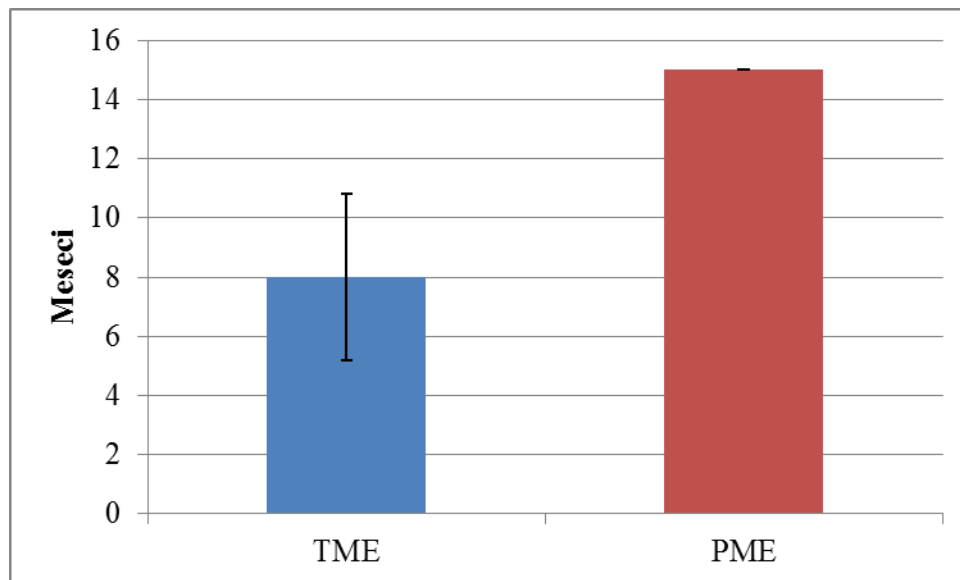
TME - Totalna mezorektalna ekscizija, PME – Transsekcija mezorektuma



Slika 17. Pojava stenozе u odnosu na tip mezorektalne ekscizije

Prosečno vreme do pojave stenozе kod bolesnika kod kojih je primenjena TME je iznosilo $8 \pm 2,83$ meseci, dok je kod bolesnika sa PME stenozа nastala nakon 15 meseci.

Nije utvrđena značajna razlika u vremenu nastanka stenozе kod bolesnika u zavisnosti od tipa mezorektalne ekscizije (Slika 18).



Slika 18. Prosečno vreme do pojave stenoze u ispitivanim grupama

Do povrede nerava i posledične genitourinarne disfunkcije, kao specifične komplikacije, došlo je kod 5(9,8%) pacijenata i to samo u grupi TME. Utvrđena je statistički značajno češća pojava ove komplikacije kod bolesnika u TME grupi u odnosu na grupu PME ($\chi^2=3,7$ i $p<0,05$) (Tabela 13).

Tip mezorektalne ekscizije	Povreda nerava n (%)		
	Da	Ne	Ukupno
TME	5 (9,8%)	46 (90,2%)	51 (100%)
PME	0 (0%)	33 (100%)	33 (100%)
Ukupno	5 (6,0%)	79 (94,0%)	84 (100%)

TME - Totalna mezorektalna ekscizija, PME – Transsekcija mezorektuma

Učestalost pojave komplikacija stoma se nije značajno razlikovala kod bolesnika u odnosu na tip primenjene mezorektalne ekscizije ($\chi^2=1,3$, $p=NS$) (Tabela 14).

Do komplikacija stoma je došlo kod dva pacijenta u vidu nekroze i retrahovanja stome u TME grupi.

Tip mezorektalne ekscizije	Komplikacije n (%)		
	Da	Ne	Ukupno
TME	2 (3,9%)	49 (96,1%)	51 (100%)
PME	0 (0%)	33 (100%)	33 (100%)
Ukupno	2 (2,4%)	82 (97,6%)	84 (100%)

TME - Totalna mezorektalna ekscizija, PME –Transsekcija mezorektuma

U tabeli 15 je prikazana ukupna učestalost pojave specifičnih komplikacija u odnosu na tip mezorektalne ekscizije.

Specifične komplikacije su se statistički značajno češće javljale u grupi bolesnika sa TME ($\chi^2=6,34$, $p=0,012$).

Tabela 15. Pojava specifičnih komplikacija u ispitivanim grupama						
Tip mezorektalne ekscizije	Pojava specifičnih komplikacija					
	n (%)					
	Dehiscencija anastomoze	Stenoza anastomoze	Recedivi	Povreda nerava	Komplikacije stoma	Ukupno
TME (n=51)	5 (9,8%)	2 (3,9%)	5 (9,8%)	4 (7,8%)	2 (3,9%)	18 (37,3%)
PME (n=33)	1 (3,0%)	1 (3,0%)	2 (6,1%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (12,1%)
Ukupno (n=84)	6 (7,1%)	3 (3,6%)	7 (8,3%)	4 (4,8%)	2 (2,4%)	22 (26,2%)

TME - Totalna mezorektalna ekscizija, PME – Transsekcija mezorektuma

Dva bolesnika sa primenjenom TME su imala krvarenje kao komplikaciju zahvata (3,9%), dok je jedan bolesnik sa PME imao obilnije krvarenje (3,0%).

Pojava krvarenja kao komplikacije nije bila statistički značajno različita u odnosu na tip mezorektalne ekscizije ($\chi^2=0,46$, $p=NS$) (Tabela 16).

Tabela 16. Pojava krvarenja u ispitivanim grupama			
Tip mezorektalne ekscizije	Pojava krvarenja		
	n (%)		
	Da	Ne	Ukupno
TME	2 (3,9%)	49 (96,1%)	51 (100%)
PME	1 (3,0%)	32 (94,0%)	33 (100%)
Ukupno	3 (3,6%)	81 (96,4%)	84 (100%)

TME - Totalna mezorektalna ekscizija, PME – Transsekcija mezorektuma

Do pojave ileusa došlo je kod 2(2,4%) bolesnika, u grupi TME kod jednog (2,0%) i u grupi PME kod jednog (3,0%) bolesnika.

Utvrđeno je da ne postoji značajna razlika u pojavi ove komplikacije u odnosu na tip mezorektalne ekscizije ($\chi^2=0,46$, $p=NS$) (Tabela 17).

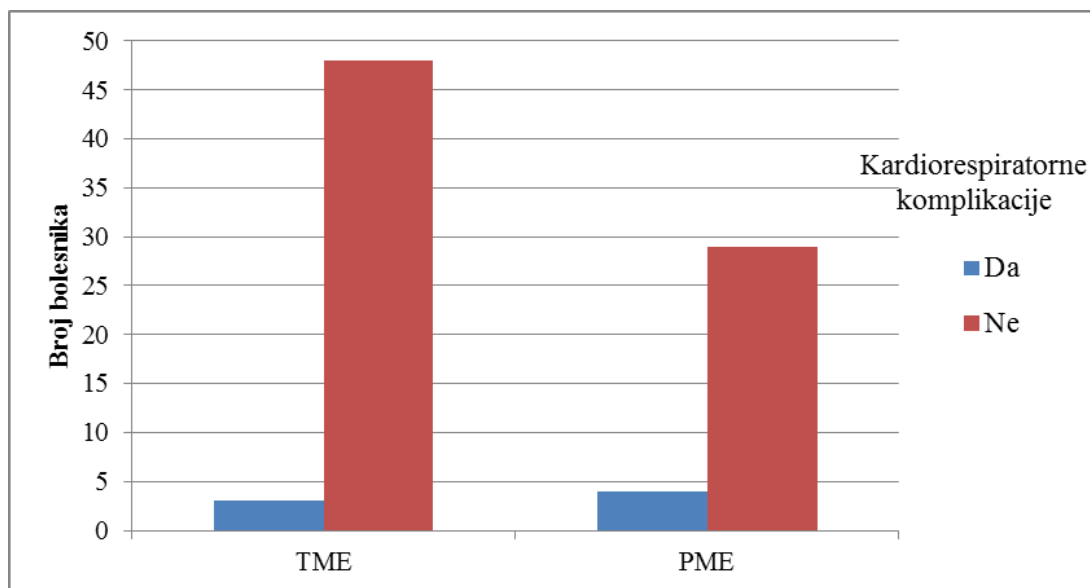
Tip mezorektalne ekscizije	Pojava ileusa n (%)		
	Da	Ne	Ukupno
TME	1 (2,0%)	50 (98,04%)	51 (100%)
PME	1 (3,0%)	32 (97%)	33 (100%)
Ukupno	2 (2,4%)	81 (97,6%)	84 (100%)

TME - Totalna mezorektalna ekscizija, PME – Transsekcija mezorektuma

Samo je jedan bolesnik doživio trombo-emboliju kao komplikaciju i to iz grupe PME ($\chi^2=1,5$). Ovaj rezultat nije statistički značajan (Tabela 18).

Tip mezorektalne ekscizije	Pojava tromboze n (%)		
	Da	Ne	Ukupno
TME	0 (0%)	51 (100%)	51 (100%)
PME	1 (3,0%)	32 (94,0%)	33 (100%)
Ukupno	1 (1,2%)	83 (98,8%)	84 (100%)

TME - Totalna mezorektalna ekscizija, PME – Transsekcija mezorektuma



Slika 19. Pojava kardiorespiratornih komplikacija u grupi TME i PME

Ukupno je 4 pacijenta imalo kardiorespiratornu komplikaciju i to 2 pacijenta u TME grupi i 2 pacijenta u PME grupi. Ove razlike nisu bile statistički značajne ($p=NS$) (Slika 19).

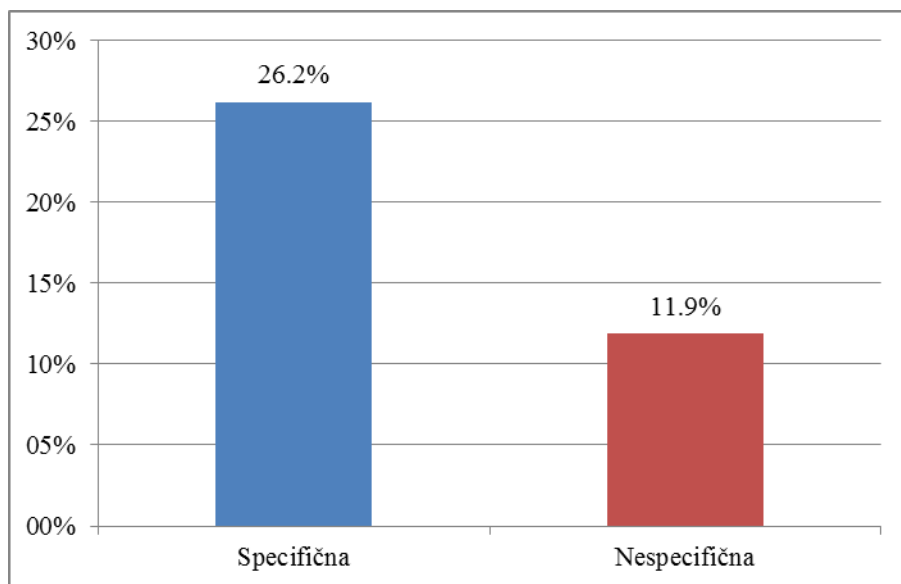
Iako je procentualno više bolesnika u grupi PME 5(15,2%) imalo nespecifičnu komplikaciju, u odnosu na TME 5(9,8%), ova razlika nije statistički značajna ($\chi^2=0,8, p=NS$) (Tabela 19).

Tip mezurektalne ekscizije	Pojava nespecifičnih komplikacija		
	Da	Ne	Ukupno
TME	5 (9,8%)	46 (90,2%)	51 (100%)
PME	5 (15,2%)	28 (84,8%)	33 (100%)
Ukupno	10 (11,9%)	74 (88,1%)	84 (100%)

TME - Totalna mezurektalna ekscizija, PME – Transsekcija mezorektuma

Morbiditet u odnosu na ukupnu pojavu komplikacija (specifičnih i nespecifičnih) kod svih bolesnika iznosi 38,1%, i to 26,2% je imalo specifičnu, dok je njih 11,9% imalo nespecifičnu komplikaciju operacije.

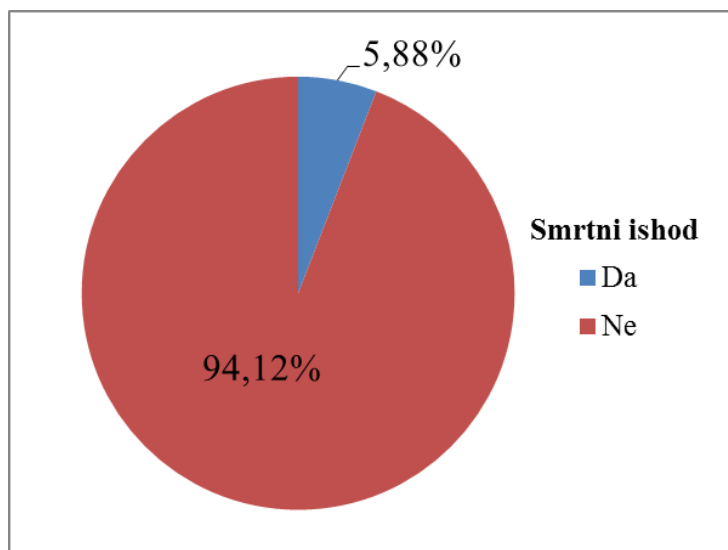
Iako procentualno postoji veća zastupljenost ukupnih komplikacija u grupi TME, nije ustanovljena statistički značajna razlika u odnosu na PME grupu ($\chi^2=2,53$, $p=NS$) (Slika 20).



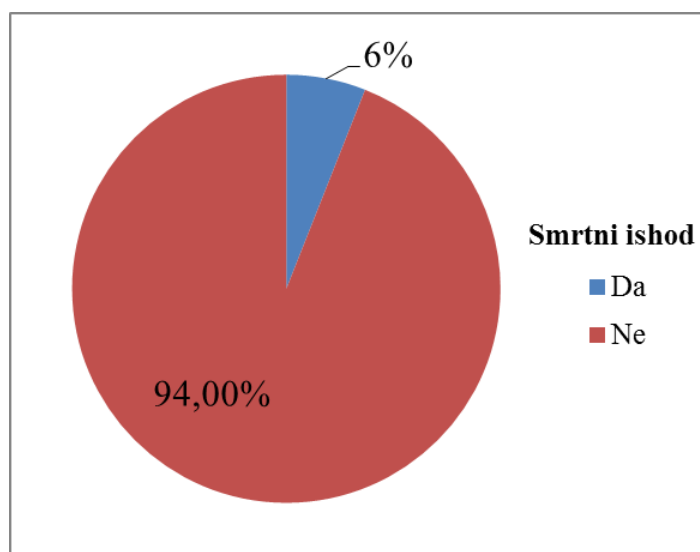
Slika 20. Morbiditet u ispitivanim grupama

Ukupni mortalitet bolesnika operisanih metodama TME i PME je bio 5,95%.

U grupi TME mortalitet je iznosio 5,88% ($n=3$) (Slika 21), a u grupi PME 6,0% ($n=2$) (Slika 22). Analiza petoro umrlih bolesnikau u grupi TME i PME pokazala je da je uzrok smrti kod dva umrla u grupi TME bila dehiscencija anastomoze, a kod jednog kardiorespiratorna insuficijencija, a u grupi PME umrla su dva pacijenta, jedan od posledica srčane slabosti, a jedan zbog tromboembolijske komplikacije. Nije bilo značajne razlike u mortalitetu u odnosu na tip mezorektalne ekscizije.



Slika 21. Mortalitet u grupi bolesnika sa TME

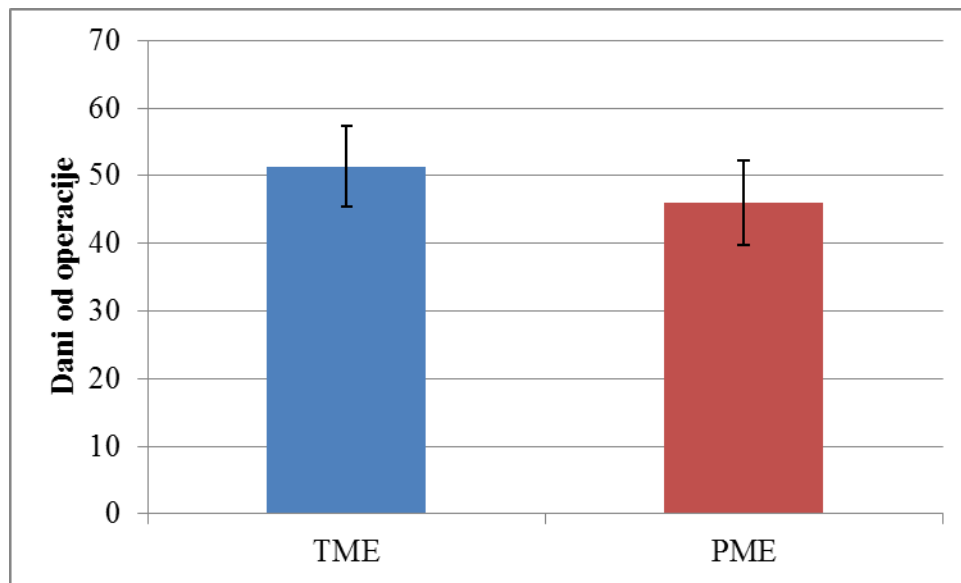


Slika 22. Mortalitet u grupi bolesnika sa PME

Troje bolesnika u grupi TME je preminulo nakon $51,33 \pm 5,95$ dana, dok je dvoje bolesnika u grupi PME preminulo nakon $46 \pm 6,22$ dana od operacije.

Nije postojala značajna razlika u vremenskom periodu od operacije do smrtnog ishoda.

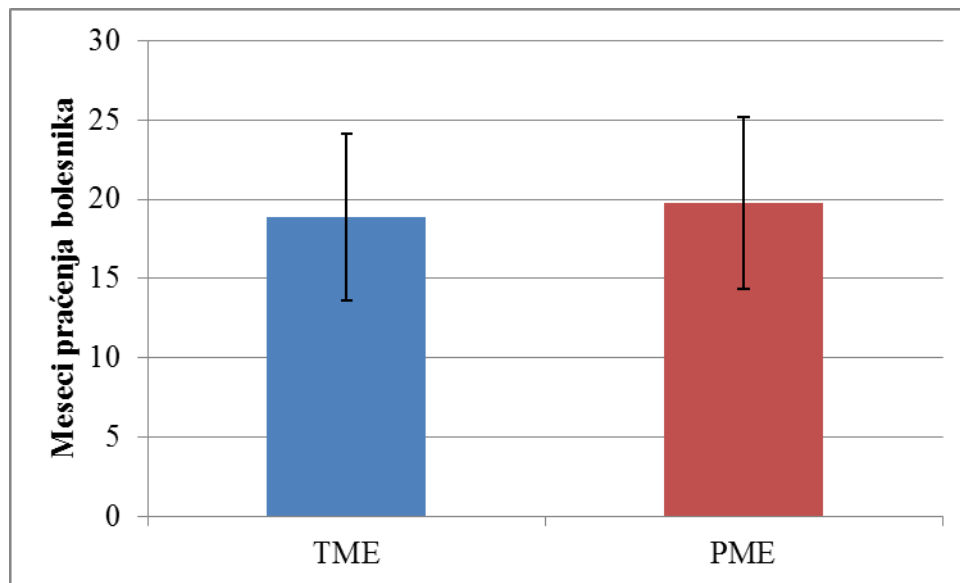
Prosečna dužina preživljavanja kod bolesnika sa smrtnim ishodom je prikazana na slici 23.



Slika 23. Prosečna dužina preživljavanja kod bolesnika sa smrtnim ishodom

Bolesnici iz TME grupe su praćeni $18,88 \pm 5,23$ meseci nakon operacije, dok su bolesnici iz PME grupe praćeni $19,79 \pm 5,41$ meseci.

Nije bilo značajne razlike u dužini postoperativnog praćenja bolesnika u zavisnosti od tipa mezorektalne ekscizije (Slika 24).



Slika 24. Prosečna dužina praćenja bolesnika

5.3. Prediktivni značaj analiziranih varijabli na pojavu dehiscencije i recidiva

Binarna logistička regresija u našem istraživanju je pokazala kao statistički značajan nezavisni faktor rizika za nastanak dehiscencija muški pol ($p < 0,05$, 95%CI 0,195-18,198) i nije pokazala

značajniji prediktivni uticaj starosti bolesnika, vrednosti BMI i prisustva gojaznosti na pojavu dehiscencije (Tabela 20).

Tabela 20. Statistički parametri binarne logističke regresije za povezanost antropometrijskih karakteristika sa pojavom dehiscencije kod bolesnika

Ispitane varijable	B	S.E.	Wald	Df	Sig.	Exp(B)	95.0% C.I.for EXP(B)	
							Lower	Upper
Pol	0,634	1,157	0,300	1	0,048	1,885	0,195	18,198
Starost	-0,023	0,045	0,260	1	0,610	0,978	0,896	1,067
BMI	-0,027	0,361	0,005	1	0,942	0,974	0,480	1,978
Gojaznost	1,227	1,955	0,394	1	0,530	3,411	0,074	157,495
Constant	-1,736	8,502	0,042	1	0,838	0,176		

BMI - indeks telesne mase

Binarnom logističkom regresijom su dodatno analizirani: povezanost lokalizacije tumora sa pojavom dehiscencije i utvrđeno je da je lokalizacija statistički značajan nezavisni faktor rizika za nastanak dehiscencija ($p=0,022$, 95%CI 0,623-7,837) i tip mezorektalne ekscizije ($p=0,041$, 95%CI 0,325-5,511) (Tabela 21).

Visina anastomoze predstavlja najznačajniji nezavisni faktor rizika za nastanak dehiscencije anastomoze.

Stadijum tumora i limfonodusni status nisu imali uticaja na učestalost dehiscencija anastomoza.

Tabela 21. Statistički parametri binarne logističke regresije za povezanost faktora rizika za nastanak dehiscencije

Ispitane varijable	B	S.E.	Wald	Df	Sig.	Exp(B)	95.0% C.I.for EXP(B)	
							Lower	Upper
							Lokalizacija	0,793
Tip ekscizije	0,252	1,543	1,622	1	0,041	2,115	0,325	5,511
Zračenje	-0,144	1,068	0,018	1	0,892	0,866	0,107	7,018
Stoma	0,972	1,521	0,408	1	0,523	2,644	0,134	52,152
ASA	0,338	0,644	0,275	1	0,600	1,402	0,397	4,951
Constant	-4,395	3,397	1,674	1	0,196	0,012		

Binarnom logističkom regresijom su dodatno analizirani: antropometrijski parametri sa pojavom lokalnog recidiva, kao i TNM karakteristike tumora i lokalizacija sa pojavom recidiva.

Nije bilo značajne povezanosti između antropometrijskih parametara pacijenata sa pojavom lokalnog recidiva (Tabele 22).

Tabela 22. Statistički parametri binarne logističke regresije za povezanost antropometrijskih parametara sa pojavom lokalnog recidiva kod bolesnika

Ispitane varijable	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95.0% C.I.for EXP(B)	
							Lower	Upper
Tip ekscizije	-0,487	0,920	0,279	1	0,597	0,615	0,101	3,734
Pol	-0,144	0,959	0,022	1	0,881	0,866	0,132	5,673
Starost	0,044	0,044	0,997	1	0,318	1,045	0,958	1,141
BMI	0,524	0,336	2,434	1	0,119	1,688	0,874	3,259
Gojaznost	-1,889	1,492	1,603	1	0,205	0,151	0,008	2,816
Constant	-17,091	8,167	4,379	1	0,036	0,000		
<i>BMI - indeks telesne mase</i>								

Binarnom logističkom regresijom je utvrđeno da je stadijum tumora statistički značajan nezavisni faktor rizika za nastanak recidiva ($p=0,034$, 95%CI 0,004-6,739), dok lokalizacija nema prediktivni značaj (Tabela 23).

Tabela 23. Statistički parametri binarne logističke regresije za povezanost TNM

karakteristika tumora i lokalizacije sa pojavom lokalnog recidiva kod bolesnika								
Ispitane varijable	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95.0% C.I.for EXP(B)	
							Lower	Upper
Lokalizacija	1,320	1,218	1,174	1	0,279	3,743	0,344	40,767
T			0,883	3	0,830			
T(1)	-22,171	12721,743	0,000	1	0,999	0,000	0,000	.
T(2)	-22,061	7300,287	0,000	1	0,998	0,000	0,000	.
T(3)	-1,757	1,870	0,883	1	0,034	0,173	0,004	6,739
N			0,003	2	0,998			
N(1)	17,143	20160,583	0,000	1	0,999	2,787E7	0,000	.
N(2)	17,086	20160,583	0,000	1	0,999	2,633E7	0,000	.
Zračenje	1,660	1,859	0,797	1	0,372	5,261	0,138	201,297
Constant	-22,707	20160,583	0,000	1	0,999	0,000		

5.4. Rezultati lečenja karcinoma rektuma srednje lokalizacije metodama TME i PME

Tabela 24. Opšte karakteristike bolesnika sa karcinomom u srednjoj trećini rektuma				
Vrsta intervencije	Godine starosti ($\bar{x} \pm SD$)	Telesna težina ($\bar{x} \pm SD$)	Telesna visina ($\bar{x} \pm SD$)	Indeks telesne mase (BMI)
TME	66,48 ± 9,66	71,14 ± 7,78	166,62 ± 3,65	25,60 ± 2,45
PME	73,38 ± 11,94	71,38 ± 7,32	166,62 ± 3,15	25,69 ± 2,29
Ukupno	69,12 ± 10,95	71,24 ± 7,51	166,62 ± 3,42	25,64 ± 2,36
<i>TME - Totalna mezorektalna ekscizija, PME – Transsekcija mezorektuma, BMI - body mass index, \bar{x} - srednja vrednost, SD - standardna devijacija</i>				

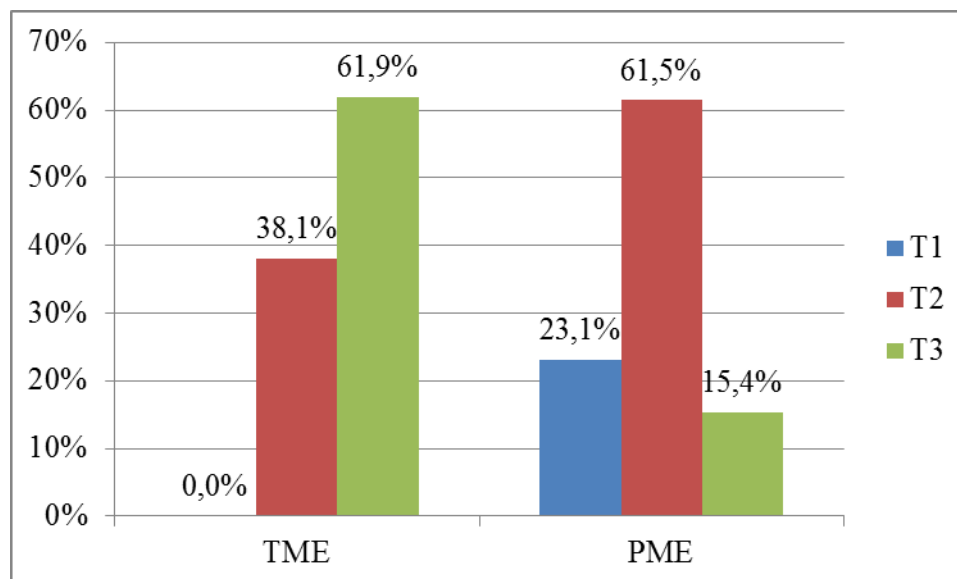
Upoređenjem opštih karakteristika bolesnika u odnosu na tip mezorektalne ekscizije kod pacijenata sa lokalizacijom karcinoma u srednjoj trećini rektuma, nismo utvrdili statistički značajnu razliku i to za godine starosti, telesnu težinu, telesnu visinu i indeks telesne mase.

Analizom stadijuma tumora prema TNM klasifikaciji i tipa mezorektalne ekscizije kod pacijenata sa karcinomom u srednjoj trećini rektuma utvrdili smo značajnu razliku ($\chi^2=9,7$ i $p<0.01$).

Bolesnici u grupi TME su imali najčešće karcinom u T3 stadijumu tumora (61,9%), dok su bolesnici u grupi PME imali najčešće karcinom u T2 stadijumu tumora (61,5%) (Tabela 25, Slika 25).

Tip ekscizije	T, n (%)			
	T1	T2	T3	Ukupno
TME	0 (0%)	8 (38,1%)	13 (61,9%)	21 (100%)
PME	3 (23,1%)	8 (61,5%)	2 (15,4%)	13 (100%)
Ukupno	3 (8,8%)	16 (47,1%)	15 (44,1%)	34 (100%)

TME - Totalna mezorektalna ekscizija, PME –Transsekcija mezorektuma



Slika 25. Zastupljenost pojedinih stadijuma karcinoma srednje lokalizacije u odnosu na tip mezorektalne ekscizije

Nije utvrđena statistički značajna razlika u broju pozitivnih limfnih nodusa kod ispitivanih bolesnika ($\chi^2=2,2$, $p=NS$). Nešto malo više od polovine bolesnika u grupi TME je imalo N1 zahvaćenost nodusa (57,1%), dok je najveći broj bolesnika u grupi PME bilo N0 (Tabela 26).

Tabela 26. Analiza zahvaćenosti limfnih nodusa kod karcinoma srednje lokalizacije			
Tip mezorektalne ekscizije	N		
	n (%)		
	N0	N1	Ukupno
TME	9 (42,9%)	12 (57,1%)	21 (100%)
PME	9 (69,2%)	4 (30,8%)	13 (100%)
Ukupno	18 (52,9%)	16 (47,1%)	34 (100%)

N - nodus, TME - Totalna mezorektalna ekscizija, PME –Transsekcija mezorektuma

Nije bilo registrovanih metastaza kod bolesnika sa tumorom u srednjoj trećini rektuma (Tabela 27).

Tabela 27. Analiza prisustva metastaza kod karcinoma srednje lokalizacije		
Tip ekscizije	Metastazen (%)	
	Bez metastaza	Ukupno
TME	21 (100%)	21 (100%)
PME	13 (100%)	13 (100%)
Ukupno	34 (100%)	34 (100%)

TME - Totalna mezorektalna ekscizija, PME –Transsekcija mezorektuma

Analiza primene zračenja i tipa mezorektalne ekscizije je pokazala primenu zračenja samo kod bolesnika u TME grupi ($\chi^2=0,6$, $p=NS$) (Tabela 28).

Tabela 28. Primena zračenja kod karcinoma srednje lokalizacije			
Tip mezorektalne ekscizije	Primena zračenja		
	n (%)		
	Da	Ne	Ukupno
TME	3 (14,3%)	18 (85,7%)	21 (100%)
PME	0 (0%)	13 (100%)	13 (100%)
Ukupno	3 (8,8%)	31 (91,2%)	34 (100%)
<i>TME - Totalna mezorektalna ekscizija, PME –Transsekcija mezorektuma</i>			

Jedino je kod bolesnika u grupi TME, sa lokalizacijom karcinoma u srednjoj trećini, izvedena stoma, što je statistički značajno češće u odnosu na bolesnike u grupi PME ($\chi^2=26,6$, $p<0,01$) (Tabela 29).

Tabela 29. Proporcija bolesnika sa izvedenom stomom kod karcinoma srednje lokalizacije			
Tip ekscizije	Izvedena stoma, n (%)		
	Da	Ne	Ukupno
TME	19 (90,5%)	2 (9,5%)	21 (100%)
PME	0 (0%)	13 (100%)	13 (100%)
Ukupno	19 (55,9%)	15 (44,1%)	34 (100%)
<i>TME - Totalna mezorektalna ekscizija, PME –Transsekcija mezorektuma</i>			

Vrste izvedenih stoma su bile podjednako zastupljene kod bolesnika sa lokalizacijom karcinoma u srednjoj trećini.

Ileostomu je imalo 47,6% bolesnika a kolostomu 42,9% u TME grupi (Tabela 30).

Tip mezorektalne ekscizije	Tip izvedene stome n (%)			
	Bez	Ileostoma	Kolostoma	Ukupno
TME	2 (9,5%)	10 (47,6%)	9 (42,9%)	21 (100%)
PME	13 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	13 (100%)
Ukupno	15 (44,1%)	10 (29,4%)	9 (26,5%)	34 (100%)

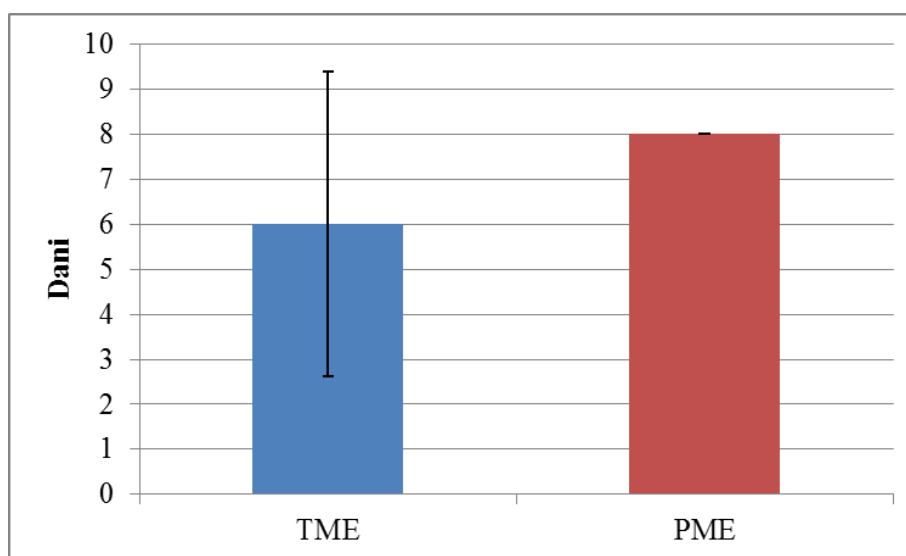
TME - Totalna mezorektalna ekscizija, PME –Transsekcija mezorektuma

Dehiscencija se javila kod 2(5,88%) pacijenta sa lokalizacijom karcinoma u srednjoj trećini rektuma u obe ispitivane grupe. Pojava dehiscencije kod bolesnika sa lokalizacijom karcinoma u srednjoj trećini rektuma pokazala je da se ona češće javlja u grupi TME 2(9,5%), jer u grupi PME sa karcinomom u srednjoj trećini rektuma, nije bilo dehiscencija ($\chi^2=0,03$) (Tabela 31).

Tip mezorektalne ekscizije	Pojava dehiscencije n (%)		
	Da	Ne	Ukupno
TME	2 (9,5%)	19 (90,5%)	21 (100%)
PME	0 (0%)	13 (100%)	13 (100%)
Ukupno	2(5,88%)	32(94,12%)	34 (100%)

TME - Totalna mezorektalna ekscizija, PME –Transsekcija mezorektuma

Nije postojala značajna razlika u prosečnom vremenu do pojave dehiscencije u ispitivanim grupama bolesnika sa lokalizacijom karcinoma u srednjoj trećini rektuma u odnosu na tip mezorektalne ekscizije kod karcinoma srednje lokalizacije (Slika 27).



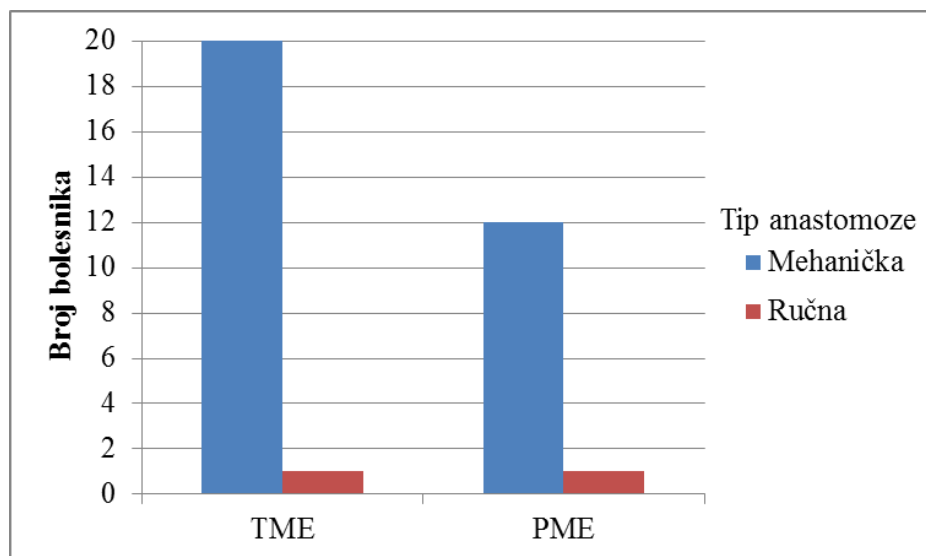
Slika 27. Prosečno vreme do pojave dehiscencije u ispitivanim grupama

Nije ustanovljena značajna razlika u ASA skoru kod pacijenata sa lokalizacijom karcinoma u srednjem segmentu ($\chi^2=2,8$, $p=NS$) (Tabela 32).

Tip mezorektalne ekscizije	ASA n (%)			
	1	2	3	Ukupno
TME	6 (28,6%)	6 (28,6%)	9 (42,9%)	21 (100%)

PME	1 (7,7%)	3 (23,1%)	9 (69,2%)	13 (100%)
Ukupno	7 (20,6%)	9 (26,5%)	18 (52,9%)	34 (100%)
TME - Totalna mezorektalna ekscizija, PME –Transsekcija mezorektuma				

Najveći broj anastomoza je izveden mehanički, tako da nije bilo značajne razlike u vrsti anastomoze u ispitivanim grupama (Slika 18).



Slika 18. Tip anastomoze kod pacijenata sa lokalizacijom karcinoma u srednjoj trećini rektuma

Pojava lokalnog recidiva kod operisanih bolesnika sa karcinomom u srednjoj trećini nije zavisila od tipa mezorektalne ekscizije, već samo od stadijuma tumora.

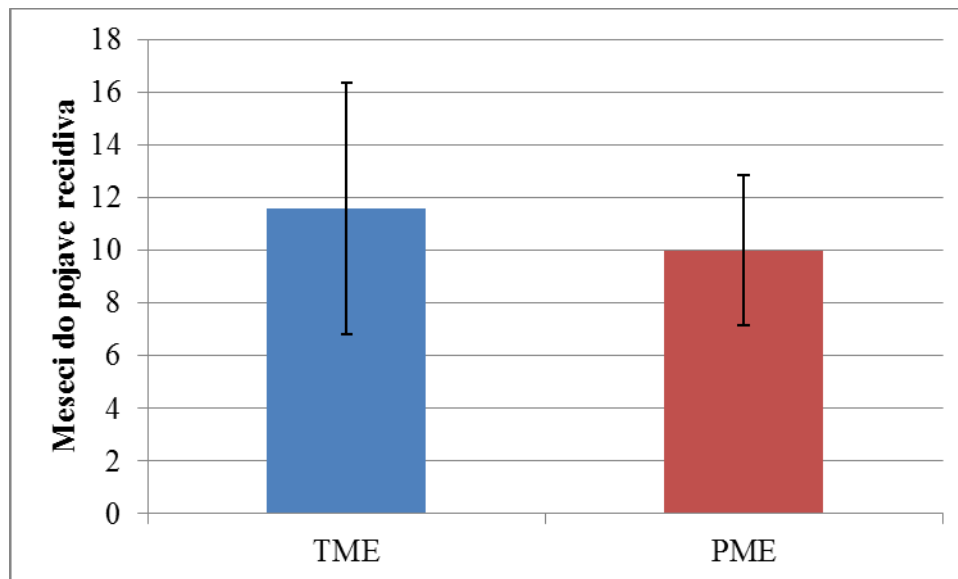
Svi pacijenti sa recidivom su bili u T4 stadijumu.

Nije bilo statistički značajne razlike u pojavi recidiva u ispitivanim grupama ($\chi^2=0,03$, $p=NS$) (Tabela 33).

Tip mezorektalne ekscizije	Pojava lokalnog recidiva n (%)		
	Da	Ne	Ukupno
TME	2 (9,5%)	19 (90,5%)	21 (100%)
PME	1 (7,7%)	12 (92,3%)	13 (100%)
Ukupno	3 (8,8%)	31 (91,2%)	34 (100%)

TME - Totalna mezorektalna ekscizija, PME –Transsekcija mezorektuma

Nije bilo značajne razlike u proteklom vremenu do pojave recidiva kod bolesnika u zavisnosti od tipa mezorektalne ekscizije kod karcinoma srednje lokalizacije (Slika 28).

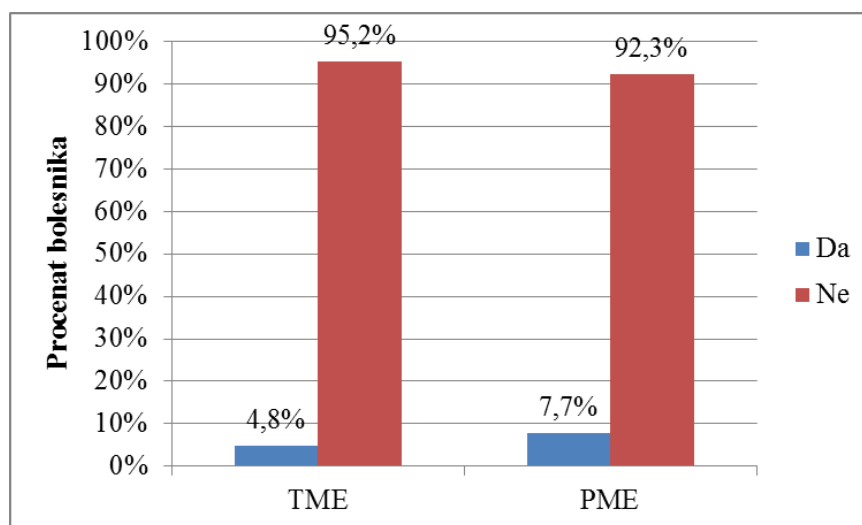


Slika 28. Prosečno vreme do pojave recidiva kod bolesnika u zavisnosti od tipa mezorektalne ekscizije kod karcinoma srednje lokalizacije

Stenoza u ispitivanim grupama sa karcinomom u srednjoj trećini se javila kod dva bolesnika, kod jednog u TME grupi i kod jednog u grupi PME, te nije bilo statistički značajne razlike ($\chi^2=0,12$, $p=NS$) (Tabela 34, Slika 29).

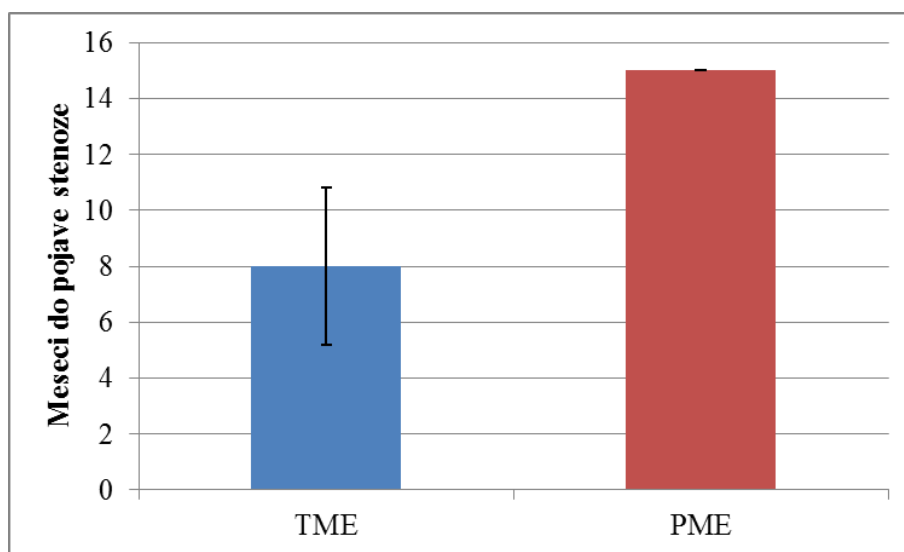
Tip ekscizije	Pojava stenoze, n (%)		
	Da	Ne	Ukupno
TME	1 (4,8%)	20 (95,2%)	21 (100%)
PME	1 (7,7%)	12 (92,3%)	13 (100%)
Ukupno	2 (5,9%)	32 (94,1%)	34 (100%)

TME - Totalna mezorektalna ekscizija, PME –Transsekcija mezorektuma



Slika 29. Pojava stenoze kod bolesnika sa karcinomom rektuma srednje lokalizacije

Nije postojala značajna razlika u vremenu do pojave stenozе u odnosu na tip mezorektalne ekscizije (Slika 30).



Slika 30. Prosečno vreme do pojave stenozе u ispitivanim grupama

Do povrede nerava došlo je kod dva (9,52%) pacijenta u TME grupi i nije bilo pacijenata sa povredom nerava u PME grupi (Tabela 35).

Tabela 35. Povreda nerava kod bolesnika sa karcinomom rektuma srednje lokalizacije			
Tip mezorektalne ekscizije	Povreda nerva, n (%)		
	Da	Ne	Ukupno
TME	2(9,52%)	19 (90,47%)	21 (100%)
PME	0 (0%)	13 (100%)	13 (100%)
Ukupno	2 (5,88%)	32(94,11%)	34 (100%)

TME - Totalna mezorektalna ekscizija, PME –Transsekcija mezorektuma

Ispitivanjem pojave specifičnih komplikacija kod bolesnika sa karcinomom rektuma u srednjoj trećini, utvrđeno je da se one javljaju češće u grupi TME, ali bez statističke značajnosti ($\chi^2=0,12$, $p=NS$) (Tabela 36).

Tabela 36. Ukupna pojava specifičnih komplikacija kod bolesnika sa karcinomom rektuma srednje lokalizacije					
Tip mezorektalne ekscizije	Pojava specifičnih komplikacija, n (%)				
	Dehiscencija anastomoze	Stenoza Anastomoze	Recedivi	Povreda nerava	Ukupno
TME (n=21)	2(9,52%)	1 (4,8%)	2 (9,5%)	2(9,52%)	7 (33,33%)
PME (n=13)	0(0%)	1 (7,7%)	1 (7,7%)	0(0%)	2 (15,4%)
Ukupno (n=34)	2(5,88%)	2 (5,9%)	3 (8,8%)	2(5,88%)	9 (26,5%)

TME - Totalna mezorektalna ekscizija, PME – Transsekcija mezorektuma

Nije bilo trombo-embolijskih komplikacija u ispitivanim grupama bolesnika sa karcinomom srednje trećine rektuma (Tabela 37).

Tabela 37. Pojava tromboze kod bolesnika sa karcinomom rektuma srednje lokalizacije			
Tip mezorektalne ekscizije	Tromboza n (%)		
	Da	Ne	Ukupno
TME	0 (0%)	21 (100%)	21 (100%)
PME	0 (0%)	12 (100%)	13 (100%)
Ukupno	0 (0%)	34 (100%)	34 (100%)

TME - Totalna mezorektalna ekscizija, PME – Transsekcija mezorektuma

Krvarenje se javilo kod dva bolesnika (5,9%) u ispitivanim grupama, kod jednog u TME i kod jednog u PME grupi, utvrđeno je da nije bilo statistički značajne razlike u odnosu na tip mezorektalne ekscizije kod bolesnika sa karcinomom srednje lokalizacije ($\chi^2=0,12$, $p=NS$) (Tabela 38).

Tabela 38. Krvarenje kod bolesnika sa karcinomom rektuma srednje lokalizacije			
Tip ekscizije	Pojava krvarenja, n (%)		
	Da	Ne	Ukupno
TME	1 (4,8%)	20 (95,2%)	21 (100%)
PME	1 (7,7%)	12 (92,3%)	13 (100%)
Ukupno	2 (5,9%)	32 (94,1%)	34 (100%)
<i>TME - Totalna mezorektalna ekscizija, PME –Transsekcija mezorektuma</i>			

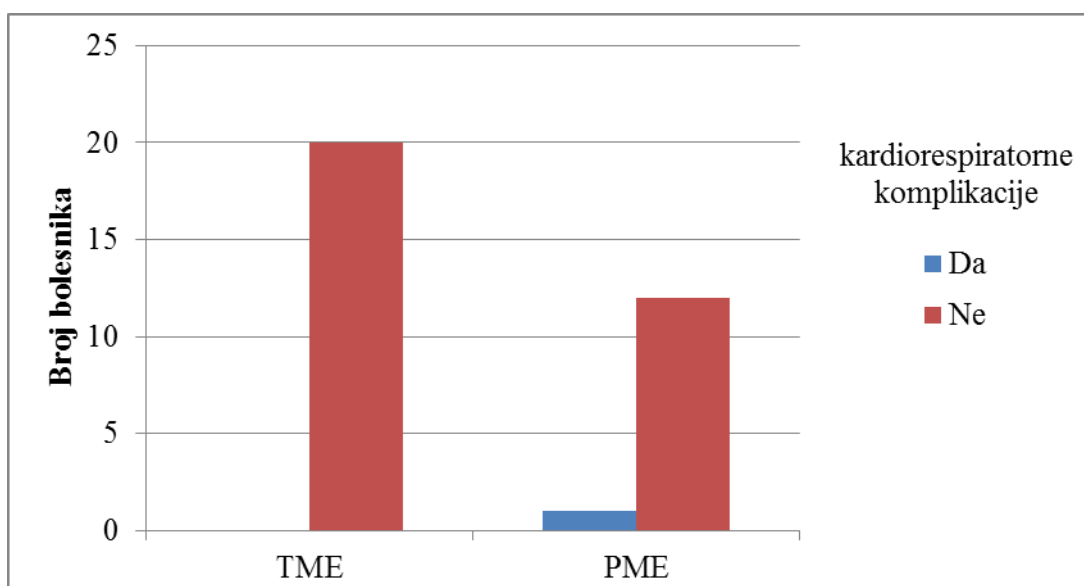
Ileus je nastao kod dva bolesnika (5,9%) i nije bilo statistički značajne razlike u odnosu na tip mezorektalne ekscizije ($\chi^2=0,12$, $p=NS$) (Tabela 39).

Tabela 39. Pojava ileusakod bolesnika sakarcinomom rektuma srednje lokalizacije			
Tip mezorektalne ekscizije	Ileus n (%)		
	Da	Ne	Ukupno
TME	1 (4,8%)	20 (95,2%)	21 (100%)
PME	0	13 (100%)	13 (100%)
Ukupno	1(2,9%)	33 (97,1%)	34 (100%)
<i>TME - Totalna mezorektalna ekscizija, PME –Transsekcija mezorektuma</i>			

U grupi ispitivanih bolesnika sa karcinomom u srednjoj trećinirektuma nije bilo značajne razlike u pojavi kardiorespiratornih komplikacija u odnosu na tip mezorektalne ekscizije ($\chi^2=0,63$, $p=NS$) (Tabela 40).

Tabela 40. Pojava kardiorespiratornih komplikacijakod bolesnika sa karcinomom rektuma srednje lokalizacije

Tip mezorektalne ekscizije	Kardiorespiratorne komplikacije		
	n (%)		
	Da	Ne	Ukupno
TME	0	21 (100%)	21 (100%)
PME	1(7,69%)	13 (100%)	13 (100%)
Ukupno	1 (2,9%)	33 (94,1%)	34 (100%)



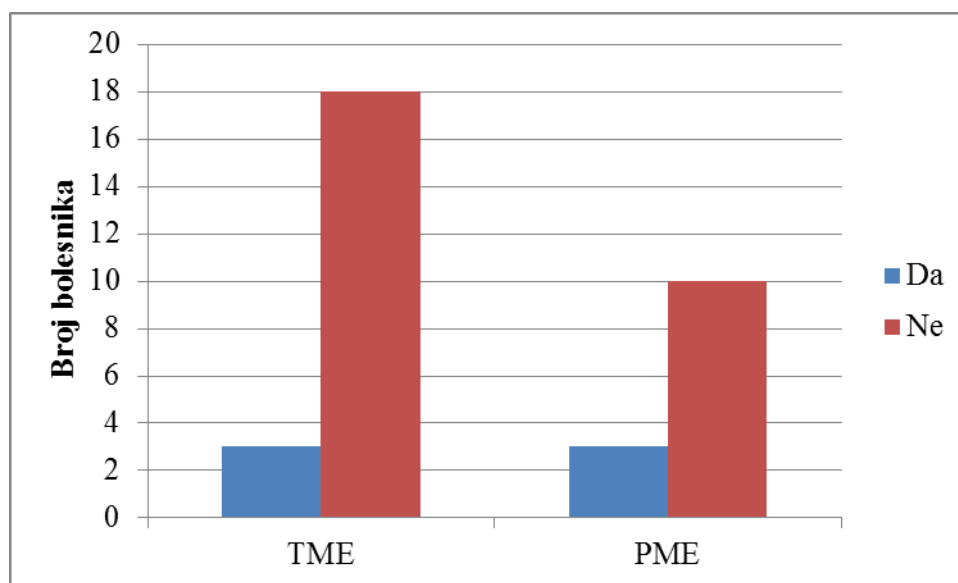
Slika 31. Pojava kardiorespiratornih komplikacija u ispitivanim grupama sa karcinomom u srednjoj trećini rektuma

Pojava nespecifičnih komplikacija je bila ujednačena u ispitivanim grupama sa lokalizacijom karcinoma u srednjoj trećini rektuma.

Ukupno je četvero bolesnika imalo neku od ovih komplikacija ($\chi^2=0,4$, $p=NS$) (Tabela 41).

Tabela 41. Pojava nespecifičnih komplikacija kod bolesnika sa karcinomom rektuma srednje lokalizacije			
Tip mezorektalne ekscizije	Nespecifične komplikacije		
	n (%)		
	Da	Ne	Ukupno
TME	2 (9,5%)	19 (90,5%)	21 (100%)
PME	2 (15,4%)	11 (84,6%)	13 (100%)
Ukupno	4 (11,8%)	30 (88,2%)	34 (100%)

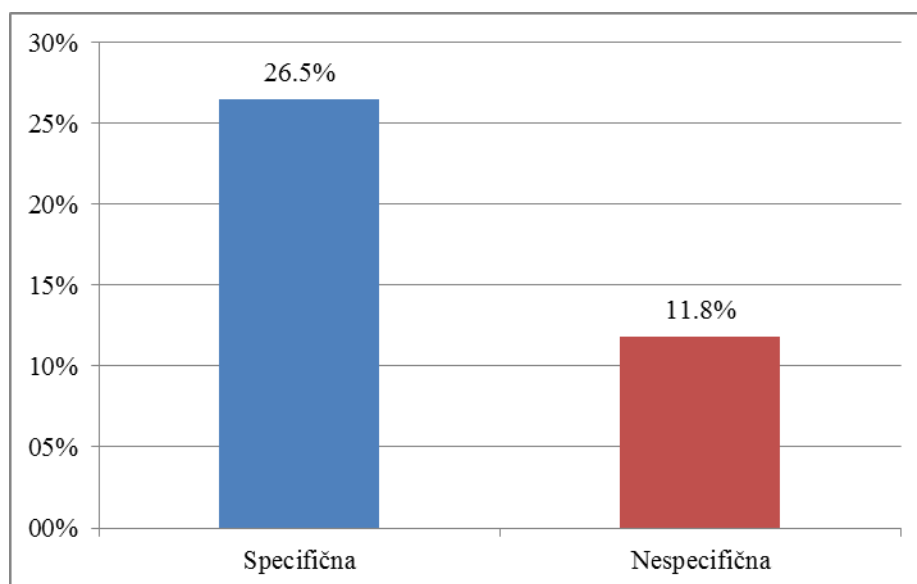
TME - Totalna mezorektalna ekscizija, PME –Transsekcija mezorektuma



Slika 32. Pojava nespecifičnih komplikacija u ispitivanim grupama sa lokalizacijom karcinoma u srednjoj trećini rektuma

Morbiditet u odnosu na ukupnu pojavu komplikacija (specifičnih i nespecifičnih) kod svih bolesnika sa karcinomom rektuma srednje lokalizacije iznosi 38,3%. Od toga je 26,5% imalo specifičnu, dok je njih 11,8% imalo nespecifičnu komplikaciju.

Nije ustanovljena značajna razlika u morbiditetu u odnosu na tip mezorektalne ekscizije ($p=NS$) (Slika 33).

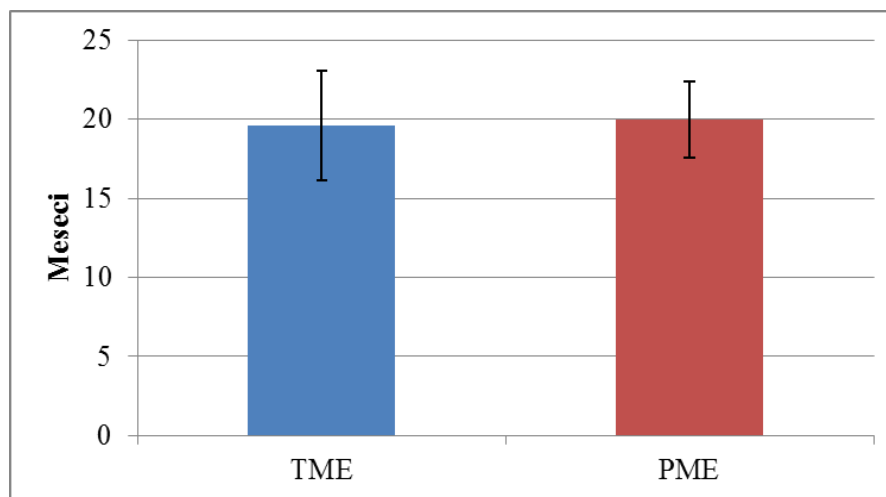


Slika 33. Morbiditet u TME i PME grupi pacijenata sa karcinomom u srednjoj trećini rektuma

Prosečno vreme do pojave recidiva, kao i stenoze, se nije značajno razlikovalo kod operisanih bolesnika u ispitivanim grupama (Tabela 42).

Tabela 42. Prosečno vreme do pojave recidiva i stenoze kod bolesnika sa karcinomom rektuma srednje lokalizacije			
Tim mezorektalne ekscizije		Recidiv (meseći)	Stenoza (meseći)
TME	Broj bolesnika	2	1
	Srednja vrednost	16.0	10.0
	SD	2.83	.
PME	Broj bolesnika	1	1
	Srednja vrednost	8.0	15.0
	SD	.	.
Ukupno	Broj bolesnika	3	2
	Srednja vrednost	13.3	12.5
	SD	5.03	3.54
<i>SD – standardna devijacija</i>			

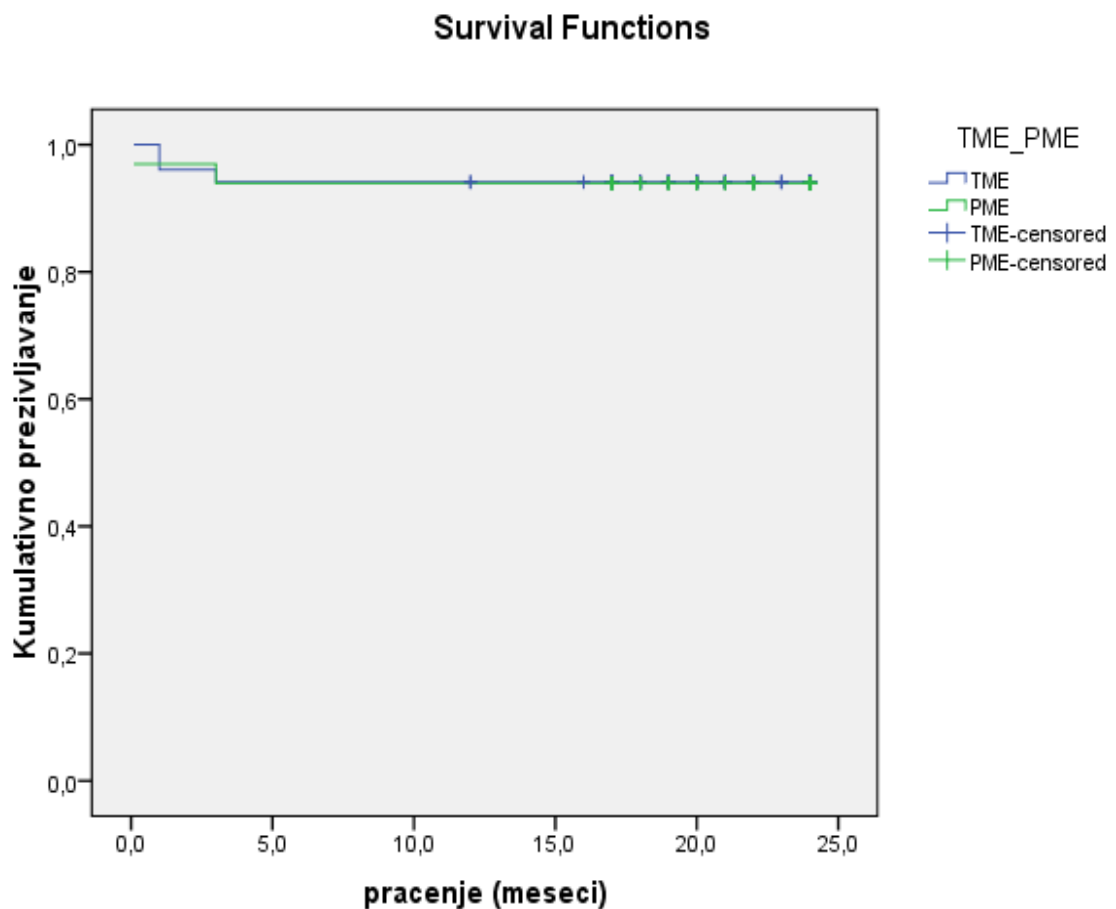
Prosečna dužina praćenja operisanih bolesnika sa karcinomom u srednoj trećini rektuma je iznosila $19,6 \pm 3,5$ meseci za pacijenteu TME grupi, dok su bolesnici u PME grupi praćeni $20 \pm 2,4$ meseci, tako da nije postojala značajna razlika u vremenu praćenja u ispitivanim grupama (Slika 34).



Slika 34. Prosečna dužina praćenja bolesnika sa karcinomom srednje lokalizacije

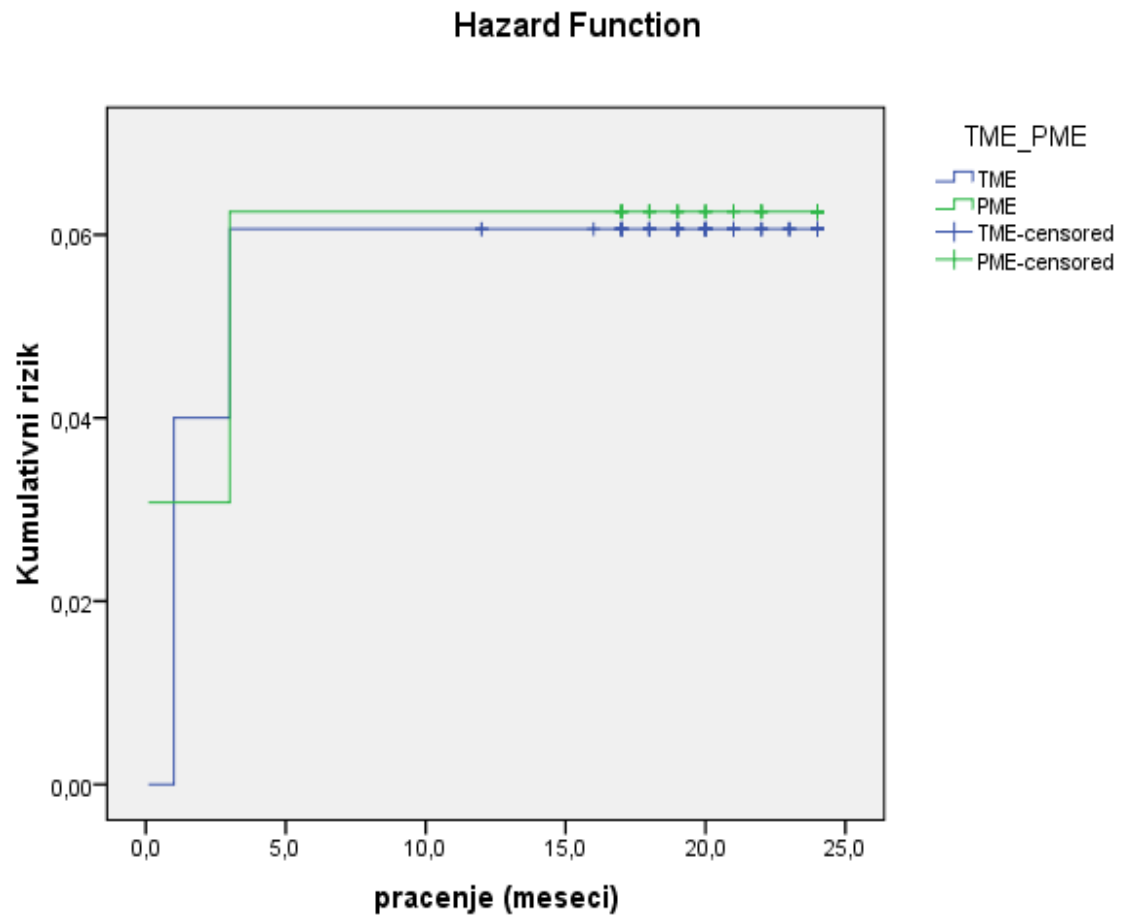
5.5. Ispitivanje preživljavanja operisanih bolesnika u studiji

Korišćenjem Log Rank (Mantel-Cox) testa jednakosti distribucije preživljavanja u zavisnosti od tipa mezorektalne ekscizije (TME ili PME) nije registrovana značajna razlika u preživljavanju između pacijenata kod kojih se radi totalna mezorektalna ekscizija i transsekcija mezorektuma tokom perioda praćenja (Slika 35).



Slika 35. Mantel Cox kriva preživljavanja bolesnika u ispitivanim grupama

Nije registrovan značajniji kumulativni rizik između grupa TME i PME tokom perioda praćenja bolesnika (Slika 36).



Slika 36. Kumulativni rizik preživljavanja bolesnika u zavisnosti od tipa mezorektalne ekscizije

6. DISKUSIJA

U današnje vreme stopa kurativnih resekcija sa očuvanjem sfinkternog mehanizma se značajno povećala, tj. smanjen je broj operacija sa trajnom kolostomom, a postoperativni i operativni mortalitet su značajno sniženi (121).

Karcinom rektuma je oboljenje koje je moguće uspešno izlečiti, ukoliko se rano otkrije i kvalitetno sprovede adekvatna terapija.

Radikalna resekcija rektuma je zadatak broj jedan, a prema određenom broju autora, tehnička neresektabilnost ne postoji, jer nema struktura u neposrednoj blizini, koje se ne bi u bloku mogle resecirati sa rektumom (122).

U hirurgiji CRC od posebne je važnosti limfadenektomija. Principi onkološke hirurgije, gde se poseban naglasak stavlja na adekvatnu limfadenektomiju, poznati su i postoje još od 19.veka. Granice limfadenektomije kod karcinoma kolona relativno su jasno određene, obzirom na lokalizaciju limfnih puteva i limfnih čvorova uz glavne arterije kolona.

Kada je u pitanju karcinoma rektuma u zadnje dve decenije došlo je do značajnih promena u shvatanju onkološkog radikaliteta (123,124,125).

Prema najnovijim shvatanjima, limfna drenaža rektuma sadržana je unutar tkiva mezorektuma, koji je obavijen tankom rektalnom fascijom (fascia propria recti).

Oštrom disekcijom u ovom avaskularnom sloju moguće je u celosti odstraniti sve tkivo mezorektuma, bez povređivanja hipogastričnih živaca koji se nalaze neposredno iza ove fascije, tj. između presakralne i rektalne fascije.

Posebno je važan koncept oštre disekcije, tzv. mezorektalne ekscizije, kojom se u celosti odstranjuje sve tkivo mezorektuma i time bitno smanjuje mogućnost zaostajanja pozitivnih limfnih čvorova u tkivu uz zid male karlice, što nije redak slučaj kod tupe disekcije.

Totalna mezorektalna ekscizija je u velikoj meri izmenila lokoregionalnu kontrolu tumorske bolesti kod operacija karcinoma rektuma, a uvođenjem hemioterapije i radioterapije u

kombinaciji, i to u vidu preoperativne, neoadjuvantne terapije, olakšano je i znatno poboljšano hirurško lečenje lokalno uznapredovalih tumora.

Sa druge strane poboljšanje preživljavanja je postignuto uvođenjem hemioterapije postoperativno kod bolesnika u II I III stadijumu bolesti (126).

Kroz mnogobrojne studije pokazano je da je TME dovela do značajnog pada stope lokalnog recidiva i poboljšanja petogodišnjeg preživljavanja, ali sa druge strane ova metoda je produžila trajanje operacije, a dehiscencija anastomoze je postala veliki problem, tako da se težiilo unapređenju tehnike, što je dalo prostora transsekciji mezorektuma.

Hirurške komplikacije predstavljaju veliku i neposrednu opasnost po život bolesnika, te je jedna od ključnih postavki u hirurgiji upravo prevencija hirurških komplikacija.

Rezultati lečenja karcinoma rektuma metodama TME i PME mogu se pratiti na više načina, kroz multiinstitucionalne, kontrolisane studije ili kroz epidemiološke podatke o incidenci i mortalitetu u nekoj državi, koji pokazuju ukupne podatke i time predstavljaju rad celokupne zdravstvene službe.

Osnovni cilj kod operacija rektuma je brzo i uspešno zarastanje hirurške rane. Svako neuspešno zarastanje će uzrokovati pojavu teških komplikacija koje ugrožavaju život bolesnika, potrebu za dodatnim hirurškim intervencijama, produžava dužinu i troškove bolničkog lečenja, a kao posledicu može imati i dugotrajnu nesposobnost za normalan život operisanih bolesnika. Uprkos napretku u veštini i hirurškoj tehnici u korišćenju najsavremenijih tehnoloških dostignuća, kod određenog broja bolesnika i dalje dolazi do pojave komplikacija.

Dok određeni broj pacijenata umire zbog hemoragijskih ili kardioloških komplikacija tokom hirurškog tretmana, upravo su postoperativne komplikacije te koje uzimaju najveći udeo u morbiditetu i mortalitetu u opštoj hirurškoj praksi.

Njihovo postojanje smanjuje dužinu preživljavanja, nezavisno od složenosti hirurškog zahvata I preoperativnog zahvata.

U cilju poboljšanja rezultata lečenja karcinoma rektuma neophodno je prevenirati ili što ranije otkriti komplikacije operativnog lečenja, koje su neizbežan pratilac i preduzeti odgovarajuće terapijske mere, koje su preduslov poboljšanja rezultata lečenja.

Rezultate lečenja pacijenata operisanih zbog karcinoma rektuma metodama TME i PME u našem istraživanju smo posmatrali kroz pojavu komplikacija.

Sve komplikacije operativnog lečenja smo razmatrali kao specifične, nespecifične (opšte) i ukupne komplikacije.

TME je primenjena kod 51(60,71%) pacijenta, a PME kod 33(39,29%) pacijenta. Kod svih pacijenata sa lokalizacijom karcinoma u proksimalnoj trećini rektuma (n=20) rađena je PME, kao i kod 13(39,39%) pacijenata sa lokalizacijom karcinoma u srednjoj trećini.

Kod svih pacijenata sa lokalizacijom karcinoma u distalnoj trećini rađena je TME (n=30), kao i kod 41,2% pacijenata sa lokalizacijom karcinoma u srednjoj trećini rektuma (n=21).

Od 84 bolesnika, nakon operativnog lečenja, specifične komplikacije su registrovane kod 18(37,3%) pacijenata u TME grupi i kod 4(12,1%) pacijenta u PME grupi.

Specifične komplikacije su se statistički značajno češće javljale u grupi bolesnika sa TME.

Iako je procentualno više bolesnika u grupi PME 5(15,2%) pacijenata imalo nespecifičnu komplikaciju, u odnosu na TME 5(9,8%), ova razlika nije statistički značajna.

Morbiditet u odnosu na ukupnu pojavu komplikacija (specifičnih i nespecifičnih) kod svih bolesnika iznosi 38,1% i to 26,2% je imalo specifičnu, dok je njih 11,9% imalo nespecifičnu komplikaciju operacije. Iako procentualno postoji veća zastupljenost ukupnih komplikacija u grupi TME, nije ustanovljena statistički značajna razlika u odnosu na PME grupu.

U izveštajima drugih autora koji su analizirali znatno veći broj pacijenata navodi se učestalost specifičnih i nespecifičnih komplikacija operativnog lečenja od 28% i 10% (127), 26% i 7% (128), 30% i 19% (129).

Standardizovana stopa incidencije za CRC u Srbiji iznosi 26,6 na 100.000 za celokupnu populaciju. Po stopi mortaliteta Srbija spada u zemlje sa visokim mortalitetom.

Ukupni mortalitet bolesnika u našem istraživanju, operisanih metodama TME i PME je bio 5,95%. U grupi sa TME mortalitet je iznosio 5,88%, a u grupi PME 6,0%. Utvrdili smo da nema značajne razlike u mortalitetu u odnosu na tip mezorektalne ekscizije.

Jullumstro i sar. (130) navode postoperativne komplikacije kod 44% operisanih bolesnika sa diabetes mellitus-om i kod 41% obolelih bez, kao i stopu mortaliteta od 6% i 5% kod obolelih sa i bez šećerne bolesti. Smanjenje stope mortaliteta sa 14,1% na 8,5% i povećanje ukupnog i tumor specifičnog petogodišnjeg preživljavanja, nakon poređenja rezultata operativnog lečenja bolesnika sa CRC u dva vremenska perioda, Mc Ardle i sar. pripisuju napretku i boljoj hirurškoj tehnici i postoperativnoj nezi obolelih (131).

Incidenca oboljevanja i stopa mortaliteta od CRC u većini zemalja su značajno viši kod muškaraca nego kod žena (132).

U našem istraživanju polna distribucija ispitanika pokazuje dva puta veću zastupljenost muškaraca u odnosu na žene, jer je operisano 58(69%) muškaraca i 26 žena (31%), (odnos M:Ž=2,2:1). Neki izveštaji autora ukazuju na bolje rezultate u smislu preživljavanja kod žena (133), dok pojedini autori ne nalaze takvu razliku. Manja učestalost oboljevanja kod žena, može se objasniti protektivnom ulogom koju imaju estrogenski hormoni tokom reproduktivnog perioda, tako da je prosečna starost veća kod žena u trenutku postavljanja dijagnoze (134).

Prosečna starost obolelih u našem istraživanju je iznosila u grupi TME $59 \pm 10,69$ godina, a u grupi PME $55 \pm 8,87$ godina i odgovara prosečnoj starosti obolelih u objavljenim radovima u kojima je bilo značajno veći broj bolesnika.

Sa godinama starosti dolazi do progresivnog smanjenja funkcionalne rezerve različitih organa i organskih sistema uz povećanje učestalosti udruženih bolesti.

Starija životna dob je u više studija bila povezana sa većom stopom postoperativnih komplikacija, odnosno sa uvećanjem postoperativnog morbiditeta i mortaliteta (135).

U našoj seriji operisanih bolesnika ASA skor je bio ujednačen u ispitivanim grupama. Najveći broj pacijenata je imao ASA skor 2, ukupno 39 (46,4%) pacijenata. Postoje različiti stavovi o uticaju ASA skora na rezultate lečenja (136,137,138,139).

Kroz skorašnje studije, pokazano je da povećanje ASA skora predstavlja nezavisan prognostički faktor neposrednog postoperativnog mortaliteta kod starijih osoba (140).

Uniforman pristup u lečenju obolelih sa CRC uz kontrolu kvaliteta operativnog lečenja prema Andreoni-u i sar. najznačajniji je faktor boljih rezultata lečenja. U njihovoj seriji bolesnika postoperativni morbiditet i mortalitet iznose 38% i 0,8%.

Veoma bitan faktor koji poboljšava rezultate operativnog lečenja i smanjuje postoperativni mortalitet predstavlja iskustvo i umešnost hirurga.

Almoudaris sa saradnicima analizirajući bazu podataka o operisanim bolesnicima sa CRC u Engleskoj, kod kojih je učinjena primarna resekcija, u periodu između 2000. i 2008. godine, uz približno isti procenat reoperacija kod bolesnika sa postoperativnim komplikacijama od oko 4,8%, ukazuje na značajnu razliku u stopi neuspeha učinjenih procedura između pojedinih bolnica, koja se kretala između 11,1% i 16,8%. Samim tim i stopa mortaliteta je bila značajno različita, između 5,4% i 9,3% (141).

Analiza petoro umrlih bolesnika u našem istraživanju, pokazala je da je od tri umrla u grupi TME, uzrok smrti kod dva pacijenta bila dehiscencija anastomoze, a kod jednog kardiorespiratorna insuficijencija, a u grupi PME umrla su dva pacijenta, jedan od posledica srčane slabosti, a jedan zbog tromboembolijske komplikacije. Umrli pacijenti su imali izražene komorbiditete, tako da sve ovo nameće potrebu pažljivijeg izbora vrste operativne procedure kod obolelih preko 75 godina sa izraženim komorbiditetom.

Rezultati postoperativnog morbiditeta i mortaliteta u našoj seriji bolesnika operisanih metodama TME i PME su u potpunosti prihvatljivi, posebno ako se uzme u obzir činjenica da se radi samo o obolelima sa karcinomom rektuma.

Uprkos konstantnom unapređenju hirurške tehnike, dehiscencija anastomoze ostaje jedna od glavnih uzroka ranog postoperativnog morbiditeta i mortaliteta (142,143,144).

TME je operacija koju prati veliki broj anastomotskih komplikacija, od kojih je najznačajnija i najopasnija dehiscencija anastomoze, dok su ove komplikacije ređe kod viših anastomoza, naročito intraperitonealnih, tj. kod tumora proksimalne trećine rektuma.

Kod svih anastomoza koje su do 5 cm od anokutane linije, kao i kod viših kod kojih je povećan rizik od nastanka komplikacija, izvodi se proksimalna derivaciona stoma, u cilju prevencije

dehiscencije anastomoza (1). U seriji naših bolesnika kod 96,1% pacijenata iz TME grupe izvedena protektivna ileostoma ili transverzokolostoma, a u grupi PME nije rutinski izvođena.

Od posebne važnosti u toku operacije ovim metodama je da mezorektum ostane intaktan uz poseban osvrt na distalni i lateralni klirens. Kod intraperitonealnih malignih tumora rektuma mora se voditi računa da mezorektum bude resecirana najmanje 1-2 cm niže od ekscizije samog zida rektuma zbog planiranja anastomoze na nivou ostatka distalnog mezorektuma sa ciljem da se izbegne segment bez vaskularizacije, što je vrlo čest slučaj nakon TME kod niskih tumora. Ujedno je to i najčešći razlog dehiscencije anastomoza. Kod malignih tumora srednje trećine rektuma disekcija se izvodi do niivoa karličnog plexusa i u istoj visini se preseca mezorektum celim obimom.

Kolorektalna anastomoza u toku TME i PME ima svoje specifičnosti kada se formira, u toku zarastanja, kao i kada nastanu komplikacije. U cilju smanjenja komplikacija vršene su različite modifikacije kako u načinu izvođenja anastomoze, tako i u operativnom pristupu, a jedan od najznačajnijih aspekata hirurškog rada danas su prevencija, sposobnost prepoznavanja i adekvatnog lečenja postoperativnih komplikacija.

U studijama koje su rađene posle 1990. god dokazana je učestalost dehiscencija nakon niskih resekcija rektuma od 2,2-25% (145).

U studiji koju je sproveo Mac Farlane do dehiscencije anastomose je došlo kod 17,4% pacijenata (11% pacijenata klinički evidentne i 6,4% rengenološki), incidenca lokalnog recidiva u petogodišnjem periodu iznosila je 4% (146).

Karanjia je sa saradnicima dokazao da se dehiscencije češće javljaju nakon TME i niskih anastomoza, kreiranih ispod 6 cm. Kod 11% pacijenata klinički evidentne i 6,4% supkliničke dehiscencije. Dehiscencije su se manifestovale kao peritonitis i kroz formirane karlične kolekcije (147).

Krivokapić sa saradnicima u seriji od ukupno 286 operisanih bolesnika navodi klinički značajne dehiscencije kod 5,95% bolesnika (148).

U našoj seriji bolesnika dehiscencija se javila kod 6 pacijenata (7,1%) u obe ispitivane grupe.

U grupi TME do dehiscencije anastomoze je došlo kod 5(9,8%) pacijenata, a u grupi PME kod 1(3,0%) pacijenta. Utvrđeno je da se dehiscencije češće javljaju kod pacijenata kod kojih je rađena totalna mezorektalna ekscizija u odnosu na pacijente sa transsekcijom mezorektuma.

Kod dva bolesnika iz TME grupe bilo je znakova supkliničke dehiscencije sa pojavom oskudne drenaže fekaloidnog sadržaja koji je pokazivao tendenciju smanjivanja produženom hiperpireksijom. Kod svih bolesnika iz ove grupe primenjeno je konzervativno lečenje (antibiotici, produžena drenaža, prekid enteralnog unosa, TPN) tako da je lečenje završeno bez reoperacije.

Kod 4 bolesnika bila je jasna, klinički evidentna slika popuštanja anastomose. Kod dva bolesnika pojavila se veća količina (preko 500 mL) fekalnog sadržaja na drenu sa znacima pelvične sepse, a kod dva bolesnika sa znacima lokalizovanog peritonitisa uz sterkorralnu fistulizaciju na drenu. Kod svih pacijenata sa kliničkom slikom akutnog abdomena radili smo reoperaciju primenom procedure po Hartmann-u.

U studiji koju su sproveli Peters i saradnici klinički evidentna dehiscencija zabeležena je kod 11,6% bolesnika (124).

Irvin sa saradnicima u seriji od 120 operisanih bolesnika opisali su dehiscenciju kolorektalne anastomoze sa posledičnom reoperacijom kod 10(8,33%) bolesnika (149).

Heald i Leicester u seriji od 100 operisanih bolesnika imaju klinički potvrđenu dehiscenciju kod 13(13%) bolesnika. Dehiscencija nije zabeležena kod anastomoza koje su bile iznad 7 cm, ali je do popuštanja došlo kod tri pacijenta kada je anastomoza bila između 5,5 i 7 cm i čak kod 10 pacijenata je zabeležena dehiscencija sa anastomozom ispod 5 cm (150).

U studiji koju su sproveli Goligher i sar. klinički evidentne dehiscencije nađene su kod 3% bolesnika (151).

Zannini i sar. su u svom istraživanju evidentirali dehiscenciju anastomoze kod 9% operisanih bolesnika (152), dok Harris sa saradnicima beleži popuštanje anastomoze kod 5,2% bolesnika (153). Kod četiri pacijenta je rađena reintervencija.

Primarni cilj u lečenju dehiscencija anastomoza nakon TME i PME je da se ograniči i efikasno reši dehiscencija i time smanje mortalitet i morbiditet (87,154).

U 50% slucajeva dehiscencije zarastaju spontano, a kada to nije slučaj, potrebno je napraviti derivantnu stomu, ukoliko već ne postoji. Ukoliko ne dodje do saniranja i nakon 2-3 meseca, reoperacija je neophodna. U slučajevima kada je dehiscencija nastala zbog nekroze i ishemije, primenjuje se Hartmanova procedura (155).

Bitno je pokušati da se spasi anastomoza, zbog činjenice da je mortalitet kod pacijenata lečenih TME i PME dvostruko veći ukoliko dođe do dehiscencije anastomoze, u odnosu na pacijente kod kojih je anastomoza primarno zrasla (156).

U našem istraživanju kao nezavisni faktori rizika za nastanak dehiscencija pokazali su se muški pol, lokalizacija karcinoma tj. visina anastomose i tip mezorektalne ekscizije, dok starost bolesnika, vrednosti BMI i prisustvo gojaznosti nisu imali uticaja na pojavu dehiscencije.

U literaturi se navodi da **godine starosti** utiču na pojavu dehiscencije anastomoze kod kojih je rađena TME ili PME, jer je kod starijih ljudi prisutna hipoproteinemija, hipovitaminoza i malnutricija (157).

Maruschi i saradnici su pokazali da nakon opsežnih hirurških intervencija, ali i katabolizma zbog maligne bolesti, dolazi do češće pojave dehiscencije anastomoze, a posledično i do većeg morbiditeta i mortaliteta (158).

U velikom broju studija pokazalo se da je učestalost dehiscencija kod **gojaznih pacijenata** veća 2-3 puta. **Pol** kao faktor rizika igra ulogu u nastajanju dehiscencija anastomoze primarno zbog razlike u anatomiji karlice među polovima. Kod muškaraca karlica je uska, duboka, te je idealna anastomoza tehnički teže izvodljiva, posledično sa češćim dehiscencijama, za razliku od žena kod kojih je karlica plitka i široka (155).

Učestalost dehiscencije raste sa povećanjem **ASA skora**, tako da sa svakim stepenom povećanja ASA skora, učestalost dehiscencije raste 2,5 puta (159).

Poremećaji metabolizma, izražena anemija, hipoproteinemija, nedostatak vitamina C, kardiovaskularne bolesti, dugotrajna kortikosteroidna terapija i statini mogu biti faktori rizika za nastanak dehiscencije anastomoze (160).

Za nastanak dehiscencije anastomoze mogu biti odgovorni i oboleli krvni sudovi, što je posledica njihovog vazospazma i njihove osetljivosti na serotonin.

Kod operacija na rektumu mehančko čišćenje creva je poželjno, čime se omogućava sigurnija primarna anastomoza (161).

Visina anastomoze predstavlja jedan od najznačajnijih faktora rizika za nastanak dehiscencije anastomoze. Što je anastomoza bliza anusu, učestalost dehiscencije se povećava, tako da je incidenca dehiscencija anastomoze manja kod pacijenata kod kojih se izvodi PME u odnosu na pacijente sa TME.

Vignal i saradnici u svojoj studiji na 1014 pacijenata, operisanih zbog karcinoma rektuma, anastomoze su staplerski učinjene i nađena je učestalost dehiscencije anastomoze od 2,9% - 7,7% kod anastomoza koje su ispod 7 cm i 1% kod onih koje su iznad 7 cm (162).

U našem istraživanju su analizirani: povezanost lokalizacije tumora sa pojavom dehiscencije i utvrđeno je da je lokalizacija statistički značajan nezavisni faktor rizika za nastanak dehiscencija, kaoi tip mezorektalne ekscizije, jer su se dehiscencije anastomoze češće javljale u grupi pacijenata operisanih metodom TME u odnosu na grupu PME, čime je pokazano da visina anastomoze predstavlja najznačajniji nezavisni faktor rizika za nastanak dehiscencije anastomoze.

Studija Pakkastia i Conga pokazala je da je visina anastomoza jedan od najznačajnijih faktora rizika za nastanak dehiscencije (164,165).

Stadijum tumora i limfonodusni status nisu imali uticaja na učestalost dehiscencija anastomoza.

U obe ispitivane grupe dominira T3 stadijum bolesti: 57,6% pacijenata u PME grupi i 51% u TME grupi. U grupi PME nije bilo pacijenata u T4 stadijumu, a u grupi TME ih je bilo 3,9%.

S obzirom na to da je metoda izbora u lečenju karcinoma distalne i srednje trećine rektuma TME, a zbog činjenice da su anastomoze veoma niske i samim tim postoji veći broj dehiscencija anastomoza, kao posledica odstranjenja mezorektuma i posledične suboptimalne vaskularizacije, anatomskih uslova koji nisu idealni, kao i zbog hemoragičnog sadržaja u okolini koji je podložan

infekciji, bolji rezultati se beleže u grupi pacijenata kod kojih je primenjena PME, naročito kod karcinoma lokalizovanih u proksimalnom delu srednje trećine rektuma.

U studiji koju su sprovedeli Law WL i saradnici na 622 pacijenta dokazana je značajno veća učestalost dehiscencije anastomoze kod pacijenata kod kojih je rađena TME u odnosu na PME i to u odnosu 8,1:1,3. Srednje vreme praćenja iznosilo je 39,6 meseci, a petogodišnje preživljavanje je iznosilo 66,5%, bez statistički značajne razlike između ispitivanih grupa (163). U našoj seriji bolesnika taj odnos je 9,8:3,0, a vreme do pojave dehiscencije se nije značajno razlikovalo u odnosu na tip primenjene mezorektalne ekscizije.

Faktor rizika za nastanak dehiscencije anastomoze nakon TME i PME predstavlja i veći **gubitak krvi** i posledične hipoksije, kao i transfuzija krvi u toku operacije. Zbog učestalih septičnih reakcija i recidiva maligne bolesti, transfuzije treba primenjivati samo kod izraženih anemija (167). Kao značajan razlog za veću učestalost dehiscencija niskih anastomoza navodi se i pojačan pritisak na anastomozu, usled nedovoljne relaksacije sfinktera (166).

Postoje nedoumice kada je postavljanje drenova u pitanju u okolini anastomoze. Veliki broj studija je rađen na tu temu i nisu dokazale opravdanost, ali ni negativne efekte drenaže male karlice (168). Kod naših bolesnika dren je rutinski postavljan.

Atraumatski rad, kao i sam **hirurg** predstavljaju značajan prognostički faktor od kojih zavise komplikacije postoperativno, mortalitet, morbiditet i preživljavanje. U studijama koje su sprovedene pokazano je da postoje velike razlike među hirurzima, kada su rezultati lečenja karcinoma rektuma u pitanju (169).

Trajanje operacije i dugotrajna anestezija predstavljaju faktore rizika za nastanak dehiscencije anastomoze i kroz istraživanja je pokazano da ukoliko operacija traje više od tri sata, rizik je statistički značajno veći (170).

Kao nezavisni prognostički faktor izdvaja se **lokalizacija tumora**, jer je u zavisnosti od nje i visina anastomoze u odnosu na analni sfinkter. Veliki broj studija je pokazao da što je tumor više udaljen od analnog otvora, smanjuje se i učestalost dehiscencija, proksimalna trećina 2,6%, srednja 8,7%, a distalna trećina 14,1 % (171).

Kao faktori veće učestalosti dehiscencije anastomoze je i veličina tumora, viši stadijum bolesti, kao i urastanje tumora u okolne strukture (172).

Posmatrajući postoperativne komplikacije, utvrđeno je da dehiscencija anastomoze dovodi do većeg bola i tegoba pacijenata u odnosu na bilo koju drugu komplikaciju (173).

Divertikulitis i **IBD** mogu biti nepovoljni faktori, zbog oštećenja zida kolona koji ulazi u anastomozu, te posledično utiču na povećanu učestalost dehiscencija anastomoze.

I pored prevencije i aktivnog postoperativnog praćenja bolesnika, morbiditet je nezaobilazan pratilac dehiscencija anastomoza kod 20-25% pacijenata. Adekvatan tretman će uspešno sanirati anastomotske komplikacije, ali će se jedan broj, svakako, završiti fatalno (174).

Važno je znati da je specifičan morbiditet kod pacijenata sa karcinomom rektuma, a koji su imali dehiscenciju anastomoze, dvostruko veći u odnosu na pacijente kod kojih anastomoza zarasta primarno, kao i činjenica da je kroz veliki broj studija dokazano da je učestalost dehiscencija anastomoza značajno manja kod pacijenta kod kojih se izvodi PME u odnosu na pacijente kod kojih se radi TME i da kad god je to moguće i onkološki opravdano, prednost ima izvođenje PME u odnosu na TME.

Unajvećem broju studija, autori pokazuju rezultate sa mortalitetom ispod 5 %. Kod pacijenata koji su rađeni kao urgentni slučajevi, kao i kod starijih, mortalitet iznosi i 14%.

Izvođenje rasterećujuće transverzokolostome ili ileostome ima svoje indikacije, mada se uglavnom nakon TME one izvode rutinski. Suština je da se na ovaj način učestalost dehiscencija značajno ne smanjuje, ali se smanjuju njene septične komplikacije, morbiditet i mortalitet. Studija koja je sprovedena u Švedskoj na 821. bolesnika „Rectodes studija” je, ipak, dokazala da kod pacijenata koji su imali rizik, a nije izvedena rasterećujuća stoma, nastanak dehiscencije je bio statistički značajno češći (175).

Takođe je i broj reoperacija bio značajno veći u grupi pacijenata koji primarno nisu imali rasterećujuću stomu. Sve ovo ima i finansijski značaj, s obzirom na to da je lečenje pacijenata sa dehiscencijom anastomoze 5-6 puta skuplje od pacijenata kod kojih anastomoza zarasta primarno.

U našoj seriji najčešći tip protektivne stome kod bolesnika sa TME je ileostoma, kod 58,8% bolesnika, dok su ostali bolesnici imali kolostomu, njih 37,3%.

Prednosti ileostome su ređe postoperativne komplikacije, kao i činjenica da je ona manja, pacijentima je lakše da vrše negu stome jer je ona sa desne strane, a takođe nema neprijatnog mirisa kao kod kolostome.

Nedostatak ileostome je taj što je njeno zatvaranje tehnički teže izvodljivo, te su i komplikacije češće, pa se iz tih razloga preporučuje transverzokolostoma. U našoj seriji do komplikacija stoma došlo je kod dva pacijenta u vidu nekroze i retrahovanja.

U studiji koja je sprovedena na Mayo klinici i Clivlendu na 117 pacijenata operisanih zbog karcinoma rektuma kod 38% pacijenata nije izvedena zaštitna stoma, kod 15% je urađena kolostoma, a kod 48% kreirana je ileostoma, utvrđeno je da su rezultati lečenja bili bolji kod pacijenata sa izvedenom stomom.

Određeni broj privremenih stoma, zbog pojave ozbiljnih komplikacija, u postoperativnom periodu, ostaju stalne. Odluka o tome koja će stoma biti primenjena zavisi od velikog broja faktora. Pol, godine, gojaznost, komorbiditeti, anatomske karakteristike (1).

Operativni faktori se odnose na vreme potrebno za formiranje i zatvaranje stome, kao i postojanje prethodnih operacija.

Postoperativni faktori se odnose na vreme koje je potrebno da stoma uspostavi funkciju i dužina boravka u bolnici.

Komplikacije koje se javljaju u toku formiranja stome odnose se na apscese, fistule, većeg gubitka sadržaja na stomu, kao i dehiscenciju na mestu suture.

Komplikacije vezane za zatvaranje stome se prate kroz infekciju rane, opstrukcije, prolongiranog paralitičkog ileusa i enterokutane fistule.

S obzirom na to da su komplikacije, najčešće, posledica grešaka u operativnoj tehnici, one se dele i na rane i kasne.

Rane komplikacije se manifestuju u vidu:

- Krvarenja koje nastaje zbog neadekvatne hemostaze, u najvećem broju slučajeva spontano zarasta, ali je , ponekad, neophodno reintervenirati.
- Retrakcija ili uvlačenje stome nastaje kao posledica neadekvatne hirurške tehnike, javlja se kod čak 10% operisanih bolesnika
- Nekroza predstavlja opasnu komplikaciju koja se javlja u 17% bolesnika, nastaje kao posledica neadekvatnog skeletiranja ili prevelike devaskularizacije creva, kao posledica ishemije creva, istezanja i kompresije mezenterijuma. Prepoznaje se promenom boje od tamno crvene preko lividne, do crne i sive. Reintervenirše se kada se nekroza širi ispod mišićne fascije.
- Peristomalni apscesi, flegmone i fistule.

Kasne komplikacije se manifestuju u vidu:

- Prolapsa stome se uglavnom javlja kod bipolarne kolostome, može progredirati do prolapsa celog zida i definitivno lečenje je uglavnom hirurško.
- Stenoze koja nastaje zbog retrakcije stome i peristomalnih infekcija sa sekundarnom fibrozom.
- Parastomalne hernije se uglavnom javlja kod bolesnika sa trajnom terminalnom kolostomom. U retkim slučajevima dolazi do uklještenja i najčešće se rešava konzervativno.

Važnost očuvanja vegetativnih nerava tokom totalne mezorektalne ekscizije zbog karcinoma rektuma se ogleda u poboljšanju ukupnog kvaliteta života bolesnika operisanih zbog karcinoma rektuma.

Očuvanje karličnih vegetativnih nerava je uvedeno u hiruršku praksu istovremeno sa uvođenjem TME, međutim, kroz različite studije, kao i kroz naše rezultate, utvrđeno je da do povreda nerava značajno češće dolazi nakon TME u odnosu na PME.

Simpatičke i parasimpatičke vegetativne strukture deluju kao jedinstveni sistem kontrole i koordinacije polnih i karličnih urinarnih organa.

Simpatička vlakna su odgovorna za izbacivanje semene tečnosti iz semenih kesica u uretru, za inervaciju prostate, duktusa i uretre. Parasimpatički nervi su odgovorni za lubrikaciju vagine.

U meta analizi koja se bavila kvalitetom života pacijenata lečenih zbog karcinoma rektuma, seksualna disfunkcija je zabeležena u 39%, a urinarna u 27% operisanih bolesnika (176).

Ukoliko se poštuju osnovni postulati TME, u smislu oštredisekcije, pod kontrolom oka, izbegava se rizik od većeg krvarenja, a ukoliko se prati ispravna, avaskularna disekcionaravan, rizik od povreda vegetativnih nerava je minimalan.

Takođe, ovo je značajno po pitanju onkološke radikalnosti (CRM), jer se dobija dobar operativni preparat i čuva sfinkterni aparat.

Simpatičke vegetativne nervne strukture se nalaze proksimalnije u abdomenu i nije ih teško identifikovati. Kod 96% žena se identifikuju i kod 80-94% muškaraca (177,178).

Identifikacija i očuvanje parasimpatičkih vegetativnih nervnih struktura je znatno teža, jer su ove strukture smeštene unutar delikatnih fascija male karlice.

U literaturi je vrsta operativnog zahvata predstavljena kao značajan faktor postoperativnih funkcionalnih rezultata, te tako postoje značajne razlike između pacijenata kod kojih se radi totalna mezorektalna ekscizija i onih sa transsekcijom mezorektuma (179,180).

Bolji rezultati su zabeleženi kod pacijenata kod kojih je rađena PME, kada je reč o seksualnoj i urinarnoj disfunkciji (181). U slučaju pacijenata operisanih TME metodom ovi rezultati nisu bili tako povoljni, što je potvrđeno i u našoj grupi operisanih bolesnika.

Do povrede nerava i posledične genitourinarne disfunkcije, kao specifične komplikacije, došlo je kod 5(9,8%) pacijenata i to samo u grupi TME. Za procenu genitourinarne disfunkcije korišćen je Internacionalni prostate simptom skor (IPSS).

Kroz veliki broj studija utvrđena je statistički značajno češća pojava ove komplikacije kod bolesnika u TME grupi u odnosu na grupu PME (182,183,184).

Oštećenje simpatičkih struktura najčešće izaziva izostanak ili retrogradnu ejakulaciju.

Lindsey sa saradnicima nalazi mušku seksualnu disfunkciju kod 10-35 % bolesnika operisanih zbog karcinoma rektuma (185). Kao faktori rizika navode se pol i konstitucija bolesnika (gojazni

pacijenti, muškarci) i neoadjuvantna terapija. Stadijum tumora i njegova lokalizacija, vrsta operacije, kao i sam hirurrg, takođe utiču na identifikaciju i očuvanje karličnih vegetativnih nerava (1).

Kao najznačajniji prediktivni faktor u nastajanju seksualne disfunkcije pokazale su se godine starosti, naročito bolesnici iznad 60 godina starosti (186). Podaci u literaturi pokazuju da se kod 3-57% žena javlja dispareunija (bolan seksualni odnos) (187,188).

S obzirom na to da mokraćna bešika takođe ima simpatičku i parasimpatičku inervaciju, kod povrede ovih nerava dolazi do flakcidne tj. mlitave bešike.

Urinarna disfunkcija je prisutna u 4-28% slučajeva nakon operacije karcinoma rektuma. Urinarna retencija je čest slučaj u oko 40%, a inkontinencija je retka (189,190).

U mehanizmu kontrole seksualne i urinarne funkcije bitnu ulogu imaju i somatski nervi; n. pudendus i n. levatoris ani.

Povreda n. pudendusa može dovesti do fekalne inkontinencije, a povreda n. levatoris ani dovodi u određenoj meri do urinarne i fekalne inkontinencije (191,192).

Poremećaji mokrenja posle resekcije rektuma se manifestuju problemima učestalog mokrenja i kontinencije, zbog čega operisani moraju duže da nose kateter i pelene, sreće se kod 26% bolesnika, više kod muškaraca, a posledica je žrtvovanja pelvičnih nervnih plexusa u toku operacije ili njihovog oštećenja pelvičnom sepsom posle dehiscencije (186).

Hida sa saradnicima nalazi seksualnu disfunkciju naročito izraženu kod muškaraca u 40-75% (187,193).

Do seksualne disfunkcije dolazi usled žrtvovanja aferentnih pudendalnih i pelvičnih simpatičkih nerava. U cilju smanjenja ovih disfunkcija razvijene su različite tehnike prezervacije nerava (194). Kod kompletne prezervacije nerava čuvaju se gornji hipogastrični plexus, obostrani hipogastrični živci i pelvični plexus, čime se kod 92,9 % pacijenata očuva sposobnost erekcije, a kod 82,5 % sposobnost ejakulacije (195).

Uvođenjem TME kao metode, a potom i PME došlo je do napretka u hirurškoj tehnici, a samim tim i do boljih rezultata i lokoregionalne kontrole bolesti, što je potvrđeno mnogobrojnim studijama (196).

Konvencionalna mobilizacija rektuma tupom disekcijom bila je povezana sa visokom stopom lokalnih recidiva, zbog čega se težilo oštroj disekciji prema embrionalnim slojevima (197).

Nakon inicijalnog hirurškog lečenja karcinoma rektuma, navedenim metodama, kod 30-40% pacijenata dolazi do pojave recidiva bolesti, sa najvećom incidencom u prve dve godine. Kao i kod novootkrivenih bolesnika sa karcinomom rektuma, tako i kod onih sa recidivom karcinoma, potrebno je precizno određivanje stadijuma bolesti, kako bi se kod svakog pacijenta pojedinačno postigao maksimalan terapijski učinak.

Veličina limfnog čvora predstavlja glavni kriterijum pozitivnosti.

Dijagnostički modaliteti koji se primenjuju za precizno određivanje stadijuma bolesti si endorektalni ultrazvuk (EUS), kompjuterizovana tomografija (CT) i magnetna rezonanca (MR).

EUS je najšire primenjivana metoda koja daje podatke o tome u kom je stadijumu tumor, jasno diferencira anatomske slojeve zida creva i intramuralnu ekstenziju tumora, najveću primenu ima kod T1 i T2 tumora, ali mu je nedostatak nemogućnost adekvatnog određivanja udaljenosti lateralne konture tumora u odnosu na mezorektalnu fasciju i otežana primena kod visokih i stenozirajućih tumora.

Konvencionalna CT metoda ne može da detektuje pojedine slojeve zida creva i da utvrdi postojanje infiltracije okolnih struktura u maloj karlici, međutim, nove generacije multidetektorskih uređaja sa kontrastom i prostornom rezolucijom pružaju mogućnost da se jednim pregledom obuhvate i abdomen i karlica.

Suverena metoda u određivanju stadijuma bolesti je MR, koja daje jasnu sliku o mezorektalnoj fasciji i njenog odnosa sa tumorskom marginom, kao i o zidu rektuma i okolnim strukturama.

U hirurgiji rektuma, nakon adekvatne dijagnostičke procedure, pristupa se sfinker prezervirajućoj proceduri, metodom TME ili PME i od posebne važnosti je kompletno uklanjanje limfovaskularnog tkiva koje okružuje rektum, kao i slobodna cirkumferentna resekciona margina.

Kwok i saradnici pokazali su da je najdalje širenje karcinoma, od distalnog makroskopski vidljivog ruba, samo 12 mm (198), a da je povećana učestalost lokalnih recidiva kada je distalni

resekcijski rub bio samo 0,8 cm. Recidiv na anastomozi zabeležen je u 10,5% slučajeva kada je resekcijski rub bio veći od 8 mm, ali čak 30% kada je resekcijski rub bio manji od 8 mm (198).

U seriji od 610 pacijenata, Shirouzu i saradnici utvrdili su da samo kod 5,1% bolesnika u III stadijumu bolesti postoji distalno širenje tumora i da je ono uvek bilo manje od 1 cm (59).

Pojava lokalnog recidiva karcinoma rektuma posle TME i PME, najvećim delom zavisi od karakteristika samog tumora. Najveći procenat recidiva se javlja kod ulceroinfiltrativne forme tumora 26,3%, dok je najmanji kod egzofitne intraluminalne forme i kod tumora koji su manji od 3 cm, kada iznosi 10,8%, a sa stadijumom bolesti raste i učestalost lokalnog recidiva, i u trećem stadijumu iznosi 40% (110).

Manfredi u svojoj studiji u petogodišnjem praćenju nalazi da se recidivi češće javljaju kod muškaraca u odnosu na žene, 26% prema 17% (104).

Nije dokazano da godine statistički značajno utiču na pojavu lokalnog recidiva, ali povećavaju rizik i smanjuju petogodišnje preživljavanje (200).

U našem istraživanju do pojave lokalnog recidiva došlo je kod 7(8,3%) pacijenata, kod 5 pacijenata (9,8%) u grupi TME, a kod 2(6,1%) pacijenta u grupi PME. Utvrdili smo da nije bilo statistički značajne razlike u pojavi recidiva u ispitivanim grupama.

Takođe, nije bilo ni značajne razlike u vremenu do pojave recidiva kod sedam bolesnika u ispitivanim grupama. Prosečno vreme do recidiva za bolesnike u TME grupi je iznosilo $11,6 \pm 4,78$ meseci, dok je za bolesnike u PME grupi, vreme do javljanja recidiva iznosilo $10 \pm 2,83$ meseci.

Analizom rezultata utvrdili smo da nije bilo značajne povezanosti između antropometrijskih parametara pacijenata sa pojavom lokalnog recidiva.

Lokalni recidiv se u 55% slučajeva javio kod pacijenata koji su bili u T3 stadijumu u momentu operacije, čime se potvrđuju podaci iz brojnih studija rađenih na ovu temu (102), da na pojavu lokalnog recidiva najveći uticaj ima stadijum tumora, a ne primenjena hirurška tehnika, čime smo pokazali da stadijum tumora predstavlja najznačajniji nezavisni faktor rizika za nastanak recidiva.

Pojava recidiva bolesti kod operisanih bolesnika nije zavisila od tipa primenjene mezorektalne ekscizije, čime se otvara mogućnost da se transsekcija mezorektuma može raditi i kod pacijenata sa karcinomom lokalizovanim u srednjoj trećini rektuma, uz poštovanje svih onkoloških principa.

U studijama Reynoldsa i Skota, incidenca širenja u mezorektum na udaljenosti od 5 cm je bila 20%, čime je pokazano da je ekscizija 5 cm mezorektuma ispod tumora sasvim dovoljna da se zadovolje onkološki principi (107).

Postoperativno praćenje je neophodno u otkrivanju lokalnog recidiva i recidiva bolesti. Ukoliko se lokalni recidiv otkrije u ranoj fazi, mogućnosti izlječenja su značajno veće.

U našoj seriji operisanih bolesnika nije bilo značajne razlike u dužini postoperativnog praćenja u zavisnosti od tipa mezorektalne ekscizije

Veliki broj studija se bavio problemom optimalnog praćenja. Rezultati su pokazali da je program praćenja optimalan ukoliko se po jednoj kontroli otkrije 2-3% bolesnika sa recidivom bolesti, a da kontrole u prve dve godine od operacije budu na 2-4 meseca, a potom na šest meseci (108).

Zaključak je da se program praćenja mora uskladiti prema stepenu rizika od pojave recidiva (202).

Rezultati studija koje su se bavile ovim problemom, pokazali su da nema značajne razlike u incidenci lokalnog recidiva kod pacijenata operisanih metodama TME i PME (101,102). Bill Heald je u seriji od 380 pacijenata zabeležio pojavu lokalnog recidiva kod 2% operisanih pacijenata (203). Lokalni recidiv se u 75% otkrije u prve dve godine, a 90% slučajeva se otkrije u prvih pet godina postoperativno.

Otežavajuća okolnost je što su pacijenti kod kojih je otkriven recidiv najčešće u teškom opštem stanju sa prisutnim udaljenim metastazama. Mali broj pacijenata sa lokalnim recidivom je u dobrom opštem stanju, sa tumorom koji je u momentu otkrivanja resektabilan i bez udaljenih metastaza.

U studiji koju su sproveli Killingback i saradnici, a koja je uključila 549 bolesnika operisanih metodama TME i PME, pokazano je da je lokalni recidiv od 7,6 % nakon PME, približan

procentu recidiva nakon TME. Kod pacijenata sa karcinomom srednje trećine rektuma nije rutinski rađena TME, već je u odabranim slučajevima, rađena PME.

Petogodišnje preživljavanje pacijenata u pomenutoj studiji bilo je 72,5% (204).

U analizi studije koju je sproveo Kapiteijn sa saradnicima kod pacijenata kod kojih rađena TME do pojave lokalnog recidiva došlo je kod 8 % operisanih, a petogodišnje preživljavanje je iznosilo 71% (205).

Kostner i saradnici su se u svojoj studiji bavili pojavom lokalnog recidiva kod tumora lokalizovanih između 10-15 cm, kod kojih su rađene TME i PME i dokazali da nema značajne razlike u nastanku lokalnog recidiva, kod tumora koji su lokalizovani iznad 10 cm od anokutane linije, kao ni u petogodišnjem preživljavanju, uz preporuku da kad god je to moguće treba uraditi PME, zbog manjih funkcionalnih deficita postoperativno, zbog činjenice da kod pacijenata kod kojih je ampula rektuma sačuvana zajedno sa mezorektumom, postoje bolji postoperativni funkcionalni rezultati, čime su dali prednost transsekciji mezorektuma u odnosu na totalnu mezorektalnu eksciziju, što smo i mi dokazali u našem istraživanju (71).

Studija koju su radili Van Lingen i saradnici pokazala je da je do pojave lokalnog recidiva došlo kod 4,6 % pacijenata nakon učinjene TME, u periodu praćenja od 25 meseci, a mortalitet je iznosio 5,3% (206).

Petronella i saradnici su kroz studiju pokazali da je do pojave lokalnog recidiva došlo kod 6% pacijenata nakon TME (207).

Krivokapić Z. i saradnici su se takođe bavili ovim problemom i pokazali na seriji od 1000 pacijenata operisanih zbog karcinoma rektuma, da je do pojave lokalnog recidiva nakon TME došlo kod 7,6 % operisanih, a u grupi pacijenata kod kojih je rađena PME u 5,6% slučajeva, što je u korelaciji sa rezultatima iz naše studije (101).

Analizirajući naše rezultate Kaplan–Meiereovog testa preživljavanja operisanih bolesnika nije uočena statistički signifikantna razlika u dužini preživljavanja. Takođe, nije registrovan

značajniji kumulativni rizik između grupa sa TME i PME tokom perioda praćenja bolesnika, što je u korelaciji sa dostupnim podacima u literaturi.

U studiji koju je sproveo Law WL. sa saradnicima na 622 pacijenta, primenjene su metode TME i PME, koja je podrazumevala transekciju mezorektuma 4-5 cm ispod tumora. Do dehiscencije anastomoze došlo je kod 5,6% pacijenata lokalni recidiv je u dvogodišnjem praćenju iznosio 6%, a u petogodišnjem intervalu 9,7%, a preživljavanje 74,5% i nije bilo statistički značajne razlike među ispitivanim grupama (73).

U studiji koju je sproveo Enker na 246 bolesnika lečenih metodom TME operativni mortalitet je iznosio 0,8%, a petogodišnje preživljavanje 74,2% (208).

U studiji koju je sproveo Wibe analizirajući 3516 pacijenata, do pojave lokalnog recidiva u periodu praćenja od 36 meseci, došlo je kod 6,4% pacijenata nakon TME (209).

Bokey je u svojoj studiji analizirao 596 bolesnika, operisanih metodom TME i PME i utvrdio da je do pojave lokalnog recidiva došlo kod 11% pacijenata, a kao prediktorni faktori označeni su: pozitivni limfni čvorovi, kada je donja linija resekcije manja od 1 cm, potom invazija vena i potpuna anatomska disekcija. Ovom studijom pokazano je da je incidenca lokalnog recidiva u ispitivanim grupama bez značajne razlike (210).

Pomenuli smo da je najznačajniji faktor rizika za nastanka lokalnog recidiva nakon TME i PME stadijum bolesti (102).

Studiju koja se bavila uticajem karakteristika tumora na pojavu lokalnog recidiva sproveo je Manfredi S. sa saradnicima i potvrdio da pojava lokalnog recidiva u velikoj meri zavisi od karakteristika tumora. U analizi su se kao faktori rizika izdvojili još i pol, godine starosti i lokalizacija tumora.

Recidivi se najčešće javljaju kod ulceroinfiltrativnih karcinoma (26,3%) i kod tumora većih od 3 cm u odnosu na tumore manje od 3 cm (10,8%) (1)

Akagi Y. sa saradnicima je sproveo veliku prospektivnu studiju 2013. godine uključujući 124 pacijenta operisanih ovim metodama i utvrdio je da je kod 16,1% pacijenata došlo do pojave lokalnog recidiva. Uprvom stadijumu 4,7%, u stadijumu II-19,5% i u stadijumu III-25%.

Petogodišnje preživljavanje iznosilo je u stadijumu I- 84,2%, u stadijumu II- 85,2% i u stadijumu III- 78,6% (212).

Darzi i Ridgway su analizirali pojavu recidiva kod 6058 bolesnika kroz 13 studija, operisanih metodom TME. Pacijenti su praćeni između 2-10 god. Došli su do podatka da je prosečna pojava lokalnog recidiva iznosila 6,6%. Petogodišnje preživljavanje je bilo između 64-83% (213).

Studija koju je sproveo Rakesh sa saradnicima, od 2003.-2010. godine i koja je uključila 298 pacijenata, imala je za zadatak da uporedi rezultate lečenja pacijenata operisanih zbog karcinoma rektuma metodama TME i PME. TME je uradjena kod 202 pacijenta, a kod 96 PME. U periodu praćenja od 38,7 meseci, kod 32 pacijenta je otkriven lokalni recidiv. U periodu od dve godine nakon operacije lokalni recidiv se javio u 7,0 % slucajeva, a petogodišnje praćenje je pokazalo incidencu lokalnog recidiva od 10,7 %.

Utvrđili su da još uvek postoje kontroverze u primeni PME kod tumora srednje trećine rektuma, ali su pokazali da se kod tumora srednje trećine, u odabranim slučajevima, kada je tumor u nižem malignom stadijumu, može primeniti PME uz potpunu opravdanost, kao i činjenicu da nema potrebe primenjivati TME kod proksimalnih tumora, jer postoji dovoljna distanca za primenu PME. TME je primenjena kod 202 pacijenta, a utvrđeno je da je TME zahtevala duže operativno vreme, veći gubitak krvi i duži boravak u bolnici u odnosu na grupu pacijenata operisanih PME metodom. Nije utvrđena značajna razlika u preživljavanju između ispitivanih grupa.

Do dehiscencije anastomoze u grupi TME došlo je kod 8,1% pacijenata, a u grupi PME kod 1,3% sa statističkom značajnošću. Takođe je utvrđeno da ne postoji ni statistička razlika u incidenci lokalnih recidiva, postoperativnom morbiditetu i mortalitetu između dve ispitivane metode (211).

Rezultati ove studije su u korelaciji sa svim rezultatima iz naše studije.

Studije koje su se bavile analizom rezultata lečenja pacijenata operisanih totalnom mezorektalnom ekscizijom i/ili transsekcijom mezorektuma potkrepljuju tvrdnje da je kod odabranih slučajeva sa lokalizacijom karcinoma rektuma u srednjoj trećini moguće uraditi PME, zbog činjenice da pojava recidiva ne zavisi u prvom redu od tipa mezorektalne ekscizije, a da

pojava dehiscencija u najvećoj meri zavisi od visine anastomoze, što ide u prilog PME (214, 215).

Rezultatima naše studije, mi, takođe, konstatujemo ove tvrdnje iz sledećih razloga;

U našem istraživanju upoređenjem opštih karakteristika bolesnika u odnosu na tip mezorektalne ekscizije kod pacijenata sa lokalizacijom karcinoma u srednjoj trećini rektuma, nismo utvrdili statistički značajnu razliku i to za godine starosti, telesnu težinu, telesnu visinu i indeks telesne mase.

Bolesnici u grupi TME su imali najčešće karcinom u T3 stadijumu tumora (61,9%), dok su bolesnici u grupi PME imali najčešće karcinom u T2 stadijumu tumora (61,5%), shodno tome analizom stadijuma tumora prema TNM klasifikaciji i tipa mezorektalne ekscizije kod pacijenata sa karcinomom u srednjoj trećini rektuma utvrdili smo značajnu razliku.

Vrste izvedenih stoma su bile podjednako zastupljene kod bolesnika sa lokalizacijom karcinoma u srednjoj trećini. Ileostomu je imalo 47,6% bolesnika, a kolostomu 42,9% u TME grupi.

Pojava dehiscencije kod bolesnika sa lokalizacijom karcinoma u srednjoj trećini rektuma pokazala je da se ona češće javlja u grupi TME, jer u grupi PME sa karcinomom u srednjoj trećini rektuma, nije bilo dehiscencija. Nije postojala značajna razlika u prosečnom vremenu do pojave dehiscencije u ispitivanim grupama bolesnika sa lokalizacijom karcinoma u srednjoj trećini rektuma u odnosu na tip mezorektalne ekscizije kod karcinoma srednje lokalizacije.

Pojava recidiva kod operisanih bolesnika sa karcinomom u srednjoj trećini rektuma nije zavisila od tipa mezorektalne ekscizije, već samo od stadijuma tumora. Svi pacijenti sa recidivom su bili u T4 stadijumu. Utvrdili smo da nije bilo statistički značajne razlike u pojavi recidiva u ispitivanim grupama. Takođe smo uvrđili da ije bilo značajne razlike u proteklom vremenu do pojave recidiva kod bolesnika u zavisnosti od tipa mezorektalne ekscizije kod karcinoma srednje lokalizacije.

Morbiditet u odnosu na ukupnu pojavu komplikacija (specifičnih i nespecifičnih) kod svih bolesnika sa karcinomom rektuma srednje lokalizacije iznosi 38,3%. Od toga je 26,5% imalo specifičnu, dok je njih 11,8% imalo nespecifičnu komplikaciju.

Nije ustanovljena značajna razlika u morbiditetu u odnosu na tip mezorektalne ekscizije.

Analizom pojave komplikacija kod pacijenata sa karcinomom srednje lokalizacije potvrdili smo rezultate dobijene na celom uzorku, čime se dodatno favorizuje promena PME kod karcinoma, naročito proksimalnog dela srednje trećine rektuma.

Studija koju je sproveo Kanso, koja se bavila samo rezultatima lečenja karcinoma rektuma metodom PME, a koja je uključila 172 pacijenta pokazala je incidencu postoperativnih komplikacija kod 10,5% pacijenata i dva umrla.

Kod 13 operisanih (7,6%) došlo je do dehiscencije anastomoze, a 2,9% pacijenata je završilo sa trajnom stomom. Lokalni recidiv u petogodišnjem praćenju se javio kod 5,3% pacijenata. Zaključak studije je da se PME može bezbedno primeniti kod karcinoma lokalizovanih u proksimalnoj trećini i u odabranim slučajevima sa lokalizacijom u srednjoj trećini rektuma (216).

Komplikacije u hirurškom lečenju su sastavni deo i česte su, a troškovi lečenja budu i nekoliko puta veći od planiranih. Takođe, njihovo postojanje smanjuje i preživljavanje, bez obzira na preoperativni rizik i složenost operativnog zahvata (217). Najveći udeo u morbiditetu i mortalitetu otpada na nespecifične i specifične postoperativne komplikacije.

Intraoperativno i postoperativno krvarenje su prateća komplikacija koju je neophodno prevenirati i /ili na vreme uočiti, kako život bolesnika ne bi bio ugrožen.

S obzirom na to da se radi o veoma delikatnim procedurama, naročito kod lokalizacije karcinoma u srednjem segmentu, gde se zbog anatomskih karakteristika očekuje veće krvarenje, neophodno je biti obazriv i na vreme identifikovati vaskularne elemente, kako bi se preveniralo obilnije krvarenje.

U našem istraživanju na celom uzorku, dva bolesnika sa primenjenom TME su imala krvarenje kao komplikaciju zahvata (3,9%), dok je jedan bolesnik sa PME imao obilnije krvarenje (3,0%). Kod dva pacijenta je urađena revizija hemostaze.

Pojava krvarenja kao komplikacije nije bila statistički značajno različita u odnosu na tip mezorektalne ekscizije.

Shander A. u svojoj studiji rađenoj 2007. godine našao da je kod krvarenja, kao rane postoperativne komplikacije, ukupna stopa postoperativnog mortaliteta iznosila 0,1% (218).

Pojava kardiorespiratornih komplikacija u prvom redu, ishemija, aritmije, st. asthmaticus, infarkt, dekompenzacije, je češća kod pacijenata sa pozitivnom anamnezom, kao i kod strarijih, tako da je kod ovih pacijenata neophodan kontinuirani monitoring.

U našem istraživanju ukupno je 4(4,76%) pacijenta imalo kardiorespiratornu komplikaciju i to 2 pacijenta u TME grupi i 2 pacijenta u PME grupi. Ove razlike nisu bile statistički značajne u ispitivanim grupama, tako da na pojavu kardiorespiratornih komplikacija tip mezorektalne ekscizije ne utiče.

Otežana primena metoda postoperativne dekompresije crevnog trakta, kao i sama operativna procedura može dovesti do pojave ili pogoršanja postoperativne crevne paralize.

U ispitivanim grupama do pojave ileusa došlo je kod 2(2,4%) bolesnika, u grupi TME kod 1(2,0%) i u grupi PME kod jednog (3,0%) bolesnika. Utvrđeno je da ne postoji značajna razlika u pojavi ove komplikacije u odnosu na tip mezorektalne ekscizije.

S obzirom na činjenicu da ovakva stanja dovode do teškog hidroelektrolitnog dizbalansa, najbolje je prevenirati ova stanja dobrom preoperativnom pripremom, nakon čega se pristupa planiranoj operaciji.

U ispitivanim grupama samo jedan bolesnik je doživio trombo-emboliju kao komplikaciju i to iz grupe PME. Ovaj rezultat nije bio statistički značajan.

Iako je procentualno više bolesnika u grupi PME - 15,2% imalo nespecifičnu komplikaciju, u odnosu na TME - 9,8%, ova razlika nije statistički značajna u našem istraživanju.

Nema dileme da uvođenje novih hirurških metoda daje određene bolje rezultate lečenja pacijenata sa ovim problemom, pre svega u smislu smanjenja postoperativnih komplikacija.

Shodno svemu gore navedenom u slučajevima kada je neophodno uraditi TME, naročito kod niskih karcinoma, ona predstavlja zlatni standard, ali imajući u vidu da su rezultati lečenja karcinoma rektuma metodom PME zadovoljavajući i da je procenat dehiscencija anastomoza,

značajno niži u grupi ovih bolesnika, a da pojava recidiva, upoređujući ispitivane grupe ne pokazuje značajne razlike, nameće se zaključak da kad god je to moguće i onkološki opravdano, treba primeniti transsekciju mezorektuma.

Naučna hipoteza kojom je započeta ova doktorska disertacija je u potpunosti potvrđena dobijenim rezultatima istraživanja.

7. ZAKLJUČAK

1. Analizom opštih karakteristika bolesnika u ispitivanim grupama, nije utvrđena statistički značajna razlika u odnosu na tip mezorektalne ekscizije ($p=NS$).
2. Utvrđena je statistički značajna razlika u tipu primenjene mezorektalne ekscizije u odnosu na lokalizaciju karcinoma ($\chi^2=50$, $p<0,01$).
3. Analizom stadijuma tumora i tipa mezorektalne ekscizije nije utvrđena značajna razlika između ovih parametara ($\chi^2=1,7$, $p=NS$).
4. Analiza primene zračenja u ispitivanim grupama je pokazala značajno češću primenu zračenja kod bolesnika u TME grupi ($\chi^2=13,7$, $p<0,01$).
5. Dehiscencija se javila kod 6 pacijenata (7,1%) u obe ispitivane grupe. U grupi TME do dehiscencije anastomoze je došlo kod 5(9,8%) pacijenata, a u grupi PME kod 1(3,0%)

- pacijenta. Utvrđeno je da se dehiscencije češće javljaju kod pacijenata kod kojih je rađena totalna mezorektalna ekscizija u odnosu na pacijente sa transsekcijom mezorektuma.
6. Do pojave stenozе anastomoze je došlo kod 3(3,6%) pacijenta: u grupi TME stenozа se javila kod 2(3,9%) pacijenta, a u grupi PME kod 1(3,0%) pacijenta. Ne postoji statistički značajna razlika u pojavi stenozе u ispitivanim grupama ($p=NS$)
 7. Do pojave lokalnog recidiva došlo je kod 7(8,3%) pacijenata u ispitivanim grupama, kod 5 pacijenata (9,8%) u grupi TME, a kod 2(6,1%) pacijenta u grupi PME. Pojava recidiva bolesti kod operisanih bolesnika nije zavisila od tipа primenjene mezorektalne ekscizije. Nije bilo statistički značajne razlike u pojavi recidiva u ispitivanim grupama ($\chi^2=0,7$, $p=NS$).
 8. Utvrđena je statistički značajno češća pojava povrede nerava i genitourinarne disfunkcije kod bolesnika u TME grupi u odnosu na grupu PME.
 9. Procentualno je više bolesnika u grupi PME (15,2%) imalo nespecifičnu komplikaciju, u odnosu na TME (9,8%) grupu, ova razlika nije statistički značajna ($\chi^2=0,8$, $p=NS$).
 10. Ukupni mortalitet bolesnika operisanih metodama TME i PME je iznosio 5,95%.
 11. Statistički najznačajniji nezavisni faktori rizika za nastanak dehiscencija su lokalizacija karcinoma rektuma ($p=0,022$) i tip mezorektalne ekscizije ($p=0,041$, 95%CI 0,325-5,511).
 12. Stadijum tumora je statistički najznačajniji nezavisni faktor rizika za nastanak recidiva ($p=0,034$, 95%CI 0,004-6,739).
 13. Nije registrovana značajna razlika u preživljavanju između pacijenata kod kojih se radi totalna mezorektalna ekscizija i transsekcija mezorektuma tokom perioda praćenja.
 14. Ispitivanjem pojave specifičnih komplikacija kod bolesnika sa karcinomom rektuma u srednjoj trećini rektuma utvrđeno je da se one javljaju češće u grupi TME, ali bez statističke značajnosti ($\chi^2=0,12$, $p=NS$).
 15. Pojava nespecifičnih komplikacija je bila ujednačena u ispitivanim grupama sa lokalizacijom karcinoma u srednjoj trećini rektuma.
 16. Nije registrovana značajna razlika u preživljavanju u ispitivanim grupama sa lokalizacijom karcinoma u srednjoj trećini rektuma tokom perioda praćenja.

17. U odabranim slučajevima, uz poštovanje svih onkoloških principa radikalnosti, moguće je primeniti transekciju mezorektuma, kod karcinoma lokalizovanih u srednjoj trećini rektuma.

8. LITERATURA

1. Krivokapić Z. Karcinom rektuma. Zavod za udžbenike, Beograd 2012.
2. Heald RJ, Moran G, Broewn G, Daniels IR. Optimal total mesorectal excision for rectal cancer is by dissection in front of Denonvilliers fascia. *Br J surg* 2004;91;121-23.
3. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C and Parkin DM. Globocan 2008. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. Available from: <http://globocan.iarc.fr>, pristupljeno u septembru 2012.
4. Watson AJ, Collins PD. Colon cancer: a civilization disorder. *Dig Dis*. 2011;29(2):222-8.

5. Benson AB 3rd. Epidemiology, disease progression, and economic burden of colorectal cancer. *J Manag Care Pharm.* 2007;13:5-18.
6. Institut za javno zdravlje Srbije „Jovan Jovanović Batut”. Incidencija i mortalitet od raka u centralnoj Srbiji, 1999. Beograd: Institut za javno zdravlje 2011.
7. Meyer J, Narang T, Schnoll-Sussman F, Pochapin M, Christos P, Sherr D. Increasing incidence of rectal cancer in patients aged younger than 40 years: an analysis of the surveillance, epidemiology, and end results database. *Cancer.* 2010;116(18):4354-9.
8. Schottenfeld, D. Epidemiology In Cancer of the Colon, Rectum and Anus. A.W. Cohen, S.J. Winawer, M.A. Friedman and L.L. Gunderson, eds. (New York, USA: McGraw-Hill Inc.) 1995;11-24.
9. Rex DK, Kahi CJ, Levin B, Smith RA, Bond JH, Brooks D et al. Guidelines for colonoscopy surveillance after cancer resection: a consensus update by the American Cancer Society and the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology* 2006;130(6):1865-1871.
10. Bouvier AM, Latournerie M, Jooste V, Lepage C, Cottet V, Faivre J. The lifelong risk of metachronous colorectal cancer justifies long-term colonoscopic follow-up. *Eur. J. Cancer* 2008; 44(4):522-527.
11. Enblad P, Adami HO, Glimelius B, Krusemo U, Pahlman L. The risk of subsequent primary malignant diseases after cancers of the colon and rectum. A nationwide cohort study. *Cancer* 1990;65(9):2091-2100.
12. Hoar SK, Wilson J, Blot WJ, McLaughlin JK, Winn DM, Kantor AF. Second cancer following cancer of the digestive system in Connecticut, 1935-82. *Natl. Cancer Inst. Monogr.* 1985;68:49-82.
13. Slattery ML, Mori M, Gao R, Kerber RA. Impact of family history of colon cancer on development of multiple primaries after diagnosis of colon cancer. *Dis. Colon Rectum* 1995;38(10):1053-1058.
14. Teppo L, Pukkala E, Saxen E. Multiple cancer-an epidemiologic exercise in Finland. *J. Natl. Cancer Inst* 1985;75(2):207-217.

15. Butterworth AS, Higgins JP, Pharoah P. Relative and absolute risk of colorectal cancer for individuals with a family history: a meta-analysis. *Eur. J. Cancer* 2006; 42(2):216-227.
16. Xie J, Itzkowitz SH. Cancer in inflammatory bowel disease. *World J. Gastroenterol* 2008;14(3):378-389.
17. Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 2001;48(4):526-535.
18. Von Roon AC, Reese G, Teare J, Constantinides V, Darzi AW, Tekkis PP. The risk of cancer in patients with Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 2007;50(6):839-855.
19. Food, Nutrition, Physical Activity and the Prevention of Cancer. American Institute for Cancer Research, World Cancer Research Fund. 2007.
20. Ryan-Harshman M, Aldoori W. Diet and colorectal cancer: Review of the evidence. *Can. Fam. Physician* 2007;53(11):1913-1920.
21. Toriola AT, Kurl S, Laukanen JA, Mazengo C, Kauhanen J. Alcohol consumption and risk of colorectal cancer: the Findrink study. *Eur. J. Epidemiol.* 2008;23(6):395-401.
22. Botteri E, Iodice S, Raimondi S, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Cigarette smoking and adenomatous polyps: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2008; 134(2):388-395.
23. Fuchs C, Giovannucci EL, Colditz G, Hunter D, Stampfer M, Rosner B et al. Dietary Fiber and the Risk of Colorectal cancer and adenoma. *New England Journal of Medicine* 1999;340:169-76 .
24. Baron J, Hunter DJ, Spiegelman D, Bergkvist L, Berrino F, Van Den Brandt PA et al. Dietary Fiber and Colorectal Cancer: An Ongoing Saga. *Journal of the American Medical Association* 2005; 294 (22): 2904-6.
25. Cummings JH, Bingham SA. Diet and the prevention of cancer. *BMJ* 1998; 317 (7173): 1636-40.
26. Colorectal Cancer Prevention: Chemoprevention Database. Retrieved 08.feb 2011.
27. Flossmann E, Rothwell PM. Effect of aspirin on long term risk of colorectal cancer: consistent evidence from randomized and observational studies. *Lancet*, May 2007;369 (9573): 1603-13.

28. Campbell CL, Smyth S, Montalescot G, Steinhubl SR. Aspirin dose for the prevention of cardiovascular disease: a systematic review. *JAMA* 2007;297(18):2018–24.
29. Agency for Healthcare Research and Quality (2010). “Task Force Recommends Against Use of Aspirin and Non-Inflammatory Drugs to Prevent Colorectal Cancer”, United States Department of Health & Human Services. Retrieved 08 May 2007.
30. Wactawski-Wende J, Kotchen JM, Anderson GL. “Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of colorectal cancer”. *N. Engl. J. Med.* 2006;354(7):684–96.
31. Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM, Recker RR, Heaney RP. “Vitamin D and Calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial”. *Am. J. Clin. Nutr.* 2007;85(6):1586–91.
32. Freedman DM, Looker AC, Chang SC, Graubard BI. “Prospective study of serum vitamin D and cancer mortality in the United States”. *J. Natl. Cancer Inst.* 2007;99(21):1594-602.
33. Rex DK, Johnson DA, Anderson JC. American College of Gastroenterology guidelines for colorectal cancer screening 2008. *Am J Gastroenterol* 2009;104:739-50.
34. Grazzini G, Castiglione G, Ciabattoni C, Franceschini F, Giorgi S, Gozzi S et al. Colorectal cancer screening programme by faecal occult blood test in Tuscany: first round results. *Eur J Cancer Prev* 2004;13:19-26.
35. Mc Ardle CS. Faecal occult blood testing for colorectal cancer. *Annals of Oncology* 2002;13:35-9.
36. Hughes K, Leggett B, Del Mar C, Croese J, Fairley S, Masson J et al. Guaiac versus immunochemical tests: Faecal occult blood test screening for colorectal cancer in a rural community. *Australian And New Zealand J of Public Health* 2005;29:358-64.
37. U.S. preventive Services Task Force recommendation Statement. *Ann Intern Med* 2008;149:627-37.
38. Allison JE, Sakoda LC, Levin TR. Screening for colorectal neoplasms with new fecal occult blood tests:update on performance characteristics. *J Natl cancer INS* 2007;99:1-9.
39. National Cancer Institute, U.S. National Institutes of Health, www.cancer.gov, retrived 08 feb. 2011.

40. Weitz J, Koch M, Debus J, Hohler T, Galle PR, Buchler MW. Colorectal cancer. *Lancet*. 2005;365(9454):153-165.
41. Stanojević G, Stojanović M, Jovanović M, Stojanović M, Jeremić M, Branković B, Ignjatović N, Katić V. Primarni kolorektalni limfomi. *Vojnosanitetski pregled*. 2009; 6(4):295-301.
42. Haavenga K, Enker W, De Ruiter M, Welvaart K. Anatomical basis of total mesorectal excision and preservation of the pelvic autonomic nerves in the treatment of rectal cancer, in *Rectal Cancer Surgery*. Springer, Berlin. 1997;134-142.
43. Liang JT, Huang KC, Cheng AL, Jeng YM, Wu MS, Wang SM. Clinicopathological and molecular biological features of colorectal cancer in patients less than 40 years of age. *Br J Surg*. 2003;90(2):205–14.
44. Kuramoto S, Oohara T. How do colorectal cancers develop? *Cancer* 1995; 75(6 Suppl): 1534–8.
45. Langner C, Harbaum L, Pollheimer MJ, Kornprat P, Lindtner RA, Schlemmer A, Vieth M, Rehak P. Mucinous differentiation in colorectal cancer--indicator of poor prognosis? *Histopathology*. 2012; 60(7):1060-72.
46. Gopalan V, Smith RA, Ho YH, Lam AK. Signet-ring cell carcinoma of colorectum--current perspectives and molecular biology. *Int J Colorectal Dis*. 2011; 26(2):127-33.
47. Jass JR. Classification of colorectal cancer based on correlation of clinical, morphological and molecular features. *Histopathology*. 2007; 50: 113–130.
48. Huh JW, Lee JH, Kim HR. Prognostic significance of tumor-infiltrating lymphocytes for patients with colorectal cancer. *Arch Surg*. 2012;147(4):366-72.
49. Martin ES, Tonon G, Sinha R. Common and distinct genomic events in sporadic colorectal cancer and diverse cancer types. *Cancer Res*. 2007;67(22):10736-10743.

50. Souglakos J. Genetic alterations in sporadic and hereditary colorectal cancer: implementations for screening and follow-up. *Dig. Dis.* 2007;25(1):9-19.
51. Dukes CE. The classification of cancer of the rectum. *Journal of Pathological Bacteriology* 1932; 35:323.
52. Astler VB, Collier FA: The prognostic significance of direct extension of carcinoma of the colon and rectum. *Ann Surg* 1954; 139:846.
53. AJCC (American Joint Committee on Cancer) Cancer Staging Manual, 7th ed, Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al (Eds), Springer, New York 2010.p 143.
54. Morino M, Parini U, Giraud G, Salval M, Brachet Contul R, Garrone C. Laparoscopic total mesorectal excision: a consecutive series of 100 patients. *Ann Surg* 2003;237:335-42.
55. Pahlman L, Bohe M, Cedermark B, Dahlberg M, Lindmark G, Sjødahl R et al. The Swedish Rectal Cancer Registry. *Br J Surg* 2007; 94:1285-92.
56. Krivokapić Z. Totalna mezorektalna ekscizija. U: Krivokapić Z. Karcinom rektuma. Beograd: Zavod za udžbenike; 2012. p. 175–196.
57. Grinell RS. Lymphatic block with atypic and retrograde lymphatic metastasis and spread in carcinoma of the colon and rectum. *Ann Surg* 1966;163:272-280.
58. Beart RW Jr. Rectal and anal cancers. In Stelle G Jr OR, eds,ed. *Colorectal cancer*, Vol.170. New York: Mercel Dekker,1986.
59. Shirouzu K, Isomoto H, Kakegawa T. Distal spread of rectal cancer and optimal distal margin of resection for sphincter-preserving surgery. *Cancer* 1995;76:388-392.
60. Wibe A RP, Svensson E. Prognosis significance of the circumferential resection margin following total mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg* 2002;89:327-334.

61. Macadam R, Yeomans N, Wilson J. Factors affecting morbidity, mortality and survival in patients undergoing surgery for rectal cancer in a district general hospital. *Ann R Coll Surg Engl* 2005;87:334-33.
62. Heald B. Autonomic nerve preservation in rectal cancer surgery – the forgotten part of the TME message a practical „workshop” description for surgeons. *Acta chirurgica Iugoslavica* 2008; 55: 11-16.
63. Sugihara K, Moruya Y, Akasu T, Fujita S. Pelvic autonomic nerve preservation for patients with rectal carcinoma: Oncologic and functional outcome. *Cancer* 1996; 78(9): 1871-1880.
64. Maas CP, Moriy Y, Steup WH. Radical and nerve preserving surgery for rectal cancer in the Netherlands: A prospective study of morbidity and functional outcome. *British Journal of Surgery* 1998; 85(1): 92-97.
65. Sato K, Sato T. The vascular and neuronal composition of the lateral ligament of the rectum and the rectosacral fascia. *Surgical and Radiologic Anatomy* 1991;13(1):17-22.
66. Lin M, Chen W, Huang L. The anatomy of lateral ligament of the rectum and its role in total mesorectal excision. *World Journal of Surgery* 2002; 34(3):594-598.
67. Takahashi T, Ueno M, Azekura KOhta H. Lateral ligament: Its anatomy and clinical importance. *Seminars in Surgical Oncology* 2000;19(4):386-395.
68. Hill GL, Rafique M. Extrafascial excision of the rectum for rectal cancer. *British Journal of Surgery* 1998; 85:809-812.
69. Lindsey I, Guy RJ, Warren BF, Mortensen NJM. Anatomy of Denonvilliers fascia and pelvic nerves, impotence and implications for the colorectal surgeon. *British Journal of Surgery* 2000;87:1288-1299.
70. Lindsey I, Warren BF, Mortensen NJM. Denonvilliers fascia lies anterior to the fascia propria and rectal dissection plane in total mesorectal excision. *Diseases of the Colon and Rectum* 2005; 48:37-42.
71. Lopez-Kostner F, Lavery IC, Hool GR. Total mesorectal excision is not necessary for cancers of the upper rectum. *Surgery* 1998;124(4):612-618.

72. Hulten L, Scaglia G. Controversial Issues in Rectal Cancer Surgery. In: Rectal cancer, Delaini G (ed). Springer-Verlag: Milan, 2005;85-98.
73. Law WL, Chu KW. Anterior resection for rectal cancer with mesorectal excision. *Ann.Surg.* 2004 Aug;240(2):260-8
74. Krivokapić Z. Transsekcija mezorektuma. U: Krivokapić Z. Karcinom rektuma. Beograd: Zavod za udžbenike; 2012. p. 197–204.
75. Ohigashi S, Hayashi N, Shimada G, Onodera H. A new technique to achieve sufficient mesorectal excision in upper rectal cancer. *Digestive surgery* 2007;24:173-176.
76. Whitte MB, Barbul A. Repair of full-thickness bowel injury. *Crit Care Med*, 2003;31:31:538-46.
77. Senagore A, Milsom JW, Walshaw RK. Direct comparison between Czerny-Lembert and circular-stapled anastomotic techniques in colorectal anastomosis: A similar pattern of healing for both. *Dis Colon rectum* 1992;35:862-9.
78. Stevović D. Anastomoze debelog creva. Medicinska knjiga, Beograd 1983;78-9.
79. Dubay DA, Franz MG. Acute wound healing: The biology of acute wound failure. *Surg clin North Am* 2003;83:3:463-81.
80. Vignali A, Gianotti L, Braga M. Altered microperfusion at the rectal stump is predictive for rectal anastomotic leak. *Dis Colon Rectum* 2000;43:1:76-82 .
81. De Hingh IH, de Man BM, Lomme RM. Colonic anastomotic strength and matrix metalloproteinase activity in an experimental model of bacterial peritonitis. *Br J Surg* 2003;90(8):981-8.
82. Bruce J, Krukowski ZH, Al-Khairiy G. Systematic review of the definition and measurement of anastomotic leak after gastrointestinal surgery. *Br J Surg* 2001;88:1157-68 .
83. Rahbari NN, Weitz J, Hohenberger W. Definition and grading of anastomotic leakage following anterior resection of the rectum: a proposal by the international study group of Rectal Cancer. *Surgery* 2010;147:3:339-51
84. Ćuk V. Komplikacije na kolorektalnoj anastomozi . U: Krivokapic Z. Karcinom rektuma. Beograd: Zavod za udžbenike; 2012.261-279.

85. Kingham TP, Pachter HL. Colonic Anastomotic Leak: Risk Factors. Diagnosis and Treatment. *J Am Coll Surg* 2007;31:8:1627-34.
86. Moran BJ. Predicting the Risk and Diminishing the Consequences of Anastomotic Leakage After Anterior Resection For Rectal Cancer. *Acta Chir Iugosl* 2010;57:3:47-50.
87. Detry RJ, Kartheuser A, Delriviere L. Use of the circular stapler in 1000 consecutive colorectal anastomoses: Experience of one surgical team. *Surgery* 1995;117:140-5.
88. Graf W, Glimelius B, Bergstrom R, Pahlman L. Complications after double and single stapling in rectal surgery. *Eur J Surg* 1991;157:543-7.
89. Arumainayagam N, Chadwick M, Roe A. The fate of anastomotic sinuses after total mesorectal excision for rectal cancer. *Colorectal Dis* 2009;11;3:288-90.
90. Van Koperen PJ, Van Berge Henegouwen MI, Slors JFM, Bemelman WA. Endo-sponge treatment of anastomotic leakage after ileo-anal pouch anastomosis: report of two cases. *Colorectal Dis* 2008;10:9:943-4.
91. Walker KG, Bell SW, Rickard MJ. Anastomotic Leakage Is Predictive of Diminished Survival After Potentially Curative Resection for Colorectal Cancer. *Ann Surg* 2004;240:2:255-9.
92. Kumar A, Daga R, Vijayaragavan P. Anterior resection for rectal carcinoma – risk factors for anastomotic leaks and strictures. *World J Gastroenterol* 2011; 17(211):1475-9.
93. Machado M, Nygren J, Goldman S, Ljungqvist O. Similar Outcome After Colonic Pouch and Side –to-End Anastomosis in Low Anterior Resection for Rectal Cancer. A Prospective Randomized Trial. *Ann Surg* 2003;238:214-20.
94. Graffner H, Fredlund P, Olsson SA. Protective colostomy in low anterior resection of the rectum using the EEA stapling instrument: a randomized study. *DIS Colon Rectum* 1983;26:2:87-90.
95. Suchan KL, Mulder A, Manegold BC. Endoscopic treatment of postoperative colorectal anastomotic strictures. *Surg Endosc* 2003;17:7:1110-13.
96. Lin SC, Sy E, Lin BW, Lee JC. Management of Colorectal Anastomotic Strictures Using Multidiameter Balloon Dilatation. *J Soc Colon Rectal Surgeon* 2009;20:62-8.

97. Paul L, Pinto I, Gomez H. Metallic Stents in the Treatment of Benign Diseases of the Colon: Preliminary Experience in 10 cases. *Radiology* 2002;223:715-22.
98. Cirocco WC, Golub RW. Endoscopic treatment of postoperative hemorrhage from a stapled colorectal anastomosis. *Am Surg* 1995; 61(5):460-3.
99. Kaiser AM, Kang JC, Chan LS, Beart RW. The Prognostic impact of the time interval to recurrence for the mortality in recurrent colorectal cancer. *Colorectal Disease* 2006; 8(8):696-703.
100. Das P, Skibber JM, Rodriguez-Bigaz MA. Clinical and pathologic predictors of locoregional recurrence, distant metastasis, and overall survival in patients treated with chemoradiation and mesorectal excision for rectal cancer. *American Journal of Clinical Oncology: Cancer Clinical Trials* 2006;29:219-224.
101. Krivokapic Z, Markovic V. First thousand rectal cancer cases: local recurrence and survival. *Acta Chir yugosl* 2004;2:133-137.
102. Milojkovic B, Stanojevic G, Krivokapic Z, Ignjatovic N, Dimitrijevic M, Marinkovic M, Ignjatovic J, Stojanovic M, Djordjevic M. Local recurrence in patients treated for rectal cancer using total mesorectal excision or transection of mesorectum. *Vojnosanitetski pregled* 2016;73(10) pp. DOI: 10.2298/VSP150430092M.
103. Mc Call JI CM, Wattoo DA. Analysis of rectal recurrence rates after surgery alone for rectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 1995;10:126-132.
104. Manfredi S BA, Meny B. Population-based study of factors influencing occurrence and prognosis of local recurrence after surgery for rectal cancer. *Br J Surg* 2001;88:1221-1227.
105. Kim YW, Kim NK, Min BS. Factors associated with anastomotic recurrence after total mesorectal excision in rectal cancer patients. *Journal of Surgical Oncology* 2009;99(1):58-64.
106. Beart Jr RW. Mesorectal excision for rectal carcinoma: the new standard? *Advances in surgery* 1999;32:193-203.
107. Scott N, Jackson P, al-Jaberi T, Dixon MF. Total mesorectal excision and local recurrence: a study of tumour spread in the mesorectum distal to rectal cancer. *Br J Surg* 1995;83:1112-1115 .

108. Polk Jr HC, Spratt JS. Recurrent colorectal carcinoma: detection, treatment, and other considerations. *Surgery* 1971;69(1):9-23.
109. Sugarbaker GF, Dwyer A, Newman NR. A simplified plan for follow-up of patients with colon and rectal cancer supported by prospective studies of laboratory and radiologic test results. *Surgery* 1987;1:79-78.
110. Gagliardi G, Hawley PR, Hershman MJ, Amott SJ. Prognostic factors in surgery for local recurrence of rectal cancer. *British Journal of Surgery* 1995;82(10) :1401-1405.
111. Camma C, Giunta M, Fiorica F. Preoperative radiotherapy for resectable rectal cancer: a metaanalysis. *JAMA*. 2000;284:1008–1015.
112. Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A. Longterm results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. *Br J Surg*. 2006;93:1215–1223.
113. Gerard J P, Conroy T, Bonnetain F. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFC0 9203. *J Clin Oncol*. 2006;24:4620–4625.
114. Balslev I, Pedersen M, Teglbaerg PS. Postoperative radiotherapy in Dukes' B and C carcinoma of the rectum and rectosigmoid. A randomized multicenter study. *Cancer*. 1986;58:22–28.
115. Gastrointestinal Tumor Study Group. Prolongation of the diseasefree interval in surgically treated rectal carcinoma. *N Engl J Med*. 1985;312:1465–7.
116. Arnaud JP, Nordlinger B, Bosset JF. Radical surgery and postoperative radiotherapy as combined treatment in rectal cancer. Final results of a phase III study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Br J Surg*. 1997;84:352–3.
117. Fisher B, Wolmark N, Rockette H. Postoperative adjuvant chemotherapy or radiation therapy for rectal cancer: results from NSABP protocol R-01. *J Natl Cancer Inst*. 1988;80:21–29.
118. Bosset JF, Horiot JC, Hamers HP. Postoperative pelvic radiotherapy with or without elective irradiation of paraaortic nodes and liver in rectal cancer patients. A controlled clinical trial of the EO RTC Radiotherapy Group. *Radiother Oncol*. 2001;61:7–13.

119. NIH consensus conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA* 1990;264:1444–5.
120. O’Connell MJ, Martenson JA, Weiland HS. Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery. *N Engl J Med.* 1994;331:502–507.
121. Bruch H, Schwander O, Schiedeck T, Roblick U. Actual standards and controversis on operative technique and lymf-node dissection in colorectal cancer, *Langebecks Arch. Surg.* 1999;384: 167-175.
122. Porterg GA, Soskolne C, Yakimets W. Surgeon related factor –stand outcome in rectal cancer. *Ann. Surg.* 1998;227:157-167.
123. Kneist W, Junginger T. Male urogenital function after confirmed nerve-sparing total mesorectal excision with dissection in front of Denonvilliers' fascia. *World J Surg.* 2007;31(6):1321-8.
124. Peeters KC, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Kranenbarg EK, Putter H, Wiggers T, et al. The TME trial after a median follow-up of 6 years: increased local control but no survival benefit in irradiated patients with resectable rectal carcinoma. *Ann Surg.* 2007;246(5):693-701.
125. Parfitt JR, Driman DK. The total mesorectal excision specimen for rectal cancer: a review of its pathological assessment. *J Clin Pathol.* 2007;60(8):849-55. Epub 2006 Oct 17.
126. Pahlman L, Glimelius B. Pre-or postoperative radiotherapy in rectal and rectosigmoid carcinoma. Report from a randomized multicenter trial. *Ann. Surg.* 1990;211:187-195.
127. Andreoni B, Chiappa A, Bertani E, Bellomi M, Orecchia R, Zampino MG et al. Surgical outcomes for colon and rectal cancer over a decade: results from a consecutive monocentric experience in 902 unselected pat ients. *World J Surg Oncol* 2007;5:73.
128. Nickelsen TN, Jorgensen T, Kronborg O. Lifestyle and 30-day complications to surgery for colorectal cancer. *Acta Oncologica* 2005;44:218-23.
129. Lemmens VEPP, Janssen-Heijnen MLG, Houterman S, Verheij KDGW, Martijn H, Van de Poll-Franse L et al. Which comorbid conditions predict complications after surgery for colorectal cancer? *World J Surg* 2007;31: 192–9.

130. Jullumstro E, Kollind M, Lydersen S, Edna TH. Diabetes mellitus and outcomes of colorectal cancer. *Acta Oncologica* 2009;48:361-7.
131. McArdle CS, Hole DJ. Outcome following surgery for colorectal cancer; analysis by hospital after adjustment for case-mix and deprivation. *Br J Cancer* 2002;86:331-5.
132. Brenner H, Hoffmeister M, Arndt V, Haug U. Gender differences in colorectal cancer: implications for age at initiation of screening. *Br J Cancer* 2007;96:828–31.
133. Paulson EC, Wirtalla C, Armstrong K, Mahmoud NN. Gender influences treatment and survival in colorectal cancer surgery. *Dis Colon Rectum* 2009;52:1982–1991.
134. Koo JH, Leong RW. Sex differences in epidemiological, clinical and pathological characteristics of colorectal cancer. *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25: 33–42.
135. Kheterpal S, O Reilly M, Englesbe MJ, Rosenberg AL, Shanks AM, Zhang L, et al. Preoperative and intraoperative predictors of cardiac adverse events after general, vascular and urological surgery. *Anesthesiology* 2009;110: 58–66.
136. Boyle P, Langman JS. ABC of colorectal cancer. *BMJ* 2000;321: 805–8.
137. Lemmens VEPP, Janssen-Heijnen MLG, Verheijl CDGW, Houterman S, Repelaer van Driel OJ, Coebergh JWW. Co-morbidity leads to altered treatment and worse survival of elderly patients with colorectal cancer. *British Journal of Surgery* 2005;92: 615–23.
138. Ugolini G, Rosati G, Montroni I, Zanotti S, Manaresi A, Giampaolo L et al. Can elderly patients with colorectal cancer tolerate planned surgical treatment? A practical approach to a common dilemma *Colorectal Dis* 2009;11:750-5.
139. Jullumstro E, Kollind M, Lydersen S, Edna TH. Diabetes mellitus and outcomes of colorectal cancer. *Acta Oncologica* 2009;48:361.
140. Kazaure H, Roman S, Sosa JA. High mortality in surgical patients with do not resuscitate orders: analysis of 8256 patients. *Arch Surg* 2012;72:1526-1531.
141. Almouadaris AM, E. Burns EM, Mamidanna R, Bottle A, Aylin P, Vincent C et al. Value of failure to rescue as a marker of the standard of care following reoperation for complications after colorectal resection. *British Journal of Surgery* 2011;98:1775–83.
142. Alves A, Panis Y, Pocard M. Management of anastomotic leakage after nondiferented large bowel resection. *J Am Coll Surg* 1999;189:554–559.

143. Alves A, Panis Y, Trancart D. factors associated with clinically significant anastomotic leakage after large bowel resection: multivariate analysis of 707 patients. *World J Surg* 2002;26:499–502.
144. Beitler A, Urschel J. Comparison of stapled and hand-sewn esophagogastric anastomoses. *Am J Surg* 1998;175:337–340.
145. Crozier JEM, McKee1 RF, McArdle CS, Angerson WJ, Anderson JH, Horgan PG et al. The presence of a systemic inflammatory response predicts poorer survival in patients receiving adjuvant 5-FU chemotherapy following potentially curative resection for colorectal cancer. *British Journal of Cancer* 2006;94(12):1833–6.
146. Mac Farlane JK, Ryal RDH, Heald RJ. Mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet* 1993;341:457-60.
147. Karanjia ND, Bearn P, Heald RJ. Leakage from stapled low anastomosis after total mesorectal excision for carcinoma of the rectum. *Br J Surg* 1994;81:1224-6.
148. Krivokapić Z. Measures to prevent dehiscence of colon anastomosis. Belgrade: Naučna knjiga; 1980.
149. Irvin TT, Greaney MG. Duration of symptoms and prognosis of carcinoma of the colon and rectum. *Surg Gynecol Obstet* 1977;144(6):883–6.
150. Heald RJ, Leicester RJ. The low stapled anastomosis. *Br J Surg* 1981;68(5):333–7.
151. Goligher JC. Current trends in the use of sphincter-saving excision in the treatment of carcinoma of the rectum. *Cancer* 1982;50: 2627–30.
152. Zannini G, Renda A, Lepore R, Coppola L, Landi R, D'Antonio M. Mechanical anterior resection for carcinoma of the midrectum: long-term results. *Int Surg* 1987;72(1):18–9.
153. Harris LJ, Moudgill N, Hager E, Abdollahi H, Goldstein S. Incidence of anastomotic leak in patients undergoing elective colon resection without mechanical bowel preparation: our updated experience and two-year review. *Am Surg* 2009;75(9):828–33.
154. Korner H, Nielsen HJ, Soreide JA, Nedrebo BS, Soreide K, Knapp JC. Diagnostic accuracy of C-reactive protein for intraabdominal infections after colorectal resections. *J Gastrointest Surg* 2009;13:1599–1606.

155. Van Koperen PJ, Van Berge Henegouwen MI, Slors JFM, Bemelman WA. Endo-sponge treatment of anastomotic leakage after ileo-anal pouch anastomosis: report of two cases. *Colorectal Dis* 2008;10:9:943-4.
156. Walker KG, Bell SW, Rickard MJ. Anastomotic Leakage Is Predictive of Diminished Survival After Potentially Curative Resection for Colorectal Cancer. *Ann Surg* 2004;240:2:255-9.
157. Suding P, Jensen E, Abramson MA. Definitive Risk Factors for Anastomotic Leaks in Elektive Open Colorectal Resection. *Arch Surg* 2008;143:9:907-12.
158. Marusch F, Koch A, Schmidt U. Impact of age on the short-term postoperative outcome of patients undergoing surgery for colorectal carcinoma. *Int J Colorectal Dis* 2002;17:3:177-84.
159. Buchs NC, Gervaz P, Secic M. Incidence, consequences, and risk factors for anastomotic dehiscence after colorectal surgery: a prospective monocentric study. *Int J Colorectal Dis* 2008;23:265-70.
160. Marusch Bertelsen CA, Andreasen AH, Jorgensen T, Harling H. Anastomotic leakage after anterior resection for rectal cancer; risk factors. *Colorectal Dis* 2010;12;1:37-43.
161. Matthiessen P, Hallbook O, Rutegard J. Defunctioning stoma reduces symptomatic anastomotic leakage after low anterior resection of the rectum for cancer; a randomized multicentre trial. *Ann Surg* 2007;246:2:2017-14.
162. Vignali A, Gianotti L, Braga M. Altered microperfusion at the rectal stump is predictive for rectal anastomotic leak. *Dis Colon Rectum* 2000;43:1:76-82.
163. Law WL, Chu KW. Anterior resection for Rectal Cancer With Mesorectal Excision- A prospective Evaluation of 622 Patients. *Ann Surg* 2004;240:260-8.
164. Pakkastie TE, Luukkonen PE, Jarvinen HJ. Anastomotic leakage after anterior resection of the rectum. *Eur J Surg*. 1994;160:293–297.
165. Cong ZJ, Fu CG, Wang HT, Liu LJ, Zhang W, Wang H. Influencing factors of symptomatic anastomotic leakage after anterior resection of the rectum for cancer. *World J Surg*. 2009;33(6):1292–1297. doi: 10.1007/s00268-009-0008-4.
166. Karanjia ND, Corder AP, Holdsworth PJ. Risk of peritonitis and fatal septicemia and the need to defunction the low anastomosis. *Br J Surg* 1991;78:196-8.

167. Tadros T. Blood Transfusion Impairs the healing of Experimental Intestinal Anastomoses. *Ann Surg* 1992;215:3:276-81.
168. Merad F, Hay JM, Fingerhut A. Is prophylactic pelvic drainage useful after elective rectal or anal anastomosis? A multicenter controlled randomized trial. *French Association for Surgical Research Surgery* 1999;125:5:529-35.
169. Mc Ardle CS, Hole D. Impact of variability among surgeons on postoperative morbidity and mortality and ultimate survival. *BMJ* 1991;302:6791:1501-5.
170. Konishi T, Watanabe T, Kishimoto J, Nagawa H. Risk factors for anastomotic leakage after surgery for colorectal cancer: results of prospective surveillance. *J Am Coll Surg* 2006;202;3:439-44.
171. Tsujinaka S, Konishi F. Drain vs No Drain After Colorectal Surgery. *Indian J Surg Oncol* 2011;2(1):3-8.
172. Soeters PB, de Zoete JP, Dejong CH. Colorectal Surgery and Anastomotic leakage. *Dig Surg* 2002;19:150-5.
173. Falconi M, Pederzoli P. The relevance of fastrointestinal fistulae in clinical practice: a review. *Gut* 2001;49:2-10.
174. Martling A, Holm T, Rutqvist LE. Effect of surgical training programme on outcome of rectal cancer in the Country of Stockholm. *Lancet* 2000;356:93-6.
175. Matthiessen P, Hallbook O, Rutegard J. Defunctioning stoma reduces symptomatic anastomotic leakage after low anterior resection of the rectum for cancer ; a randomized multicentre trial. *Ann Surg* 2007;246:2:2017-14.
176. Camilleri-Brennan J, Steele RJC. Quality of life after treatment for rectal cancer. *British Journal of Surgery* 1998;85(8):1036-1043.
177. Hojo K, Vernava AM, Sugihara K, Katumata K. Preservation of urine voiding and sexual function after rectal cancer surgery. *Diseases of the Colon and rectum* 1991;34(7):532-539.
178. Havenga K, Enker WE, Mc Dermott K. Male and female sexual and urinary function after total mesorectal excision with autonomic nerve preservation for carcinoma of the rectum. *Journal of the American College of Surgeons* 1996;182(6):495-502.

179. Masui H, Ike H, Yamaguchi S. Male sexual function after autonomic nerve-preserving operation for rectal cancer. *Diseases of the Colon and Rectum* 1996;39(10):1140-1145.
180. Moriya Y, Hojo K, Sawada T, Koyama Y. Significance of lateral node dissection for advanced rectal carcinoma at or below the peritoneal reflection. *Diseases of the Colon and Rectum* 1989;32(4):307-315.
181. Mc Donald PJ, Heald RJ. A survey of postoperative function after rectal anastomosis with circular stapling devices. *British Journal of Surgery* 1983;70(12):727-729.
182. Mc Ardle CS, Mc Millan DC, Hole DJ. Male gender adversely affects survival following surgery for colorectal cancer. *British Journal of Surgery* 2003;90(6):711-715.
183. Tekkis PP, Cornish JA, Remzi FH. Measuring sexual and urinary outcomes in women after rectal cancer excision. *Disease of the Colon and rectum* 2009;52:46-54.
184. Wichmann MW, Maller C, Hornung HM. Gender differences in long-term survival of patients with colorectal cancer. *British Journal of Surgery* 2001;88(8):1092-1098.
185. Lindsey I, George BD, Kettlewell MGW, Mortensen N. Impotence after mesorectal and close rectal dissection for inflammatory bowel disease. *Diseases of the Colon and Rectum* 2001;44(6):831-835.
186. Lange MM, Mass CP, Marijnen CAM. Urinary dysfunction after rectal cancer treatment is mainly caused by surgery. *British Journal of Surgery* 2008;95(8):1020-1028.
187. Hendren SK, O'Connor BI, Liu M. Prevalence of male and female sexual dysfunction is high following surgery for rectal cancer. *Annals of Surgery* 2005;242(2):212-223.
188. Platell CFE, Thompson PJ, Makin GB. Sexual health in women following pelvic surgery for rectal cancer. *British Journal of Surgery* 2004;91(4):465-468.
189. Junginger T, Kneist W, Heintz A. Influence of identification and preservation of pelvic autonomic nerves in retention after total mesorectal excision. *Diseases of the Colon and rectum* 2003;46(5):621-628.
190. Nesbakken A, Nygaard K, Bull-Nja T. Bladder and sexual dysfunction after mesorectal excision for rectal cancer. *British Journal of Surgery* 2000;87(2):206-210.
191. Clausen N, Wolloscheck T, Konerding MA. How to optimize autonomic nerve preservation in total mesorectal excision; Clinical topography and morphology of pelvic nerves and fasciae. *World Journal of Surgery* 2008;32(8):1768-1775.

192. Wallner C, Lange MM, Bonsing BA. Causes of fecal and urinary incontinence after total mesorectal excision for rectal cancer based on cadaveric surgery; A study from the cooperative clinical investigators of the Dutch total mesorectal excision trial. *Journal of Clinical Oncology* 2008;26(27):4455-4472.
193. Hida J, Yasutomi M, Fujimoto K. Functional outcome after low anterior resection with low anastomosis for rectal cancer using the colonic J-pouch. Prospective randomized study for determination of optimum pouch size. *Dis Colon Rectum* 1996;39-8:986-91.
194. Maas CP, Moriya Y, Steup WH. Radical and nerve-preserving surgery for rectal cancer in the Netherlands: a prospective study on morbidity and functional outcome. *Br J Surg* 1998;85(1):92-7.
195. Lange MM, Marijnen CAM, Maas CP. Risk factors for sexual dysfunction after rectal cancer treatment. *Eur J Cancer* 2009;45(9):1578-88.
196. Kapiteijn E, Putter H, Van De Velde C and cooperative investigators of the Dutch Colorectal Cancer Group. Impact of the introduction and training of total mesorectal excision on recurrence and survival in rectal cancer in the Netherlands. *Br J Surg*, 2002; 89:1142 – 1149.
197. Nymann T, Jess P, Christiansen J. Rate and treatment of pelvic recurrence after abdominoperineal resection and low anterior resection for rectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 1995;38:799–802.
198. Kwok SP, Lau WY, Leung KL, Liew CT, Li AK. Prospective analysis of the distal margin of clearance in anterior resection for rectal carcinoma. *Br J Surg* 1996;83(7):969-72. 92.
199. Vernava AM, Moran M, Rothenberger DA, Wong WD. A prospective evaluation of distal margins in carcinoma of the rectum. *Surg Gynecol Obstet* 1992;175(4):333-6.
200. Pilipshen SJ, Heilweil M, Quan SH. Patterns of pelvic recurrence following definitive resections of rectal cancer. *Cancer*. 1984;53:1354–1362.
201. How P, Shabib O, Tekkis P, Brown G, Quirke P, Heald R, Moran BA. Systematic review of cancer related patient outcomes after anterior resection and abdominoperineal excision for rectal cancer in the total mesorectal excision. *Surgical Oncology* 2011;20:149-155.

202. Kraemer M WS, Seow-Choen F. Stratifying risk factors for follow-up: a comparison of recurrent and nonrecurrent colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2001;44(6):815-821.
203. Heald RJ, Moran BJ, Ryall R, Mac Farlane JK. Rectal cancer: Archives of Surgery, 1998. The Basingstoke experience of total mesorectal excision, 1978-1997. *Archives of Surgery*; 1998;133(8):894 – 899.
204. Killingback M BP, Dent O. Local recurrence after curative resection of the rectum without total mesorectal excision. *Dis Colon Rectum* 2001;44(4):473 – 483.
205. Kapiteijn E, Putter H, Van De Velde C. Impact of the introduction and training of total mesorectal excision on recurrence and survival in rectal cancer in The Netherlands. *British Journal of Surgery* 2002;89(9):1142–1149.
206. Van Lingen CP, Zebregts CJ, Gerritsen JJ, Mulder HJ, Mastboom WJ, Klaase JM. Local recurrence of rectal cancer after total mesorectal excision without preoperative radiotherapy. *Int J Gastrointestinal cancer* 2003;34:129-34.
207. Petronella P, Scorzelli M, Manganiello A, Nunziata L, Ferretti M, Campitiello F, Santoriello A, Freda F, Canonico S. Our experience of total mesorectal excision rectal cancers. *Hepatogastroenterology*. 2010;57:482-6.
208. Enker WE, Thaler H, Cranor M, Polyak T. Total mesorectal excision in the operative treatment of carcinoma of the rectum. *Journal of the American College of Surgeons* 1995;181(4):335-346.
209. Wibe A. On behalf of the Norwegian Cancer Registry presented at the AS-CRS Annual Meeting. Washington 1999;DC May 1-6.
210. Bokey EL, Ojerskog B, Chapuis PH. Local recurrence after curative resection of the rectum for cancer without adjuvant therapy: role of total anatomical resection. *Br J Surg* 1999;86(4):1164-1170.
211. Gupta RK, Agrawal CS, Pathania OP, Bajracharya A, Sah SP, Sah PL. Anterior Resection for Rectal Cancer with Mesorectal Excision: Institutional Review. *Indian J Surg*. 2013 Feb;75(1):10–16.

-
212. Akagi Y, Shirouzu K, Ogata Y, Kinugasa T. Oncologic outcomes of intersphincteric resection without preoperative chemoradiotherapy for very low rectal cancer. *Surg Oncol.* 2013;22:144–149.
213. Ridgway PF, Darzi AW. The role of total mesorectal excision in the management of rectal cancer. *Cancer control* 2003;10:205–2011.
214. Arenas RB, Fichera A, Mhoon D. Total mesenteric excision in the surgical treatment of rectal cancer: a prospective study. *Arch Surg.* 1998;133:608–611. doi: 10.1001/archsurg.133.6.608.
215. Tocchi A, Mazzoni G, Lepre L. Total mesorectal excision and low rectal anastomosis for the treatment of rectal cancer and prevention of pelvic recurrences. *Arch Surg.* 2001;136:216–220. doi: 10.1001/archsurg.136.2.216.
216. Kanso F, Lefevre JH, Svrcek M, Chafai N, Parc Y, Tired E. Partial Mesorectal Excision for Rectal Adenocarcinoma: Morbidity and Oncological Outcome. *Clin Colorectal Cancer.* 2016;15(1):82-90.
217. Khuri SF, Henderson WG, De Palma RG. Determinants of long-term survival after major surgery and the adverse effect of postoperative complications. *Ann Surg* 2005;242:326-341.
218. Shander A. Financial and clinical outcomes associated with surgical bleeding complications. *Surgery* 2007;142:20-25.

ИЗЈАВА О АУТОРСТВУ

Изјављујем да је докторска дисертација, под насловом

„Komparativna analiza rezultata lečenja karcinoma rektuma metodama totalne mezorektalne ekscizije i transekcije mezorektuma“

која је одбрањена на Medicinskom 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 повредила 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, 03.06.2016.

Потпис аутора дисертације:

(Име, средње слово и презиме)

**ИЗЈАВА О ИСТОВЕТНОСТИ ЕЛЕКТРОНСКОГ И ШТАМПАНОГ ОБЛИКА
ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Наслов дисертације: **„Komparativna analiza rezultata lečenja karcinoma rektuma metodama totalne mezorektalne ekscizije i transekcije mezorektuma“.**

Изјављујем да је електронски облик моје докторске дисертације, коју сам предала за уношење у **Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу**, истоветан штампаном облику.

У Нишу, 03.06.2016.

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:

„Komparativna analiza rezultata lečenja karcinoma rektuma metodama totalne mezorektalne ekscizije i transekcije mezorektuma“.

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 одлучила.

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, 03.06.2016.

Потпис аутора дисертације:

(Име, средње слово и презиме)