

# Utjecaj faznog kuta bioelektrične impedancije na subkliničke komplikacije u pacijenata operiranih od kolorektalnog karcinoma

---

Marić, Ivan

Master's thesis / Diplomski rad

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:642986>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-02-09**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Ivan Marić**

**UTJECAJ FAZNOG KUTA BIOELEKTRIČNE IMPEDANCIJE  
NA SUBKLINIČKE KOMPLIKACIJE U BOLESNIKA OPERIRANIH  
OD KOLOREKTALNOG KARCINOMA**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2022./2023.**

**Mentor:**

**doc. dr. sc. Ognjen Barčot, dr. med.**

**Split, srpanj 2023.**

## SADRŽAJ

<b>1. UVOD .....</b>	<b>1</b>
1.1. Debelo crijevo .....	2
1.1.1. Anatomija i histologija debelog crijeva .....	2
1.1.2. Embriologija debelog crijeva .....	3
1.2. Kolorektalni karcinom .....	4
1.2.1. Epidemiologija.....	4
1.2.2. Rizični čimbenici .....	4
1.2.3. Etiologija .....	5
1.2.4. Benigni tumori debelog crijeva .....	6
1.2.5. Maligni tumori debelog crijeva .....	7
1.2.6. Klinička slika.....	8
1.2.7. Dijagnostički postupci.....	8
1.2.8. Klasifikacija tumora.....	11
1.2.9. Onkološko liječenje .....	14
1.3. Kolorektalna kirurgija.....	15
1.3.1. Kirurško liječenje kolorektalnog karcinoma .....	15
1.3.2. Poslijeoperacijsko praćenje .....	22
1.3.3. Clavien-Dindo klasifikacija kirurških komplikacija.....	24
1.3.4. Protokol ubrzanog oporavka nakon operacije i nutritivna prehabilitacija	25
1.3.4.1. Analiza bioelektrične impedancije .....	26
1.3.4.2. Fazni kut.....	27
<b>2. CILJ ISTRAŽIVANJA .....</b>	<b>29</b>
2.1. Cilj istraživanja .....	30
2.2. Hipoteze.....	30
<b>3. ISPITANICI I POSTUPCI .....</b>	<b>31</b>
3.1. Ispitanici.....	32
3.2. Organizacija studije .....	32
3.3. Mjesto istraživanja .....	32
3.4. Metode prikupljanja i obrade podataka .....	32
3.5. Statistička analiza .....	33
3.6. Veličina uzorka .....	33
3.7. Primarne mjere ishoda .....	33
3.8. Sekundarne mjere ishoda .....	34
3.9. Etička načela .....	34
3.10. Opis istraživanja .....	34
3.11. Kriteriji Clavien-Dindo klasifikacije komplikacija.....	35

<b>4. REZULTATI .....</b>	<b>36</b>
4.1. Fazni kut i komplikacije .....	42
4.2. CRP i komplikacije.....	43
4.3. Fazni kut i CRP .....	44
4.4. Laparoskopija.....	46
<b>5. RASPRAVA.....</b>	<b>47</b>
5.1. Limitacije studije.....	49
<b>6. ZAKLJUČAK.....</b>	<b>50</b>
<b>7. LITERATURA .....</b>	<b>52</b>
<b>8. SAŽETAK .....</b>	<b>67</b>
<b>9. SUMMARY .....</b>	<b>69</b>
<b>10. ŽIVOTOPIS .....</b>	<b>71</b>
<b>11. PRILOZI .....</b>	<b>73</b>

*Zahvaljujem se mentoru doc. dr. sc. Ognjenu Barčotu na dobroj volji, posvećenom vremenu, stručnom vođenju i savjetima pri izradi ovog diplomskog rada.*

*Najveće hvala mojoj obitelji i prijateljima koji su uvijek bili uz mene.*

## **1. UVOD**

## 1.1. Debelo crijevo

### 1.1.1. Anatomija i histologija debelog crijeva

Debelo se crijevo pruža od distalnog kraja ileuma do anusa u dužini oko 1,5 m kod odraslih. Osnovna mu je funkcija apsorpcija tekućine i elektrolita iz crijevnog sadržaja i formiranje fecesa. Dijelovi debelog crijeva su cekum, apendiks, kolon, rektum i analni kanal. Cekum je najproksimalniji dio debelog crijeva. Nalazi se distalno od ileocekalne valvule u udubini desne ilijačne kosti. S posteromedijalne strane cekuma polazi apendiks, uski i slijepi izdanak bogat limfnim tkivom. Na cekum se prema gore nastavlja uzlazni kolon, a u desnom hipohondriju, ispod jetre, mijenja smjer prema lijevo tvoreći hepatičnu fleksuru i odatle kao poprečni kolon dolazi do lijevog hipohondrija. Tu se kolon savija prema dolje formirajući lijenalnu fleksuru i nastavlja kao silazni kolon do lijeve ilijačne kosti, a potom ulazi u zdjelicu kao sigmoidni kolon, spušta se po stražnjoj zdjeličnoj stijenci kao rektum i završava analnim kanalom. Uzlazni i silazni kolon su retroperitonealni organi i mezenterijem su pričvršćeni za stražnji trbušni zid. Poprečni i sigmoidni kolon te proksimalna trećina rektuma nalaze se intraperitonealno (1).

U vanjskoj građi debelog crijeva nalazimo tri uzdužne vrpce glatkog mišića (lat. *teniae coli*), vrećasta proširenja (lat. *haustreae coli*) te male džepove masnog tkiva koji vise s uzdužnih vrpca (lat. *appendices epiploicae*). Unutrašnjost čini prozirna i glatka sluznica bez nabora i resica što debelo crijevo razlikuje od tankog. Kontrakcijom glatkih mišića na sluznici se ističu nabori oblika polumjeseca (lat. *plicae semilunares coli*) (2).

Mikroskopski stijenku debelog crijeva možemo podijeliti na četiri osnovna dijela: sluznicu (epitel i lamina propria), podsluznicu, mišićni sloj (kružni i uzdužni sloj) te seroznu ovojniju. Sluznica je izbrazdana intestinalnim žlijezdama čiji je lumen, isto kao i lumen crijeva prekriven jednoslojnim cilindričnim epitelom kojeg sačinjavaju vrčaste, apsorpcijske, Panethove i nešto enteroendokrinih stanica (3).

Krvnu opskrbu debeloga crijeva osiguravaju visceralni ogranaci abdominalne aorte i unutarnje ilijačne arterije. *A. mesenterica superior* daje ogranke za cekum (*a. caecalis anterior et posterior*), apendiks (*a. appendicularis*), uzlazni (*a. colica dextra*) i poprečni kolon (*a. colica media*), a *a. mesenterica inferior* daje ogranke za silazni kolon (*a. colica sinistra*), sigmoidni kolon (*aa. sigmoidales*) i gornju trećinu rektuma (*a. rectalis superior*). Na mezokoličnoj se strani nalaze arterijske arkade koje se nazivaju marginalne arterije. Aboralni dio rektuma opskrbljuju ogranaci unutarnje ilijačne arterije (*a. rectalis media et inferior*) (1).

Venska drenaža debelog crijeva ide preko gornje i donje mezenterične vene, a područje drenaže se podudara s opskrbnim područjem istoimenih arterija. U konačnici sva krv od cekuma do srednje trećine rektuma portalnom venom ide u jetru, a samo venska krv iz srednje i distalne trećine rektuma putem srednjih i donjih rektalnih vena te potom unutarne ilijačne vene završava u sistemnoj cirkulaciji (1).

Distribucija limfnog žilja i limfnih čvorova prati distribuciju krvnih žila mezokolona. Epikolični limfni čvorovi su najproksimalniji limfni čvorovi debelog crijeva. Iz njih se limfa drenira u parakolične čvorove koji prate marginalne krvne žile kolona. Potom ide u intermedijarne limfne čvorove koji se nalaze uz ogranke gornje i donje mezenterične arterije. U konačnici limfa ide u glavne limfne čvorove koji se nalaze uz ishodišta gornje i donje mezenterične arterije iz kojih se drenira u paraaortalne čvorove. Limfa rektuma se drenira u unutarne i vanjske ilijačne te ingvinalne limfne čvorove (4).

Inervacija debelog crijeva potječe od enteričkog živčanog sustava koji se nalazi u stijenki crijeva, a čine ga refleksni lukovi koji upravljaju funkcijom crijeva neovisno o središnjem živčanom sustavu. Također, postoje i aferentni živčani putevi koji prenose informacije u središnji živčani sustav te simpatički i parasimpatički motorički putevi koji skupa s enteričkim živčanim sustavom reguliraju aktivnost crijeva (5).

### **1.1.2. Embriologija debelog crijeva**

Embriološki, debelo se crijevo razvija kao dio gastrointestinalnog (GI) trakta, a potječe iz endoderma kao i ostali organi GI trakta. Kasnije tijekom embriogeneze dolazi do inkorporacije tkiva iz sva tri razvojna listića troslojnog zametnog štita. Epitel i pripadajuće žlijezde potječu iz endoderma, mezenterij, vezivno tkivo, glatki mišići i krvne žile nastaju iz mezoderma, a intrinzična i ekstrinzična inervacija ima podrijetlo u ektodermalnom listiću. Tijekom i neposredno nakon gastrulacije odvija se razvoj primitivnog crijeva. Prvo se u sagitalnoj ravnini formiraju tri regije: prednje, srednje i stražnje crijevo (6, 7). Nakon četvrtog tjedna razvoja tri su dijela GI trakta raspoređena kraniokaudalno i iz njih se razvijaju različiti dijelovi probavnog sustava. Ova tri dijela kasnije se mogu razlikovati po različitoj arterijskog opskrbi. GI epitelne stanice do šestog tjedna proliferiraju i obliteriraju lumen crijeva, a do osmog tjedna središnji dio obliteriranog lumena apoptozom odumire i ponovno nastaje lumen. Debelo crijevo nastaje iz srednjeg i stražnjeg primitivnog crijeva (8).

Tijekom embrionalnog razvoja srednje se crijevo razvija brže od ostatka probavne cijevi i abdominalne šupljine pa dolazi do fiziološkog prolapsa tijekom šestog tjedna. U osmom se tjednu crijevo rotira oko ishodišta gornje mezenterične arterije za 90° u smjeru obrnutom od



kazaljke na satu. Do desetog tjedna abdomen je dovoljno razvijen da se prolabirano crijevo vrati natrag. Nakon toga slijedi daljnja rotacija crijeva za 180° prilikom koje abdominalni organi dobivaju svoj konačni smještaj unutar trbušne šupljine, pri čemu se mezenterij cekuma, uzlaznog i silaznog kolona fiksiraju za stražnju trbušnu stijenku i tako postaju nepokretni. Poprečni i sigmoidni kolon zadržavaju mobilni mezenterij (9).

## **1.2. Kolorektalni karcinom**

### **1.2.1. Epidemiologija**

Kolorektalni karcinom (CRC, engl. *Colorectal Carcinoma*) po incidenciji je treći malignitet kod muškaraca (nakon raka pluća i prostate), dok je kod žena na drugom mjestu (nakon raka dojke). Procjenjuje se da godišnje u svijetu od njega oboli nešto manje od dva milijuna ljudi. Po stopi smrtnosti svrstava se na treće mjesto, pojedinačno kod muškaraca i kod žena, a u cjelokupnoj je populaciji drugi po učestalosti uzrok smrtnosti od malignih oboljenja (10). Rijetko se javlja kod mlađih od 50 godina, ali nakon 50. godine incidencija naglo raste sa starosti. Medijan pojavnosti je 70 godina (11). Incidencija CRC je najviša u zemljama Azije, Europe i Sjeverne Amerike, dok je najniža u Africi, Oceaniji i Južnoj Americi (10). U posljednje je vrijeme zabilježen nagli porast incidencije u zemljama s prethodno niskim rizikom, a to se povezuje s promjenama u prehranbenim navikama i takozvanim zapadnjačkim načinom života. Također, u bogatim zemljama se bilježi stagnacija ili polagani pad incidencije zbog šire primjene sigmoidoskopije i kolonoskopije s polipektomijom.

U Republici Hrvatskoj CRC je najučestalija zloćudna bolest s 3600 novih slučajeva godišnje, od čega muškarci čine oko 60%, a prosječna dob oboljelih je 69 godina. Po smrtnosti od malignih bolesti CRC je s 2100 umrlih godišnje na drugom mjestu u Hrvatskoj (12).

### **1.2.2. Rizični čimbenici**

I nasljedni i okolišni čimbenici imaju ulogu u razvoju CRC. U promjenjive okolišne čimbenike rizika koji povećavaju rizik za CRC spadaju konzumacija alkohola, pretilost, pušenje i konzumacija prerađenog i crvenog mesa, dok u promjenjive okolišne čimbenike koji smanjuju rizik za CRC svrstavamo tjelesnu aktivnost, postmenopauzalnu hormonsku terapiju, nesteroidne antireumatike i acetil-salicilnu kiselinu te unos povrća i voća. Nepromjenjivi faktori s pozitivnom korelacijom s CRC-om su upalne bolesti crijeva (IBD, engl. *Inflammatory bowel disease*), CRC u obiteljskoj anamnezi, godine starosti, muški spol te nasljedna sklonost vezana za razne sindrome (13).

Oko 5% svih slučajeva CRC-a povezano je s visokopenetrantnim, autosomno dominantnim sindromima. Međutim, 20% do 30% CRC-a je naslijeđeno, ali molekularni mehanizam nasljeđivanja još nije otkriven (14, 15). Nasljedni sindromi povezani s CRC-om dijele se na nepolipozne (Lynchov sindrom i obiteljski kolorektalni karcinom) i polipozne (obiteljska adenomatozna polipoza kolona) (16). Lynchov sindrom, poznat i kao nasljedni nepolipozni karcinom debelog crijeva (HNPCC, engl. *hereditary non-polyposis colorectal cancer*) autosomno je dominantan poremećaj enzima za popravak krivo sparenih baza DNA (eng. *mismatch repair*), a uzrok je 3% slučajeva CRC-a (17). Svi preostali slučajevi nasljednog nepolipoznog CRC-a svrstavaju se u skupinu obiteljskog kolorektalnog karcinoma tip-X (FCCX, engl. *familial colorectal cancer type X*) kod kojeg nema prepoznate genske mutacije (18, 19). Obiteljska adenomatozna polipoza (FAP, engl. *familial adenomatous polyposis*), također autosomno dominantna bolest, uzrokovana je mutacijom APC gena na petom kromosomu, a karakterizira je razvoj multiplih adenoma u debelom crijevu i rektumu u drugom desetljeću života. Ukoliko se ne uradi kolektomija, CRC će se razviti u gotovo 100% oboljelih. FAP se nalazi u podlozi svega 1% slučajeva CRC-a (20, 21).

### 1.2.3. Etiologija

Većina se tumora debelog crijeva razvija kroz više koraka, prilikom čega dolazi do brojnih histoloških, morfoloških i genetičkih promjena koje se s vremenom akumuliraju (22). Ovakav postupan razvoj maligne lezije omogućio je probir i detekciju prekanceroznih polipa u ranom stadiju što je dovelo do smanjenja incidencije CRC-a (23). Klinički značaj polipa debelog crijeva proizlazi iz činjenice da su prekursori više od 95% CRC-a (24).

U patogenezu CRC-a uključena su dva različita genetska puta: Wnt/ $\beta$ -kateninski put i put mikrosatelitne nestabilnosti (MSI, engl. *microsatellite instability*) (25). Wnt/ $\beta$ -kateninski put sudjeluje u proliferaciji i staničnoj diferencijaciji stanica epitela debelog crijeva. Progresija CRC-a od normalnog intestinalnog epitela do malignog fenotipa obično traje 10 i više godina i za to vrijeme se zbivaju brojne promjene povezane s Wnt/ $\beta$ -kateninskim putem. APC gen koji je glavni uzrok FAP sindroma sudjeluje u Wnt/ $\beta$ -kateninskom putu i njegova je mutacija pronađena u 80% sporadičnih slučajeva CRC. Ova je mutacija najraniji događaj i glavna pokretačka sila u razvoju CRC (26). Gubitak funkcije APC gena ima za posljedicu poremećaj razgradnje  $\beta$ -katenina koji se nakuplja i premješta u jezgru gdje dovodi do prekomjerne aktivacije signalnog puta, nekontrolirane diobe stanica i nastanka ranog adenoma (27). U daljnjem razvoju adenoma često dolazi do mutacija gena K-RAS i p53 (28). Mutacija K-RAS onkogeno koja je važna za rast adenoma nalazi se u više od 50% adenoma većih od 1 cm.

Gubitak funkcije tumor supresorskog gena p53 zbog oštećenja oba alela konačno dovodi do transformacije iz adenoma u karcinom i sposobnosti tumora za invaziju okolnog tkiva (22, 29).

Put MSI uključen je u nastanak 15% CRC-a. U tim tumorima je došlo do mutacije gena za popravak pogrešno sparenih baza tijekom replikacije DNA. Ovaj mehanizam sudjeluje u patogenezi Lynchova sindroma na kojega otpada samo oko 3% CRC s MSI, dok se preostalih 12% odnosi na sporadične slučajeve (30, 31). Većina slučajeva MSI CRC rezultat je hipermetilacije gena za popravak pogrešno sparenih baza i posljedične mutacije BRAF onkogeno koja omogućuje daljnju ekspanziju stanica te transformaciju u veliki adenom (29, 32). MSI CRC pretežno su desnostrani, češće se javljaju kod žena i imaju bolju prognozu u odnosu na CRC druge patogeneze (33).

Prema spomenutom genetičkom modelu, mutacije gena APC, K-RAS i BRAF ključni su rani događaji u transformaciji od normalnog epitela debelog crijeva do adenoma, a mutacija p53 vezana je za kasni stadij kada adenom prelazi u karcinom (29).

Metastatska diseminacija, poglavito u jetru i pluća, uzrok je većine smrtnih uzroka kod oboljelih od CRC. Oko 20% bolesnika prezentira se s metastazama u trenutku otkrivanja bolesti (stadij IV), a oko 40% bolesnika s lokaliziranom bolesti (stadiji II i III) doživi relaps u obliku metastaza kroz 5 godina od resekcije primarnog tumora (34). Različito od tumorske inicijacije i rasta, s metastatskim potencijalom karcinoma se ne povezuju nikakve mutacije. Stanice raka tijekom vremena razvijaju osobine matične stanice koje im omogućuju preživljavanje u cirkulaciji i nastavak rasta u drugom organu (35).

#### **1.2.4. Benigni tumori debelog crijeva**

Polipi debelog crijeva su izrasline sluznice u lumen. Najčešće su sporadični, ali mogu biti dio sindroma. Morfološki se dijele na udubljene, zaravnjene, sesilne i pedunkularne, a histološki na adenomatozne, nazubljene i hamartomatozne (24, 25).

S obzirom na udio pojedine komponente, adenomatozni se polipi dijele na: tubularne (manje od 25% vilozne komponente), vilozne (više od 75% vilozne komponente) i tubulovilozne. Tubularni adenomi su mali, obično pedunkularni polipi, dok su vilozni veći i sesilni te imaju veći potencijal maligne alteracije. Tubulovilozni adenomi dijele karakteristike prve dvije skupine. Mogu se javiti u sklopu naslijeđenih sindroma kao što su Gardenerov, Turcotov, Lynchov te FAP (36, 37).

Histološki se nazubljeni polipi dijele na hiperplastične polipe (HP), sesilne nazubljene lezije (SSL, engl. *sessile serrated lesions*) i tradicionalne nazubljene adenome (TSA, engl. *traditional serrated adenoma*) (38). HP su najučestaliji tip nazubljenih polipa i polipa debelog

crijeva uopće, a gotovo nemaju maligni potencijal. Predominantno se javljaju u području rektosigmoida i obično su manji od 5 mm (39). SSA se tipično javljaju u desnom kolonu i nešto su veći nego HP. Kolonoskopski se teško uočavaju jer mogu oponašati nabore debelog crijeva (40). Suptilnog su izgleda, blijedi, prekriveni sluznom kapom i blago uzdignuti. Mogu vrlo brzo postati displastični i napredovati u karcinom s visokim potencijalom širenja u limfne prostore (41). TSA su rijetki polipi, stožastog oblika, veličine 9 do 14 mm, uglavnom smješteni distalno. Bitan su prekursor agresivnog podtipa CRC-a (42).

Hamartomatozni polipi se sastoje od normalnog tkiva raspoređenog na neorganiziran način (43). U tu skupinu se svrstavaju polipi koji nastaju u sindromu juvenilne polipoze (JPS), Peutz-Jeghersovom i Cowdenovom sindromu. JPS je rijetko stanje koje se nasljeđuje autosomno dominantno. Dijagnosticira se isključivanjem preostala dva sindroma hamartomatozne polipoze a oboljeli imaju povećan rizik za razvoj CRC-a. Bolest se uglavnom očituje do dvadesete godine rektalnim krvarenjem i anemijom, a moguća je i intususcepcija (44). Peutz-Jeghersov sindrom autosomno je dominantna bolest s povećanim rizikom za razvoj CRC-a. Dijagnosticira se već u djetinjstvu, a polipi različite veličine i oblika se nalaze duž probavnog sustava od želuca do debelog crijeva (45). Cowdenov sindrom je autosomno dominantan sindrom karakteriziran multiplim hamartomatoznim polipima u GI sustavu (46).

### **1.2.5. Maligni tumori debelog crijeva**

U maligne tumore debelog crijeva svrstavaju se adenokarcinomi, neuroendokrini tumori (NET) ili karcinoidi, limfomi i sarkomi, a sami adenokarcinomi čine 95% slučajeva (47). Oko 50% adenokarcinoma se razvija u rektumu s jednakom raspodjelom u gornjoj, srednjoj i donjoj trećini; oko 30% u sigmoidnom kolonu, a ostatak je jednako raspodijeljen u cekumu, uzlaznom, poprečnom i silaznom kolonu. Ovakva anatomska distribucija je od praktične važnosti jer se oko 50% CRC može otkriti digitorektalnim pregledom, a 80% sigmoidoskopom (48). Većina ih nastaje iz neoplastičnih polipa. Mogu se prezentirati kao plakovi na sluznici, ulceracije ili endofitičke protrudirajuće mase. Desnostrani adenokarcinomi su uglavnom ulcerirajući, dok su u području sigmoida i rektuma prstenaste morfologije (47). U području kolorektuma najčešće sjelo NET-a je rektum. Najčešće se otkriva slučajno tijekom kolonoskopije u sklopu probira na CRC. Većina se prezentira u ranom stadiju pa je prognoza odlična. Veći tumor u trenutku dijagnoze je povezan s lošijim petogodišnjim preživljenjem (49). Limfomi se rijetko javljaju u debelom crijevu i čine manje od 1% maligniteta kolona. Najčešći histološki podtip je ne-Hodgkinov limfom, a javlja se pretežno u starijoj dobnoj skupini. Simptomi su nespecifični pa do dijagnoze bolest obično uznapreduje. Prognoza je loša, a relapsi česti (50). Najrjeđe

zloćudne novotvorine debelog crijeva su sarkomi sa udjelom 0,1%. Agresivni su, javljaju se u mlađoj životnoj dobi, a prognoza im je loša (51).

### **1.2.6. Klinička slika**

Kolorektalni karcinom se može prezentirati brojnim simptomima koji se mogu javljati samostalno ili grupirano, ali samo rijetki od njih su specifični za bolest (52). Simptomi se najčešće ne javljaju u ranoj fazi bolesti pa je provođenje screening programa izuzetno važno (53). Alarmantni simptomi specifični za CRC su rektalno krvarenje i promjene u navikama pražnjenja crijeva kao što su konstipacija, proljev i stolica suženog promjera (poput olovke). Nespecifična simptomatologija u vidu umora i gubitka na tjelesnoj masi prvi je znak bolesti kod skoro polovice oboljelih (54, 55).

Prvi simptomi CRC ovise i o anatomskom smještaju tumora. Ako je riječ o desnostranom tumoru opstruktivni simptomi mogu izostati jer je u tom dijelu lumen crijeva širi, a stolica je relativno tekuće konzistencije. Također, tumori ove lokalizacije češće ulceriraju pa dolazi do kroničnog krvarenja i sideropenične anemije praćene slabošću, umorom i palpitacijama, dok se makroskopska diskoloracija stolice uopće ne mora javiti (53, 56). Općenito, lijevostrani tumori debelog crijeva ranije postaju simptomatski i za njih je visoko specifična pojava rektalnog krvarenja te distenzija abdomena i nadutost uslijed opstrukcije lumena (57, 58). Kod tumora smještenih u području sigmoidnog kolona i rektuma tipično se javljaju tenezmi, hematokezija i stolica suženog promjera (56). Kako CRC najčešće metastazira u jetru i pluća simptomi uznapredovale bolesti mogu biti hepatomegalija, ascites, žutica, uporni kašalj s hemoptizom i dispneja (59).

### **1.2.7. Dijagnostički postupci**

Činjenica da je većini CRC-a potrebno više godina da se razviju od adenoma do karcinoma omogućuje smanjenje mortaliteta provođenjem programa probira. Kvalitetan probir osigurava ranu detekciju i uklanjanje karcinoma ili uklanjanje premalignih lezija (60). Kako kolorektalni karcinom ne daje rane simptome *screening* program je izuzetno bitan (53). U Republici Hrvatskoj se od 2007. provodi Nacionalni program ranog otkrivanja raka debelog crijeva, a na probir se pozivaju sve osobe stare 50 do 75 godina (61). U metode rane dijagnostike CRC-a spadaju digitorektalni pregled, test na prisutnost okultnog krvarenja u stolici (FOBT, engl. *fecal occult blood test*), sigmoidoskopski i kolonoskopski pregled i irigografija s dvostrukim kontrastom te određivanje tumorskih markera u krvi (62).

Probir se započinje neinvazivno, testiranjem stolice na prisutnost okultnog krvarenja (63). FOBT brza je i jednostavna metoda probira, a temelji se na detekciji molekule hema u stolici (64). Glavni nedostatak FOBT je njegova niska osjetljivost jer je za pozitivan rezultat potrebna relativno visoka koncentracija hema (65). Kako se test temelji na reakciji oksidacije, peroksidaze iz mesa, voća i povrća mogu dovesti do lažno pozitivnog rezultata. S druge strane antioksidansi, kao što je vitamin C, mogu dovesti do lažno negativnog rezultata. Zbog toga je važno pripaziti na prehranu prije provođenja FOBT (66). S obzirom da tumor krvari samo povremeno, test na okultno krvarenje može biti nepouzdan pa je obvezno odraslim osobama s mikrocitnom hipokromnom anemijom, s izuzetkom žena reproduktivne dobi, napraviti kolonoskopiju (56).

Ukoliko je FOBT pozitivan, kod bolesnika se indicira kolonoskopija (67). Među ostale indikacije za kolonoskopiju spadaju CRC i njegovi prekursori, krvarenje iz donjeg GI trakta, upalne bolesti crijeva i proljevi (68). Kolonoskopija je zlatni standard za dijagnozu CRC i metoda je koja kombinira dijagnostički i terapijski pristup (69). Distalni CRC (od aboralne trećine poprečnog kolona do rektuma) uglavnom su polipozne morfologije za razliku od proksimalnih (od cekuma do srednje trećine poprečnog kolona) koji se češće prezentiraju kao zaravnjene lezije pa ih je lakše detektirati kolonoskopijom (70). Osjetljivost kolonoskopije za adenome veličine 10 mm ili više varira od 89% do 98%, dok je osjetljivost manja (74,6%-92,8%) za adenome velike 6 do 10 mm (71). Kolonoskopija kao invazivna pretraga ima i svoje rizike. Najčešće komplikacije su elektrolitni disbalans kao posljedica čišćenja, krvarenje, perforacija i neželjene posljedice sedacije u vidu respiratornog distresa i kardiovaskularnih simptoma (72).

Fleksibilna sigmoidoskopija je još jedna metoda koja je zbog svoje praktičnosti stekla bitnu ulogu u probiru i dijagnostici CRC-a. Podrazumijeva vizualizaciju silaznog i sigmoidnog kolona te rektuma. Prednosti ove metode su jednostavnost i brzina izvođenja, niža cijena, lakša podnošljivost za bolesnika, jednostavnija edukacija liječnika koji izvodi proceduru te mogućnost terapijskog pristupa u vidu polipektomije i zaustavljanja krvarenja (73, 74). Glavni nedostatak ove metode je nemogućnost vizualizacije proksimalnog dijela debelog crijeva što zahtijeva potvrdu pozitivnog testa kolonoskopijom (75).

Serumski tumorski markeri: karcinoembrionalni antigen (CEA, engl. *carcinoembryonic antigene*) i karboanhidratni antigen 19.9. (CA 19.9, engl. *carbohydrate antigen 19.9*) često se koriste u kliničkoj praksi, ali zbog niske osjetljivosti i specifičnosti nemaju dijagnostički značaj, nego su pokazatelji odgovora na terapiju i eventualnog recidiva nakon operacijskog odstranjenja tumora. Četiri do šest tjedana nakon operacije serumska se razina CEA vraća na

normalnu. Polagani porast CEA znak je lokalnog recidiva dok je dinamičniji porast znak diseminirane bolesti (76, 77).

Po hrvatskim smjernicama za dijagnosticiranje, liječenje i praćenje bolesnika koji boluju od CRC dijagnostička obrada podrazumijeva: anamnezu i klinički pregled s digitorektalnim pregledom, kompletnu krvnu sliku, biokemijsku analizu krvi, razinu CEA u serumu, RTG srca i pluća, MSCT abdomena i male zdjelice (s intravenskim i peroralnim kontrastom) radi određivanja stadija bolesti i kolonoskopiju s biopsijom radi patohistološke potvrde bolesti. Osim toga, kod bolesnika s operabilnim karcinomom rektuma potrebno je napraviti transrektalni ultrazvuk (TRUS) i/ili MR zdjelice s kontrastom kao komplementarnu metodu. Također je potrebno napraviti MSCT prsnog koša, a prema kliničkoj indikaciji i scintigrafiju kostura. Za procjenu proširenosti metastatske bolesti, a osobito kada se planira kirurško liječenje potrebno je uraditi PET-CT (78).

### 1.2.8. Klasifikacija tumora

Kako bi se odabrao najbolji terapijski pristup i procijenila prognoza bolesti potrebno je odrediti stadij proširenosti bolesti (78). Stadij tumora je najbolji prognostički faktor, a definira tri komponente: stupanj invazije stijenke crijeva, metastaze u limfnim čvorovima i udaljene metastaze (79). Za određivanje stadija CRC-a koriste se tri različita klasifikacijska sustava.

1932. godine je Dukes napravio klasifikaciju proširenosti tumora rektuma primjenjivu na sve gastrointestinalne tumore. Prema opsegu invazije podijelio je tumore u tri stadija te je zapazio razliku u preživljenju između njih (80). Kasnije je ovoj klasifikaciji dodan i četvrti stadij koji se odnosi na udaljene metastaze, a koje je Dukes u prvotnoj klasifikaciji zanemario (Tablica 1) (81).

**Tablica 1.** Dukes klasifikacija

Stadij bolesti	
A	Tumor ograničen na crijevnu stijenku
B	Tumor probio serozu i infiltrirao masno tkivo
C	Tumor zahvaća limfne čvorove
D	Metastaze u udaljenim organima

Astler i Coller su 1954. godine modificirali Dukes klasifikaciju kako bi pobliže definirali invaziju kroz stijenku crijeva (Tablica 2) (82).

**Tablica 2.** Astler-Coller klasifikacija

Stadij bolesti	
A	Tumor ograničen na sluznicu
B1	Širenje u mišićni sloj, ali bez prodiranja kroz njega
B2	Prodiranje kroz mišićni sloj
C1	B1 s nodalnim metastazama
C2	B2 s nodalnim metastazama
D	Udaljene metastaze

Američki združeni odbor za rak (AJCC, od engl. *American Joint Committee on Cancer*) je 1957. godine uveo novu TNM kategorizaciju stadija tumora i od tada je to najcjelovitija i najznačajnija klasifikacija (Tablica 3) (83). Određivanje kliničkog TNM stadija bolesti (cTNM)



vrši se uz pomoć slikovnih tehnika, a nakon što tkivo bude dostupno za patohistološku analizu zamjenjuje ga patološki stadij (pTNM). Stadiji CRC-a također su grupirani i u četiri prognostičke grupe (I-IV) koje ukazuju na progresivno lošiju prognozu (Tablica 4) (84).

**Tablica 3.** TNM klasifikacija kolorektalnog karcinoma prema *American Joint Committee on Cancer* (AJCC)

TNM kategorija	Kriterij
Tx	Primarni tumor nije moguće procijeniti
T0	Nema dokazanog tumorskog rasta
Tis	Karcinom <i>in situ</i> ; tumor zahvaća sluznicu*
T1	Tumor prodire u podsluznicu <sup>†</sup>
T2	Tumor zahvaća mišićni sloj stijenke
T3	Tumor prodire kroz mišićni sloj u perikolorektalno tkivo
T4	Tumor vrši direktnu invaziju okolnih organa i/ili perforaciju visceralnog peritoneja
T4a	Tumor penetrira kroz visceralni peritonej
T4b	Tumor urasta u okolna tkiva ili organe ili prijanja na njih
Nx	Regionalni limfni čvorovi se ne mogu opisati
N0	Bez metastaza u regionalnim limfnim čvorovima
N1	Metastaze prisutne u jednom do tri regionalna limfna čvora (tumor u limfnim čvorovima $\geq 0,2$ mm) ili postoje tumorski depoziti bez zahvaćenosti limfnih čvorova
N1a	Metastaze u jednom regionalnom limfnom čvoru
N1b	Metastaze u dva ili tri regionalna limfna čvora
N1c	Tumorski depoziti se nalaze u subserozi, mezenteriju ili neperitonealnom, perikoličnom ili perirektalnom/mezorektalnom tkivu bez zahvaćenosti limfnih čvorova
N2	Metastaze u četiri ili više regionalna limfna čvora
N2a	Metastaze u četiri do šest regionalnih limfnih čvorova
N2b	Metastaze u sedam ili više regionalnih limfnih čvorova
M0	Nema dokaza o širenju u udaljene organe
M1	Metastaze u jednom ili više udaljenih sijela ili presadnice po peritoneju
M1a	Metastaze ograničene na jedno sijelo (jetra, pluća, jajnik, neregionalni limfni čvorovi) bez presadnica po peritoneju
M1b	Metastaze u dva ili više sijela bez presadnica po peritoneju
M1c	Metastaze po peritoneju s presadnicama ili bez njih u drugim sijelima

\* zahvaćena lamina proprija bez širenja u mišićni sloj sluznice

<sup>†</sup> kroz mišićni sloj sluznice, ali ne u mišićni dio stijenke

**Tablica 4.** Stadiji bolesti za kolorektalni karcinom prema *American Joint Committee on Cancer* (AJCC)

Stadij bolesti	T kategorija	N kategorija	M kategorija
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
IIa	T3	N0	M0
IIb	T4a	N0	M0
IIc	T4b	N0	M0
IIIa	T1-T2	N1/N1c	M0
	T1	N2a	M0
IIIb	T3-T4a	N1/N1c	M0
	T2-T3	N2a	M0
	T1-T2	N2b	M0
IIIc	T4a	N2a	M0
	T3-T4a	N2b	M0
	T4b	N1-N2	M0
IVa	Bilo koji T	Bilo koji N	M1a
IVb	Bilo koji T	Bilo koji N	M1b
IVc	Bilo koji T	Bilo koji N	M1c

Budući da su zapažene velike varijacije u preživljenju kod bolesnika grupiranih u isti stadij, Američki združeni odbor za rak AJCC je uveo podgrupe unutar stadija bolesti II i III kako bi se uzela u obzir značajna prognostička raznolikost unutar tih grupa (Tablica 5) (85).

**Tablica 5.** Petogodišnje preživljenje po stadiju bolesti za tumor kolona i rektuma prema *American Joint Committee on Cancer* (AJCC)

Stadij bolesti	Petogodišnje preživljenje kod karcinoma kolona (%)	Petogodišnje preživljenje kod karcinoma rektuma (%)
I	97	92-97
IIa	88	79
IIIb	80	69
IIc	58	54
IIIa	83-91	83-85
IIIb	53-79	46-68
IIIc	16-41	14-53
IVa-IVc	13	17

### 1.2.9. Onkološko liječenje

Kod karcinoma kolona radioterapijsko liječenje nije indicirano. Prema smjernicama Europskog društva za medicinsku onkologiju (ESMO, od engl. *European Society for Medical Oncology*) adjuvantna kemoterapija indicirana je kod stadija III i u izabраних bolesnika stadija II ukoliko postoji rizik relapsa. Kod stadija I i stadija II s niskim rizikom relapsa ne primjenjuje se adjuvantno liječenje, nego se oboljeli prate (86). S obzirom na rizik od povrata bolesti terapijski se pristup može razlikovati, a rizik povećava nekoliko faktora: slaba diferenciranost tumora, mucinozni tip tumora, mikrosatelitna stabilnost malignih stanica, perineuralna i limfovaskularna invazija, opstrukcija lumena crijeva kao prva prezentacija bolesti, perforacija debelog crijeva na mjestu tumora te manje od dvanaest izoliranih limfnih čvorova (87). Trenutni standard za adjuvantnu terapiju u stadijima II i III karcinoma kolona je kombinacija 5-fluorouracila (5-FU) ili kapecitabina s oksaliplatinom u sklopu FOLFOX i CAPOX protokola (88).

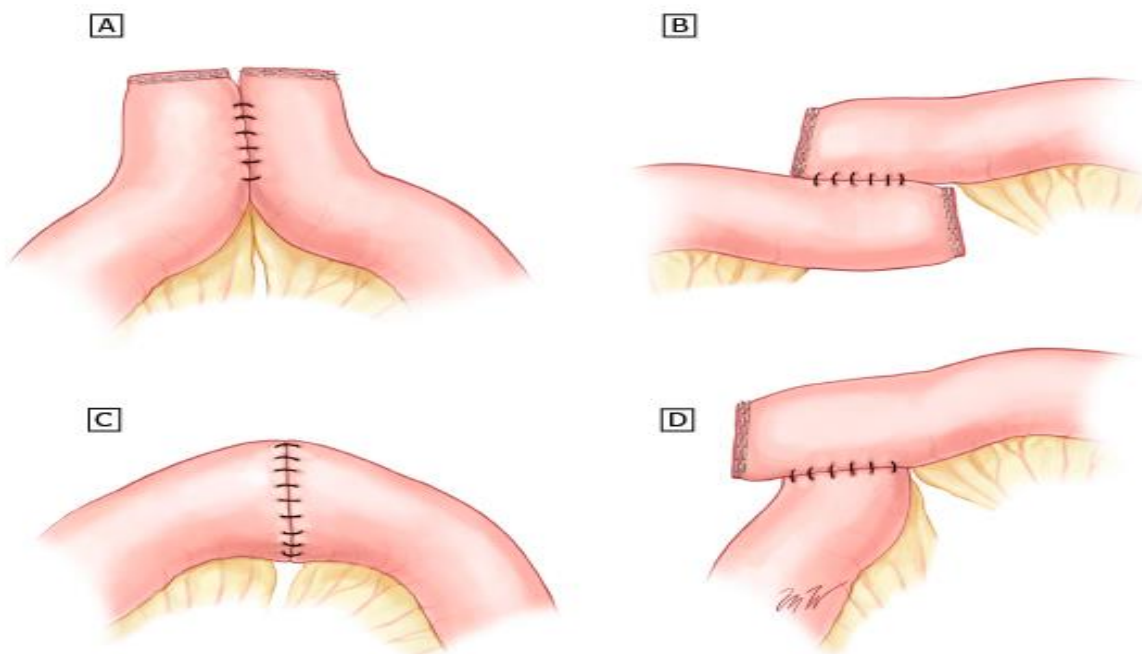
Liječenje lokalno uznapredovalog raka srednje i donje trećine rektuma sastoji se od neoadjuvantne konkomitantne kemoradioterapije praćene TME i sistemskom kemoterapijom (89). Kod tumora gornje trećine rektuma (intraperitonealni segment) neoadjuvantno liječenje se nije pokazalo učinkovitim pa im se terapijski pristupa kao i tumorima kolona (90). Prijeoperacijska kemoradioterapija može smanjiti tumor (engl. *downstaging*), spriječiti širenje tumora, olakšati resekciju tumora te smanjiti stopu lokalnih recidiva (91). Prijeoperacijska kemoterapija se provodi prema FOLFOX protokolu, a šest do osam tjedana nakon slijedi operacijski zahvat. Bolesnicima kod kojih nije provedeno neoadjuvantno liječenje, a patohistološki nalaz pokaže da se radi o tumoru stadija II ili III, indicira se adjuvantno liječenje zračenjem i kemoterapijom. Kod bolesnika u stadiju III nakon neoadjuvantnog liječenja i operacije indiciran je nastavak liječenja po protokolima kao kod raka kolona (86, 88).

### 1.3. Kolorektalna kirurgija

#### 1.3.1. Kirurško liječenje kolorektalnog karcinoma

Kirurška resekcija tumora debelog crijeva općenito se provodi kao kurativan zahvat. Kandidati za operacijsko liječenje su bolesnici s bolesti stadija I do III ili stadija IV s resektabilnim metastazama u jetri i/ili plućima. Međutim, kirurško se liječenje provodi i kao palijativno kod bolesnika s diseminiranom bolesti s komplikacijama u vidu opstrukcije, perforacije i krvarenja (92). Osim toga, pokazalo se da profilaktička resekcija primarnog tumora kod bolesnika s neresektabilnim metastazama također ima pozitivan učinak na preživljenje i kvalitetu života te se ovakvom palijativnom liječenju daje prednost pred isključivo kemoterapeutskim liječenjem. Prije profilaktičke resekcije bitno je uzeti u obzir stupanj diferenciranosti tumora, dob bolesnika i potencijalni rizik od komplikacija te procijeniti benefit od operacije (93, 94).

Nakon otvaranja abdomena prvi korak je isključivanje postojanja metastaza, a posebnu pažnju treba obratiti na jetru i zdjelicu. Nakon procjene abdomena pažnja se usmjerava na resekciju primarne lezije (95). Preporučuje se korištenje *no-touch* tehnike, odnosno izbjegava se manipulacija tumorom prije nego se sam tumor isključi iz cirkulacije, kako bi se umanjio rizik od širenja stanica raka u druge organe (96). Isto tako, kako bi se preveniralo transluminalno širenje tumorskih stanica i njihova implantacija potrebno je proksimalno i distalno od tumora podvezati crijevo (97). Glavni princip operacije je uklanjanje primarne lezije s prikladnom širinom resekcijskih rubova i pripadajućim limfnim čvorovima (95). Ukoliko su okolne strukture zahvaćene tumorskom masom, tumor mora biti ekscidiran *en bloc* do u zdravo tkivo. Uklanjanje limfnih čvorova iz drenažnog područja tumora je važno zbog stupnjevanja bolesti i planiranja daljnjeg liječenja, a trebalo bi uključivati odstranjivanje najmanje dvanaest čvorova (92). Izvođenje je anastomoze zahtjevna vještina koja zahtijeva vrhunsku tehniku. Za uspostavljanje kontinuiteta reseciranog crijeva koriste se četiri vrste anastomoza: laterolateralna (engl. *side to side*) (Slika 1A i 1B), terminoterminalna (engl. *end to end*) (Slika 1C), lateroterminalna i terminolateralna (Slika 1D). Kako bi anastomoza uspješno zacijelila potrebno je da bude dobro vaskularizirana, a dobru prokrvljenost potvrđuju boja crijeva i prisutnost arterijskih pulzacija na spoju. Također, bitno je da anastomoza bude napravljena bez napetosti i da ne propušta sadržaj crijeva (98). Kontinuitet crijeva se može uspostaviti ručnim šivanjem ili staplerskom tehnikom. Iako se ne razlikuju po učestalosti poslijeoperacijskih komplikacija, preferira se staplerska tehnika zbog bržeg i jednostavnijeg izvođenja (99).



**Slika 1.** Vrste intestinalnih anastomoza: a) i b) laterolateralna, c) terminoterminalna i d) terminolateralna. Preuzeto i prilagođeno prema: Álvarez PPB. Análisis comparativo de las anastomosis ileocólicas manuales y mecánicas en los pacientes con cáncer de colon [Internet]. Uva.es. [citirano 28. lipnja 2023.]. Dostupno na: <https://uvadoc.uva.es/bitstream/handle/10324/47619/TFG-M2156.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

Rak debelog crijeva i rak rektuma su dva različita karcinoma koji zahtijevaju različite pristupe u liječenju (100). Liječenje lokalno uznapredovalog raka rektuma oduvijek je bilo izazovno zbog kompleksne anatomije zdjelice. Ograničeni prostor zdjelice, autonomna inervacija rektuma i blizina analnog sfinktera otežavaju resekciju što povećava rizik od relapsa (101). U uznapredovalim slučajevima karcinoma rektuma neoadjuvantna kemoterapija i/ili radioterapija mogu dovesti do smanjenja samog tumora ili čak tumorskog stadija i mogu biti ključni za uspješnu resekciju (102).

Kirurške zahvate na kolonu i rektumu možemo izvoditi otvorenim ili laparoskopskim pristupom, a koji će se kirurški zahvat učiniti ovisi o lokalizaciji tumora, prirodi karcinoma i stupnju proširenosti (97). Osim navedenih, za nisko smještene karcinome rektuma moguća je primjena transanalne minimalno invazivne kirurške tehnike (TAMIS, engl. *transanal minimally invasive surgery*) ili transanalne endoskopske mikrokirurške tehnike (TEM, engl. *transanal endoscopic microsurgery*). Obje tehnike se primjenjuju kod resekcije tumora u ranom stadiju

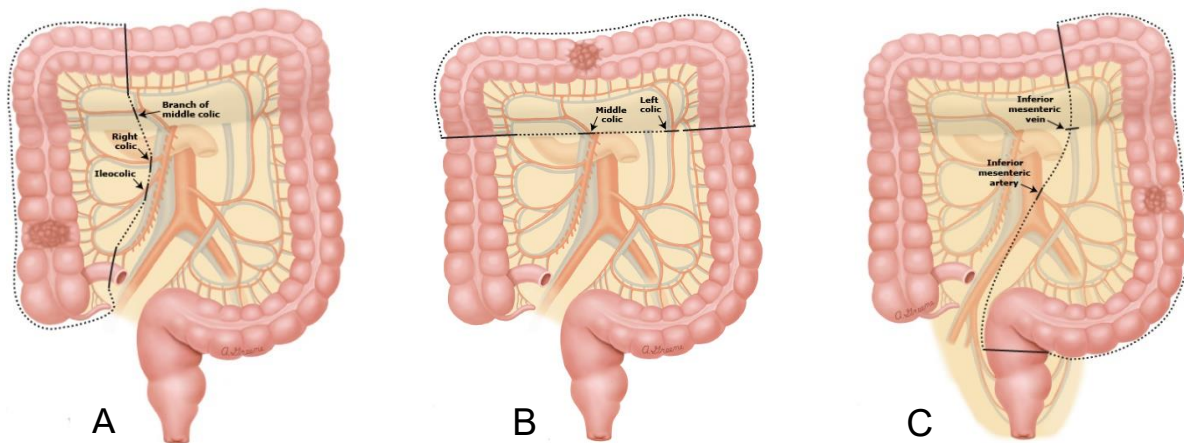
kada limfni čvorovi nisu zahvaćeni. Na taj se način izbjegavaju komplikacije koje nosi klasična resekcija te funkcija sfinktera ostaje intaktna (103).

Kada je to moguće preferira se laparoskopska operacija. Laparoskopija se pokazala jednako sigurna kao i otvorena operacija, bez razlike u vidu preživljenja bez bolesti i ukupnog preživljenja (104). Neke od prednosti laparoskopskog pristupa su manji gubitak krvi, manja kirurška trauma, manja poslijeoperacijska bol, brži povratak crijevne funkcije, kraći boravak u bolnici te niža stopa komplikacija u usporedbi s otvorenom tehnikom. U slučaju prethodnih abdominalnih operacija (adhezije) i lokalno uznapredovale bolesti laparoskopska tehnika može biti ograničena. Nedostatci laparoskopije su dugotrajna krivulja učenja, duže trajanje operacije i nešto viši troškovi operacije. Ponekad je potrebno napraviti konverziju iz laparoskopske u otvorenu operaciju. Reaktivna konverzija sljeduje intraoperacijske komplikacije poput ozljede organa i krvarenje, dok se preventivna konverzija poduzima kako bi se izbjegle izgledne komplikacije u slučaju nejasne anatomije, pretilosti i adhezija. Poradi smanjenja poslijeoperacijskog morbiditeta, rana konverzija prije pojave intraoperacijske komplikacije poželjnija je nego kasna konverzija (105, 106).

Kod desnostranih karcinoma operacija izbora je desna hemikolektomija koja podrazumijeva uklanjanje distalnog ileuma i desnog kolona u koji spadaju cekum, uzlazni kolon i proksimalna trećina poprečnog kolona (Slika 2A). Nakon resekcije se načini ileotransverzalna anastomoza (107).

Oko liječenja tumora smještenih u području poprečnog kolona nema usuglašenog stava. Može se izvoditi resekcija transversalnog kolona (Slika 2B), ali nedostatci te opcije su nemogućnost prikupljanja dovoljnog broja limfnih čvorova, otežana ligacija krvnih žila i potreba za mobilizacijom hepatične i lijenalne fleksure kako bi se izbjegla tenzija na mjestu anastomoze. Drugi ozbiljniji nedostatak je upitna radikalnost limfadenektomije. Tehnički prihvatljivija opcija je proširena desna kolektomija (108).

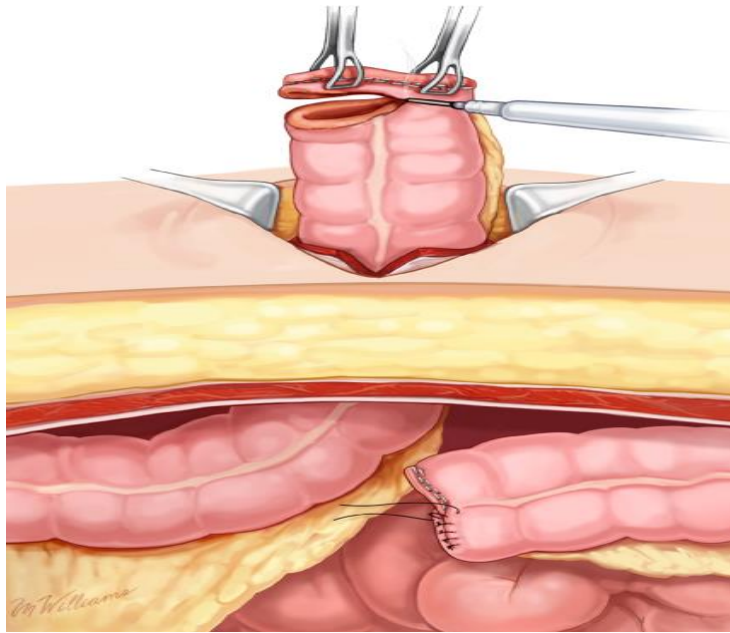
Lijeva hemikolektomija se izvodi kod tumorskih procesa u području lijevog kolona kojeg čine distalna trećina poprečnog kolona, lijenalna fleksura i silazni kolon, a anastomoza se načini između poprečnog i sigmoidnog kolona. Potpuna lijeva hemikolektomija uključuje i odstranjenje sigmoidnog kolona (Slika 2C) te uspostavljanje kolorektalne anastomoze (98).



**Slika 2.** Vrste kolektomije: a) desna hemikolektomija, b) resekcija transversuma i c) potpuna lijeva hemikolektomija. Preuzeto i prilagođeno prema: Colón y Recto - Dr. José J. Asilis-Záiter, MD [Internet]. Dr. José J. Asilis-Záiter, MD. 2019 [citirano 28. lipnja 2023.]. Dostupno na: <https://joseasilis.com/procedimientos/cirugia-del-tubo-digestivo/colon-y-recto/>

Oko najprikladnijeg postupka za uklanjanje tumora sigmoidnog kolona također postoje kontroverze. Dio kirurga podržava izvođenje potpune lijeve hemikolektomije s anastomozom poprečnog kolona s rektumom, dok s druge strane raste broj kirurga koji smatraju da proširena resekcija nema prednosti pred resekcijom samo sigmoidnog kolona. Kod potonje operacije za formiranje anastomoze između silaznog kolona i rektuma potrebno je mobilizirati lijenalnu fleksuru (95).

Hartmannova operacija je resekcija sigmoidnog kolona i proksimalnog dijela rektuma s oblikovanjem terminalne kolostome silaznog kolona, koja može biti trajna ili privremena (Slika 3). Bataljak rektuma ostaje slijepo zatvoren. Ova se operacija pretežno izvodi kod starijih bolesnika s komorbiditetima (109). Prednosti ove tehnike su brzina i jednostavnost izvođenja, a rizik popuštanja anastomoze je praktički izbjegnuto. S druge strane, nedostatak postupka je što stoma u većini slučajeva ostaje trajno (110).

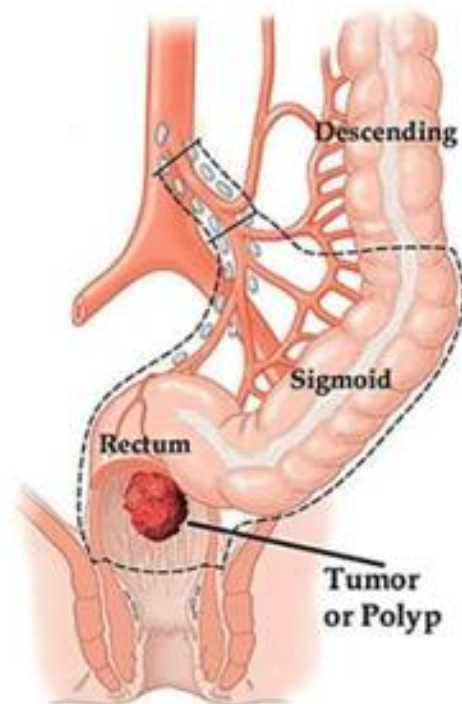


**Slika 3.** Hartmanova operacija. Preuzeto i prilagođeno prema: UpToDate [Internet]. Uptodate.com. [citirano 28. lipnja 2023.].

Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=SURG%2F67367>

Abdominoperinealna ekstirpacija (amputacija) rektuma po Quenu-Milesu zahvat je kojim se liječe tumori donje trećine rektuma (Slika 4). Prvo se abdominalnim putem mobilizira distalni dio sigmoidnog kolona nakon čega se sigma presiječe i formira se terminalna kolostoma lijevo ilijačno. Slijedi mobilizacija i amputacija anusa i rektuma perinealnim putem (111).

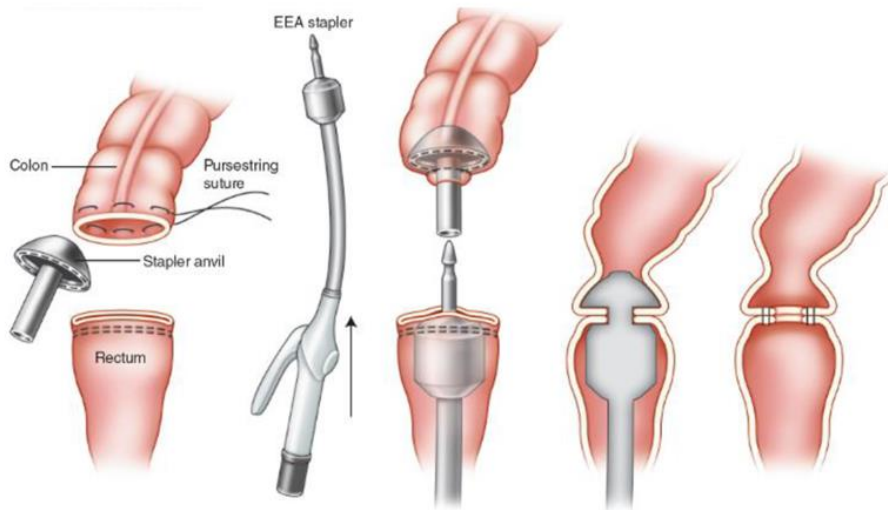




**Slika 4.** Abdominoperinealna ekstirpacija rektuma po Quenu-Milesu. Preuzeto i prilagođeno prema: Abdominoperineal resection surgery [Internet]. Healingtouristry.com. [citirano 28. lipnja 2023.]. Dostupno na: <https://www.healingtouristry.com/specialities-detail/abdominoperineal-resection>

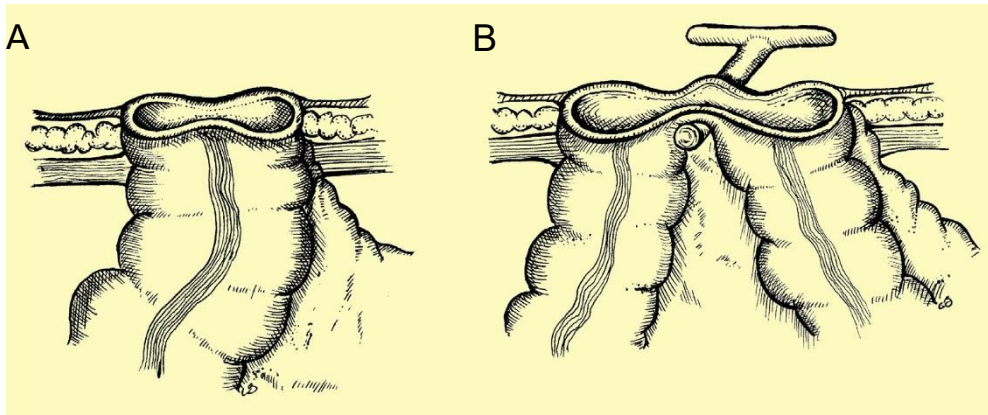
Prednja (anteriorna) resekcija rektuma po Dixonu prva je metoda resekcije tumora distalnog debelog crijeva s poštedom sfinktera (Slika 5), a kod tumora srednje i donje trećine rektuma kombinira se s totalnom mezorektalnom ekscizijom (TME) koja je uvelike pridonijela uspješnosti liječenja maligniteta rektuma i predstavlja zlatni standard. TME uklanja rektum s okolnim masnim tkivom mezorektuma i pripadajućim limfovaskularnim drenažnim putevima kao cjeloviti paket, a resekcija se vrši duž embriološki određenih ravnina između visceralnih i parijetalnih struktura, čime se čuva autonomna inervacija potrebna za održavanje funkcije mokraćnog i spolnog sustava (112–114). Reseciraju se sigmoidni kolon i rektum kao i pripadajući mezenterij (98). Obzirom na opseg zahvata postoje četiri podtipa operacije. Visoka prednja resekcija (HAR, engl. *high anterior resection*) izvodi se kod distalnih tumora sigmoidnog kolona ili rektosigmoidnog prijelaza, a kolorektalna anastomoza se načini na intraperitonealnom dijelu rektuma. Kod tumora smještenih u gornjem dijelu rektuma radi se niska prednja resekcija (LAR, engl. *low anterior resection*), a anastomoza je na subperitonealnom dijelu rektuma. Ultra niska prednja resekcija (ULAR, engl. *ultra low anterior resection*) je postupak kojim se uklanja cijeli rektum s kolorektalnom anastomozom 2 cm od

anorektalne granice. Ovo se radi kod tumora srednjeg i donjeg dijela rektuma. ULAR s koloanalnom anastomozom izvodi se kod tumora donjeg rektuma gdje je razina resekcije ili na razini anorektalne granice ili ispod nje (115). Nedostatak resekcije rektuma s očuvanjem sfinktera je relativno čest sindrom niske prednje resekcije (LARS, engl. *low anterior resection syndrome*). Javlja se kod 50% do 90% operiranih a simptomi uključuju fekalnu inkontinenciju, urgenciju i učestalu potrebu za defekacijom (116).



**Slika 5.** Prednja resekcija rektuma po Dixonu. Preuzeto i prilagođeno prema: Fang AH, Chao W, Ecker M. Review of colonic anastomotic leakage and prevention methods. *J Clin Med.* 2020;9:4061.

Stoma je umjetno načinjen otvor na trbušnoj stijenci, a može imati hranidbenu, rasteretnu ili derivirajuću ulogu (103). Postoje dva tipa stoma: terminalne i bipolarne ili „loop“ stome. Terminalne stome formiraju se od proksimalnog dijela reseciranog crijeva, dok je distalni dio slijepo zatvoren ili u potpunosti uklonjen (Slika 6A). Terminalna se stoma izvodi ukoliko je nemoguće uspostaviti kontinuitet probavne cijevi, primjerice kod abdominoperinealne ekstirpacije anusa. Bipolarna se stoma načini tako što se na površinu kože izvuče vijuga crijeva i od nje se napravi proksimalni i distalni otvor (Slika 6B). Ovakva stoma ima zaštitnu funkciju kod distalnih anastomoza jer učinkovito smanjuje učestalost popuštanja anastomoze. Također, kod bipolarne stome je lakše izvediva ponovna uspostava kontinuiteta probavne cijevi nego kod terminalne (117, 118).



**Slika 6.** Vrste stome: a) terminalna i b) bipolarna. Preuzeto i prilagođeno prema: Pine J, Stevenson L. Ileostomy and colostomy. *Surgery*. 2014;32:212–7.

### 1.3.2. Poslijeoperacijsko praćenje

Rano praćenje nakon kolorektalne operacije uključuje monitoriranje bolesnika i detekciju potencijalnih komplikacija radi optimizacije liječenja i uspješnog oporavka (119). Najčešće rane komplikacije nakon operacije CRC-a su komplikacije kirurške rane (infekcije, hematomi, dehiscencija) te komplikacije u vidu ileusa i opstrukcije crijeva (120). Tijekom ranog poslijeoperacijskog perioda ključno je praćenje hematokrita i biokemijskih markera: C-reaktivnog proteina (CRP), uree i kreatinina. Oboljeli od CRC-a uglavnom su anemični i prije operacije, a sam kirurški zahvat zbog gubitka krvi dovodi do sniženja hematokrita i pogoršanja anemije koja za posljedicu ima otežano cijeljenje rane, infekcije te produljen boravak u bolnici i oporavak (121, 122). Poslijeoperacijskim praćenjem vrijednosti hematokrita procjenjuje se gubitak krvi i eventualna potreba za davanjem krvnih pripravaka (123). Dugo vremena se primjenjivalo pravilo da je transfuzija indicirana ukoliko je vrijednost hematokrita niža od 30%. Danas, uzevši u obzir sve rizike koje nosi transfuzija, prije davanja krvnih pripravaka potrebno je pažljivo razmotriti prednosti i potencijalne štetne posljedice i transfuziju indicirati samo ukoliko stanje bolesnika to stvarno zahtijeva (124). Vrijednosti CRP-a su normalno povišene nakon kirurškog zahvata zbog upale uslijed oštećenja tkiva, a ukoliko je poslijeoperacijski tijek uredan, vrijednosti se zbog kratkog poluvremena eliminacije od 19 sati uskoro normaliziraju. Osim toga, CRP ima visoku negativnu prediktivnu vrijednost od 90% pa je razina CRP-a dobar pokazatelj komplikacija u vidu infekcije ili dehiscencije anastomoze. Ako je vrijednost CRP-a treći poslijeoperacijski dan niža od 159 mg/L vjerojatnost razvoja takvih komplikacija je niska, a bolesnik se može sigurno otpustiti s bolničkog liječenja (125). Vrijednosti uree i kreatinina dobar su pokazatelj hipovolemije u operiranih. Ukoliko je cirkulirajući volumen krvi smanjen,

dolazi do hipoperfuzije bubrega te smanjenog klirensa uree i kreatinina i kao posljedica toga dolazi do porasta vrijednosti u krvi. Hipovolemija nakon abdominalne operacije može biti posljedica više čimbenika kao što su smanjen unos tekućine na usta, gubitak tjelesne tekućine u treći prostor i krvarenje (126).

### 1.3.3. Clavien-Dindo klasifikacija kirurških komplikacija

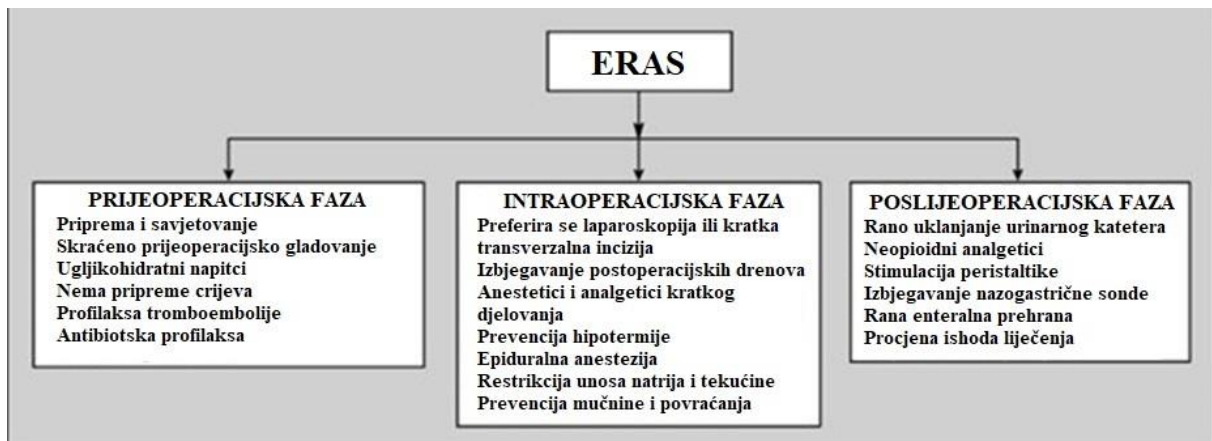
Kako bi se izvještaji o ishodu kirurškog zahvata standardizirali, uvedena je klasifikacija kirurških komplikacija koja se sastoji od pet stupnjeva (Tablica 5). Osnovni se princip ove klasifikacije temelji na terapiji potrebnoj za liječenje komplikacije. Klasifikacija se fokusira na medicinski aspekt, s naglaskom na rizik i invazivnost terapije koja se koristi za ispravljanje komplikacije. Ovakva klasifikacija minimizira subjektivnu interpretaciju i svaku tendenciju smanjivanja težine komplikacija jer se temelji na objektivnim podacima. Takav pristup posebno je važan u retrospektivnim studijama gdje su poslijeoperacijske komplikacije često loše dokumentirane, dok je terapija za liječenje komplikacija dobro zabilježena u izvješćima. Razlike u klasifikaciji identičnih komplikacija mogu se pojaviti zbog različitih pristupa u rješavanju određenih komplikacija među različitim liječnicima, ustanovama ili državama (127, 128).

**Tablica 5.** Clavien-Dindo klasifikacija poslijeoperacijskih komplikacija

Stupnjevi	Komplikacije
Stupanj I	Svako odstupanje od normalnog poslijeoperacijskog tijeka, bez potrebe za farmakološkim ili kirurškim liječenjem, endoskopskim i radiološkim intervencijama. Dopuštena terapija: lijekovi uključujući antiemetike, antipiretike, analgetike i diuretike, elektroliti te fizioterapija. Ovaj stupanj uključuje i infekcije rana koje su obrađene uz bolesnički krevet
Stupanj II	Potreba za farmakološkim liječenjem lijekovima koji nisu dopušteni u komplikacijama I. stupnja. Uključena je transfuzija krvi i ukupna parenteralna prehrana.
Stupanj III	Potreba za kirurškom, endoskopskom ili radiološkom intervencijom.
Stupanj IIIa	Intervencija koja nije pod općom anestezijom
Stupanj IIIb	Intervencija provedena pod općom anestezijom
Stupanj IV	Komplikacije opasne po život (uključujući komplikacije središnjeg živčanog sustava) koja zahtijevaju tretman unutar jedinica intenzivnog liječenja
Stupanj IVa	Zatajenje jednog organa (uključujući dijalizu)
Stupanj IVb	Multiorgansko zatajenje
Stupanj V	Smrt bolesnika

### 1.3.4. Protokol ubrzanog oporavka nakon operacije i nutritivna prehabilitacija

Protokol ubrzanog oporavka nakon operacije (ERAS, engl. *enhanced recovery after surgery*) multimodalni je i multidisciplinarni pristup skrbi o kirurškom bolesniku kojemu je cilj smanjiti fiziološku stresnu reakciju na kirurški zahvat, a temelji se na dokazima. Ključni elementi protokola uključuju prijeoperacijsko savjetovanje, optimizaciju prehrane, standardizaciju analgezije bez uporabe opioida, održavanje ravnoteže elektrolita i tekućina, primjenu najmanje invazivnih pristupa te poticanje rane pokretljivosti i prehrane (129, 130). Provođenje ERAS protokola je rezultiralo kraćim boravkom u bolnici (LOS, engl. *length of stay*) za 30% do 50% te sličnim smanjenjem komplikacija, a stopa rehospitalizacija se nije povećala u odnosu na tradicionalnu skrb (130, 131). ERAS protokol sačinjavaju tri komponente: prijeoperacijska, intraoperacijska i poslijeoperacijska (Slika 7) (132).



Slika 7. ERAS smjernice podijeljene u faze perioperacijske skrbi (132).

Prijeoperacijsko kondicioniranje bolesnika ili prehabilitacija može uključivati bilo koji oblik optimizacije stanja bolesnika prije kirurškog zahvata. Dobar nutritivni status je ključan za uspješan poslijeoperacijski oporavak od kirurškog zahvata, a razmatra se i kod planiranja opsega operacije. Bolesnici oboljeli od CRC-a, kojih više od 50% ima više od 65 godina, imaju dva neposredna faktora koji ih dovode u rizik od lošeg nutritivnog statusa: starost i tumorom uzrokovana kaheksija (133, 134). Ostali čimbenici koji pogoršavaju status su smanjen unos hrane, ograničena probavna funkcija i hipermetaboličko, kataboličko stanje uzrokovano operacijskim stresom (135). Prijeoperacijska malnutricija je povezana s većom stopom infekcija, lošijim cijeljenjem kirurške rane, razvojem dekubitusa i prolongiranim boravkom u bolnici (136). Nutritivna potpora je glavni dio ERAS protokola koji značajno pridonosi brzom i efikasnom oporavku nakon kolorektalnih operacija, a ključni su joj ciljevi procjena bolesnika

radi utvrđivanja prisutnosti malnutricije, liječenje malnutricije kako bi se postigla optimalna spremnost za operaciju, skraćivanje vremena gladovanja, sprječavanje poslijeoperacijske malnutricije te podržavanje anabolizma radi optimalnog oporavka (133, 137). Jedan od glavnih ciljeva je izbjegavanje prijeoperacijskog gladovanja kako bi se izbjegao negativan proteinski balans te smanjio rizik od poslijeoperacijske inzulinske rezistencije. U tu se svrhu bolesnicima daju napitci bogati ugljikohidratima do dva sata pred operaciju što bolesnika dovodi u povoljno anaboličko stanje koje traje oko četiri sata (138, 139).

Za procjenu rizika od pothranjenosti koristi se NRS 2002 upitnik koji sadrži standardne parametre kao što su indeks tjelesne mase (BMI, engl. *body mass indeks*), dob bolesnika, gubitak na tjelesnoj težini, prehrambeni unos i ozbiljnost osnovne bolesti. NRS-2002 rezultat se kreće od 0 do 7, a ukupni rezultat  $\geq 3$  ukazuje da je bolesnik u nutricijskom riziku i potrebna mu je nutritivna potpora (140).

Hrvatske smjernice za perioperacijsku enteralnu prehranu kirurških bolesnika nalažu provođenje enteralne nutritivne potpore 7 do 14 dana pred operacijski zahvat ukoliko je bolesnik pothranjen ili postoji rizik od pothranjenosti. Nutritivna bi potpora trebala uključivati visokoenergetske i visokoproteinske pripravke (1-1,2 g proteina/kg tjelesne mase/dan), a bolesnicima koji boluju od malignih bolesti trebali bi se dodati i imunomodulirajući pripravci (eikosapentaenoična kiselina, EPA,  $\geq 2$  grama/dan). Po potrebi se može primijeniti i stimulator apetita megasterol acetat (400-800 mg/dan) (141).

#### **1.3.4.1. Analiza bioelektrične impedancije**

Analiza bioelektrične impedancije (BIA, engl. *bioelectrical impedance analysis*,) jednostavna je i neinvazivna metoda za procjenu tjelesne konstitucije na temelju električnih karakteristika ljudskog tijela (142). BIA procjenjuje tjelesni sastav na temelju dvije komponente ljudskog tijela: mase masnog tkiva (FM, engl. *fat mass*) i tjelesne mase bez masnog tkiva (FFM, engl. *fat free mass*) (143). Otpor tkiva izmjeničnoj struji izravno je povezan s udjelom vode u tkivu. Tjelesna masa bez masnog tkiva ima visoki udio vode i dobar je medij za provođenje električne struje, dok loše hidrirano masno tkivo djeluje kao izolator (144).

Otpor (R) homogenog vodiča jednolikog poprečnog presjeka proporcionalan je njegovoj dužini (L), a obrnuto proporcionalan površini poprečnog presjeka (A). Iako ljudsko tijelo nije jednoliki cilindar i njegova provodljivost nije konstantna, može se uspostaviti empirijska veza između kvocijenta impedancije ( $L^2/R$ ) i volumena vode s elektrolitima koji provodi električnu struju kroz tijelo. Kako je u praksi lakše mjeriti visinu nego provodljivu dužinu, koja ide od zapešća do gležnja, za izračun se uzima visina bolesnika, a umjesto volumena vode uzima se

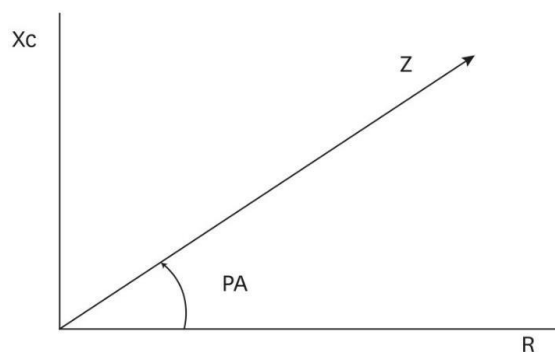
FFM (obično 73% voda). Zbog inherentne nehomogenosti tijela formula koja vrijedi za cilindar se treba uskladiti sa stvarnom geometrijom pomoću odgovarajućeg koeficijenta koji ovisi o anatomiji i obliku tijela. Ljudsko tijelo električnoj struji pruža dvije vrste otpora: kapacitivni otpor (reaktancija,  $X_c$ ) koji potječe od staničnih membrana i otpor (rezistencija,  $R$ ) koji potječe od vanstanične i unutarstanične tekućine. Bioelektrična impedancija je termin koji opisuje kombinaciju ta dva otpora. Stanična membrana djeluje kao izolator pa će struja niske frekvencije prolaziti samo kroz vanstaničnu, dok će pri visokoj frekvenciji prolaziti kroz unutarstaničnu i vanstaničnu tekućinu. Ta se svojstva koriste za dobivanje vrijednosti pojedinačnih otpora - reaktancije i rezistencije (145, 146).

#### 1.3.4.2. Fazni kut

Varijacije u reaktanciji i rezistenciji odražavaju različita električna svojstva tkiva zahvaćenih bolešću ili narušenim nutritivnim i hidracijskim statusom, a fazni kut ( $PhA$ , engl. *Phase Angle*) je veličina koja povezuje ova dva svojstva (145). Kako se stanična membrana ponaša kao kondenzator, ona pohranjuje dio naboja pri prolasku struje i tu se stvara pomak u fazi koji se geometrijski kvantificira kao  $PhA$ . Geometrijski odnos impedancije, reaktancije, rezistencije i  $PhA$  prikazan je na Slici 8. Za računanje  $PhA$  koristi se formula (147):

$$PhA (^{\circ}) = \arctan \left( \frac{X_c}{R} \right)$$

U zdravih se pojedinaca obično mjeri vrijednost  $PhA$  između  $5^{\circ}$  i  $7^{\circ}$ , a kod sportaša čak iznad  $9,5^{\circ}$  (148).



**Slika 8.** Geometrijski odnosi između impedancije ( $Z$ ), reaktancije ( $X_c$ ), otpora ( $R$ ) i faznog kuta ( $PhA$ ) (147).

Izmjereni  $PhA$  ovisi o nekoliko bioloških čimbenika kao što su količina stanica, integritet i permeabilnost stanične membrane te količina unutarstanične i vanstanične tekućine



(149). Glavne determinante PhA kod zdravih odraslih osoba su dob, spol i BMI. PhA se smanjuje sa starenjem zbog smanjenja reaktancije uslijed gubitka mišićne mase i porasta rezistencije zbog smanjenja udjela tjelesne vode na račun povećanja masnog tkiva u starijoj dobi. Muškarci imaju viši PhA od žena zbog većeg udjela mišićne mase. Osim toga, PhA se povećava s povećanjem BMI-a zbog povećanog broja mišićnih i masnih stanica. Ova se povezanost primjećuje samo kod vrijednosti BMI-a  $<30$  kg/m<sup>2</sup>, dok se kod izrazito pretilih osoba s BMI-om  $>40$  kg/m<sup>2</sup> primjećuje obrnuta korelacija. U usporedbi sa zdravim osobama, nizak PhA se često javlja kod bolesnih i korelira s težinom bolesti. To je naročito naglašeno u stanjima upale s povišenim CRP-om, malnutriciji i kod malignih tumora. Stoga se pokazao kao prediktor lošijeg ishoda (mortalitet, progresija bolesti, incidencija poslijeoperacijskih komplikacija, duljina boravka u bolnici) kod raznih stanja: ciroza, kronična opstruktivna plućna bolest, sepsa, rak pluća i CRC (148, 150, 151). Osim za predviđanje ishoda bolesti, PhA se koristi i kao pokazatelj nutritivnog statusa jer izmjerene vrijednosti odražavaju količine različitih tkivnih komponenti i status hidracije (152).

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

## **2.1. Cilj istraživanja**

Glavni cilj ovog istraživanja je pokazati povezanost nutritivnog statusa bolesnika na ishode operacijskog liječenja. Nutritivni status bit će prikazan kroz parametre dobivene pri biometrijskom vaganju, prvenstveno fazni kut bioelektričke impedancije. Ishodi operacijskog liječenja bit će prikazani kao subklinički – laboratorijski upalni ili klinički – kao gradacija kirurških komplikacija.

Sporedni cilj je detekcija svih drugih biometrijskih, laboratorijskih i kliničkih parametara koji utječu na ishode operacijskog liječenja.

## **2.2. Hipoteze**

1. Osobe sa smanjenim faznim kutem imaju povećan CRP poslijeoperacijski
2. Osobe sa smanjenim faznim kutem imaju više poslijeoperacijskih komplikacija
3. Bolesnici kod kojih je CRP na POD3 značajnije povišen imaju više komplikacija više razine po Clavien-Dindo klasifikaciji
4. Osobe sa smanjenim faznim kutem imaju dulji poslijeoperacijski boravak u bolnici

### **3. ISPITANICI I POSTUPCI**

### **3.1. Ispitanici**

Uzorak čine bolesnici Klinike za kirurgiju Kliničkog bolničkog centra (KBC) Split kod kojih je u razdoblju od 1. ožujka 2021. do 31. listopada 2022. učinjena resekcija kolorektalnog karcinoma i formirana enteralna anastomoza bez zaštitne stome. Primjenom kriterija za uključenje i isključenje, od ukupno 498 analiziranih bolesnika u studiju je naposljetku uključeno njih 278.

Kriteriji uključnja:

1. Punoljetni bolesnici
2. Bolesnici s adenokarcinomom debelog crijeva
3. Bolesnici s resekcijom debelog crijeva i primarnom anastomozom

Kriteriji isključenja:

1. Bolesnici mlađi od 18 godina
2. Bolesnici s drugim primarnim malignomom osim adenokarcinoma
3. Bolesnici kod kojih nije napravljena anastomoza i/ili je napravljena zaštitna stoma

### **3.2. Organizacija studije**

Retrospektivna studija. Istraživanje je prema ustroju kvalitativno, dok je po intervenciji i obradi podataka deskriptivnog, tj. opisnog tipa.

### **3.3. Mjesto istraživanja**

Istraživanje je provedeno u Klinici za abdominalnu kirurgiju KBC-a Split

### **3.4. Metode prikupljanja i obrade podataka**

Izvori podataka su pisani patohistološki nalazi i digitalne povijesti bolesti Klinike za kirurgiju KBC-a Split. Varijable ovih grupa su nezavisne (dob, spol, patohistološki nalaz, tip anastomoze, laboratorijski parametri, biometrijski parametri i stupanj komplikacija po Clavien-Dindo klasifikaciji) i prikupljene su neovisno o ishodu studije. Kategorijski podatci (brojnost) prikupljeni su postupkom prebrojavanja.

### **3.5. Statistička analiza**

Prikupljeni podaci uneseni su u MS Excel 2010 (Microsoft, Redmond, WA, SAD) za izradu tabličnog prikaza. Za statističku analizu korišten je program MedCalc for Windows, verzija 12.5.0.0 (MedCalc Software, Ostend, Belgija). Normalnost raspodjele testirana je Kolmogorov-Smirnovljevim testom. Komparativna analiza za kontinuirane neparametrijske varijable provedena je Mann-Whitneyevim U testom, a za parametrijske Studentovim t-testom. Usporedba kategorijskih varijabli provedena je Hi-kvadrat testom. Kvantitativni parametrijski podatci prikazani su kao aritmetička sredina i standardna devijacija, a neparametrijski podatci opisani su medijanom i interkvartilnim rasponom (IQR). Kategorijske varijable (prevalencije) su izražene apsolutnim brojevima (n) i postocima (%); izražene kao brojnost (n) u ukupnoj populaciji (N) i prikazane deskriptivno kao postotak s 95-postotnim intervalom pouzdanosti (95%CI). Povezanost kontinuiranih varijabli s dihotomnim ishodom (klasifikatorom) prikazali smo krivuljom odnosa specifičnosti i osjetljivosti klasifikatora. Granične vrijednosti (engl. cutoff) smo koristili za stratifikaciju poradi usporedbi podgrupa. U svim testovima vrijednosti  $P < 0,05$  smatrane su statistički značajnima, a za potrebnu snagu testova odredili smo razinu minimalno 80%.

### **3.6. Veličina uzorka**

Kako se radi o jednom od rijetkih istraživanja na temu biometrijskih vaganja povezanih sa učestalosti komplikacija kirurškog liječenja bazirali smo nužne brojke prema prihvaćenim pravilima za multivarijatne regresijske analize, a što odgovara i drugim objavljenim radovima (153). Za pretpostavljene tri nezavisne varijable po formuli  $N = 100 + 50 \times \text{broj nezavisnih varijabli}$ , dakle 250 (154). Uzeli smo u obzir da će doći do značajne redukcije ispitanika koji će imati sva mjerenja pa smo početnu brojku definirali kao dvostruko veću – na 500 ispitanika što je odgovaralo otprilike jednoipolgodišnjem periodu za operirane u Klinici za Kirurgiju KBC Split prema čemu je definiran i vremenski interval istraživanja.

### **3.7. Primarne mjere ishoda**

Primarna mjera ishoda je granična vrijednost PhA izražena u stupnjevima koja prema ROC krivulji daje najbolju senzitivnost i specifičnost za razvoj komplikacija višeg stupnja prema Clavien-Dindo klasifikaciji. Primarna mjera ishoda je i OR (engl. *overall risk*) za razvoj poslijeoperacijskih komplikacija višeg stupnja.

Vrijednost CRP (u mg/dL) je kao primarna mjera ishoda parametar kojim smo indirektno kvantificirali poslijeoperacijske komplikacije, bez obzira na realnu detekciju komplikacije u kliničkom smislu. Stoga je jedna od primarnih mjera ishoda i granična vrijednost CRP pri kojoj se detektira najveća razlika u brojnosti komplikacija visokog stupnja, kao i OR za razvoj komplikacija visokog stupnja ovisno o graničnoj vrijednosti CRP.

### **3.8. Sekundarne mjere ishoda**

Sekundarne mjere ishoda su bile vrijednosti duljine poslijeoperacijskog boravka, uree, kreatinina te korištenje transfuzija, kao i razlike vrijednosti ovih parametara među grupama bolesnika ovisno o graničnim vrijednostima faznog kuta ili klasifikaciji komplikacija.

### **3.9. Etička načela**

Prikupljeni podaci ispitanika čuvaju se u skladu s odredbama o zaštiti prava i osobnih podataka ispitanika iz Zakona o zaštiti prava bolesnika (NN169/04, 37/08) i Zakona o provedbi Opće uredbe o zaštiti podataka (NN 42/18), te odredbama Kodeksa liječničke etike i deontologije (NN55/08, 139/15) i pravilima Helsinške deklaracije WMA 1964-2013. Etičko povjerenstvo KBC-a Split je suglasno je i odobrilo je provođenje istraživanja, klasa: 500-03/22-01/217, Ur. broj: 2181-147/01/06/LJ.Z.-22-02 (Prilog 1).

### **3.10. Opis istraživanja**

Nakon odobrenja etičkog povjerenstva KBC-a Split da se provede ovo istraživanje u svrhu objave članka i pisanja diplomskog rada, provedeno je retrospektivno presječno istraživanje. Podatke je u periodu od 2. siječnja 2023. do 15. travnja 2023. prikupljao diplomant Ivan Marić. U svrhu prikupljanja podataka najprije smo pregledali bazu patohistoloških nalaza Klinike kako bismo definirali sve bolesnike koji su u periodu od 1. ožujka 2021. do 30. listopada 2022. operirani zbog adenokarcinoma debelog crijeva. Iz patohistoloških smo nalaza prikupili i podatke o TNM stadiju tumora. Potom smo pregledom Bolničkog informacijskog sustava (BIS) za navedene bolesnike izdvojili podatke o dobi, spolu, vrsti operacije i anastomoze, duljini hospitalizacije, laboratorijske vrijednosti hematokrita, uree, kreatinina i CRP-a prvi, treći i peti poslijeoperacijski dan, te sve podatke iz poslijeoperacijskog tijeka liječenja koji su ukazivali na poslijeoperacijske komplikacije. Naposljetku smo iz dokumentacije vezane za BIA vaganje preuzeli podatke o vrijednostima biometrijskih parametara. Komplikacije po Clavien-Dindo klasifikaciji smo definirali na temelju podataka o duljem trajanju hospitalizacije,

transfuzijama, uporabi rezervnih antibiotika i napomenama o previjanju. Kako bi povećali unutarnju kvalitetu istraživanja napravili smo savjetovanje između koautora. U slučaju da su se mišljenja razlikovala, presudio je iskusniji – mentor, kirurg KBC-a Split. Podaci su uneseni u Excel tablicu bez identifikacijskih podataka o bolesniku i obrađeni statistički. Ovo istraživanje nije zahtijevalo informirani pristanak bolesnika.

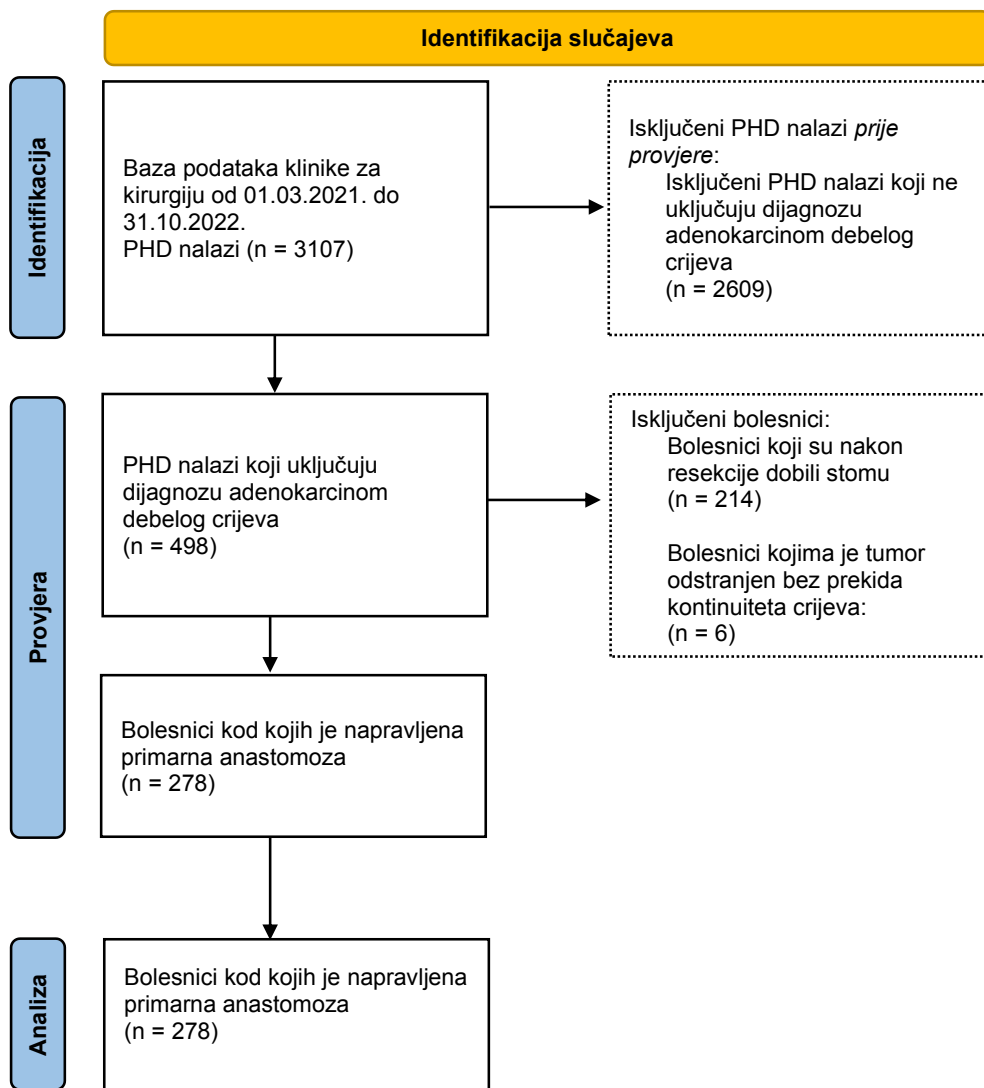
### **3.11. Kriteriji Clavien-Dindo klasifikacije komplikacija**

Clavien-Dindo klasifikacija svrstava kirurške komplikacije u pet skupina: skupina I obuhvaća svaku devijaciju od normalnog poslijeoperacijskog tijeka koja nije zahtijevala intervenciju, a za liječenje su bili dovoljni antiemetici, antipiretici, analgetici, diuretici te elektroliti; skupina II podrazumijeva komplikacije koje su zahtijevale farmakološko liječenje lijekovima koji nisu dopušteni u komplikacijama prvog stupnja ili transfuziju krvi; u skupinu III spadaju komplikacije za čije je liječenje nužna kirurška, endoskopska ili radiološka intervencija; komplikacije opasne po život koje su zahtijevale liječenje u jedinicama intenzivnog liječenja svrstane su u skupinu IV, a smrtni ishod u skupinu V.



## **4. REZULTATI**

Pregledana je baza nalaza patohistološke dijagnostike (PHD) Klinike za kirurgiju, KBC-a Split, u razdoblju od 1. ožujka 2021. do 31. listopada 2022. Promatrani su samo PHD nalazi koji su opisivali adenokarcinome debelog crijeva. Izdvojili smo ukupno 498 nalaza adenokarcinoma debelog crijeva. Potom smo, nakon uvida u elektronsku bazu podataka povijesti bolesti Klinike za kirurgiju izdvojili 214 bolesnika koji su nakon resekcije u primarnom zahvatu dobili stomu te 6 bolesnika kojima je tumor odstranjen bez prekida kontinuiteta crijeva. U konačnici smo u istraživanje uključili 278 bolesnika (Slika 9).



**Slika 9.** Dijagram tijekom uključivanja nalaza u analizu koristeći PRISMA smjernice.

Među 278 operiranih bolesnika bilo je nešto više muškaraca – 165 (59,3%), a sličan udio muškaraca (59,2%) bio je i među 206 bolesnika kod kojih je prijeoperacijski provedeno biometrijsko mjerenje na BIA vagi (Slika 9). Sveukupni biometrijski i laboratorijski parametri operiranih bolesnika prikazani su u Tablici 6.

**Tablica 6.** Biometrijski i laboratorijski parametri operiranih bolesnika

	N	Minimum	Maksimum	Srednja vrijednost $\pm$ SD <sup>d</sup>
<b>Biometrijski parametri</b>				
Dob (g)	206	33	90	69,5 (63,0 – 76,0)*
BMI <sup>a</sup> (kg/m <sup>2</sup> )	206	15,5	39,6	26,5 $\pm$ 4,0
Tjelesna visina (cm)	206	148	200	173,7 $\pm$ 9,3
Težina (kg)	206	41,9	121,1	80,3 $\pm$ 14,9
BMR <sup>b</sup> (kJ)	206	4200	10500	7100 (6000 – 8100)*
Ukupna biometrijska impedancija (Om)	206	386	820	562 (505 – 635)*
Metabolička dob (g)	206	29	89	59,0 $\pm$ 10,8
Fazni kut (°)	206	3,1	7,8	5,2 $\pm$ 0,9
Koštana masa (kg)	206	1,8	4,1	2,9 (2,4 – 3,3)*
Vanstanična voda (L)	206	10,9	25	18,0 $\pm$ 2,9
Masa masti (kg)	206	3,1	47,1	21,8 $\pm$ 8,1
Udio mase masti (%)	206	6	44	26,9 $\pm$ 11,7
Masa bez masti (kg)	206	34,4	84,5	58,4 (48,2 – 67,5)*
Unutarstanična voda (L)	206	12,7	36,2	22,2 (18,3 – 26,6)*
Udio mišićne mase (%)	206	32,6	80,4	55,4 (45,7 – 64,2)*
Ukupni volumen tjelesne vode (L)	206	23,9	61,2	40,6 (33,6 – 46,5)*
<b>Laboratorijski parametri</b>				
Kreatinin POD1 <sup>c</sup> (μmol/L)	265	39	298	77 (65 – 95)*
Kreatinin POD3 (μmol/L)	163	31	345	81 (67 – 101)*
Kreatinin POD5 (μmol/L)	122	32	355	79 (62 – 107)*
CRP POD1 (mg/L)	235	3,6	293,5	60 (37 – 86)*
CRP POD3 (mg/L)	163	14,4	441,4	133,8 (80,2 – 180,4)*
CRP POD5 (mg/L)	130	9,9	366,7	85,5 (51,4 – 143,3)*
Hematokrit POD1 (L/L)	267	0,238	0,467	0,334 $\pm$ 0,045
Hematokrit POD3 (L/L)	170	0,202	0,457	0,342 $\pm$ 0,050
Hematokrit POD5 (L/L)	132	0,256	0,472	0,346 $\pm$ 0,044
Ureja POD1 (mmol/L)	265	1,5	21	5,3 (4,0 – 6,8)*
Ureja POD3 (mmol/L)	162	1,3	35,6	5,6 (4,2 – 8,2)*
Ureja POD5 (mmol/L)	122	1,2	27,9	6,2 (4,0 – 8,6)*

\* Za ne-normalno raspodijeljene podatke korišten je medijan i interkvartilni raspon.

<sup>a</sup> indeks tjelesne mase od engl. *Body Mass Index*

<sup>b</sup> bazalni metabolizam od engl. *Basal Metabolic Rate*

<sup>c</sup> poslijeoperacijski dan

<sup>d</sup> standardna devijacija.

Medijan poslijeoperacijskog boravka bio je 7 dana (IQR: 6–8, s rasponom 1–40 dana). Prema Tukeyevom testu (155) sve vrijednosti poslijeoperacijskog boravka dulje od 14 dana smatrane su ekstremnima (engl. far-out value) i kao takve su smatrane otklonom od uobičajenog

tijeka liječenja što pojedini slučaj (bez drugih opisanih komplikacija) svrstava u komplikaciju gradusa I po Clavien-Dindo klasifikaciji.

Kod većine operiranih bolesti je dijagnosticirana u stadiju II, a slijedi stadij III, dok je manji broj dijagnosticiran u ranim stadijima (Tis i stadij I) te stadiju metastatske bolesti. Raspodjela po stadijima prikazana je u tablici 7.

**Tablica 7.** Raspodjela po stadijima bolesti i TNM stadiju

Stadij bolesti	TNM stadij	N	N ukupno po stadiju	Zastupljenost po stadiju (%)
0	Tis	2	2	0,7
I	T1N0	13	33	12,0
	T2N0	20		
IIA	T3N0	97	114	41,5
IIB	T4aN0	11		
IIC	T4bN0	6		
IIIA	T1N1	1		
IIIB	T2N1	8	93	33,8
	T3N1	64		
	T4aN1	9		
	T2N2a	1		
	T3N2a	19		
IIIC	T4aN2	3	14	5,1
	T3N2b	7		
	T4bN2	4		
IV	M1	10	10	3,6
Ukupno			275	100

Najbrojnije su bile komplikacije druge (9,7%) i četvrte (6,1%) skupine po Clavien-Dindo klasifikaciji, a potom slijede komplikacije prve (3,6%) i pete (3,2%) skupine. Najmanje je bilo komplikacija skupine IIIa i IIIb s po 1,4% (Tablica 8). Kod većine operiranih (74,5%) liječenje je proteklo uredno, bez komplikacija.

**Tablica 8.** Raspodjela po Clavien-Dindo klasifikaciji

<b>Clavien-Dindo skupina</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
0	207	74,5
I	10	3,6
II	27	9,7
IIIa	4	1,4
IIIb	4	1,4
IV	17	6,1
V	9	3,2
Total	278	100,0

Kada se uzorci bolesnika stratificiraju prema Clavien-Dindo stupnjevima (Tablica 9) razvidno je da ne postoje statistički značajne razlike u srednjim vrijednostima biometrijskih pokazatelja osim za fazni kut. Kod laboratorijskih pokazatelja zamjetne su statistički značajne razlike u vrijednostima svih parametara na treći poslijeoperacijski dan (POD3) bez obzira na stratifikaciju. Slično ovome, za stratifikaciju stupnja II naspram stupnja III i više (srednji stupac Tablice 9) najveća je brojnost u razlikama faznog kuta te laboratorijskih parametara bez obzira na poslijeoperacijski dan.

**Tablica 9.** Raspodjela biometrijskih i laboratorijskih parametara po Clavien-Dindo stupnjevima

Clavien-Dindo stupanj	<2 vs >=2		<3 vs >=3		<4 vs >=4	
Biometrijski parametri	Razlika	P*	Razlika	P*	Razlika	P*
Dob (g)	0,32	0,856	1,62	0,467	1,62	0,521
BMI <sup>a</sup> (kg/m <sup>2</sup> )	-0,90	0,196	-0,64	0,456	-0,98	0,316
Tjelesna visina (cm)	-0,30	0,851	1,08	0,587	-0,33	0,884
Težina (kg)	-3,10	0,224	-1,74	0,584	-4,03	0,261
BMR <sup>b</sup> (kJ)	-130,69	0,586	-39,59	0,895	-207,10	0,539
Ukupna biometrijska impedancija (Om)	-4,38	0,775	-7,87	0,680	-5,53	0,798
Metabolička dob (g)	-1,61	0,388	-0,45	0,846	-0,46	0,860
Fazni kut (°)	-0,35	0,019	-0,44	0,018	-0,44	0,040
Koštana masa (kg)	-0,03	0,722	0,01	0,940	-0,05	0,706
Vanstanična voda (L)	-0,28	0,568	0,07	0,914	-0,29	0,677
Masa masti (kg)	-2,27	0,103	-1,83	0,292	-2,85	0,146
Udio mase masti (%)	-2,06	0,152	-2,32	0,196	-3,03	0,135
Masa bez masti (kg)	-0,83	0,681	0,09	0,971	-1,17	0,677
Unutarstanična voda (L)	-0,28	0,752	-0,16	0,887	-0,63	0,621
Udio mišićne mase (%)	-0,79	0,679	0,08	0,973	-1,12	0,676
Ukupni volumen tjelesne vode (L)	-0,57	0,680	-0,09	0,957	-0,92	0,636
<b>Laboratorijski parametri</b>						
Kreatinin POD1 <sup>c</sup> (μmol/L)	5,29	0,2709	9,42	0,120	8,99	0,189
Kreatinin POD3 (μmol/L)	14,10	0,0902	22,11	0,034	25,63	0,029
Kreatinin POD5 (μmol/L)	15,88	0,1263	30,16	0,012	32,78	0,013
CRP POD1 (mg/L)	15,10	0,027	18,55	0,030	-0,02	0,999
CRP POD3 (mg/L)	29,31	0,032	58,84	0,001	65,71	0,001
CRP POD5 (mg/L)	84,10	0,000	112,49	0,000	125,43	0,000
Hematokrit POD1 (L/L)	-0,02	0,0175	-0,02	0,020	-0,02	0,066
Hematokrit POD3 (L/L)	-0,02	0,0336	-0,02	0,027	-0,01	0,258
Hematokrit POD5 (L/L)	-0,03	0,0005	-0,02	0,032	-0,02	0,122
Ureja POD1 (mmol/L)	0,47	0,2249	0,97	0,044	0,82	0,132
Ureja POD3 (mmol/L)	1,96	0,007	2,91	0,001	3,31	0,001
Ureja POD5 (mmol/L)	3,04	0,001	4,65	0,000	4,10	0,000
Poslijeoperacijski dani (d)	5,37	0,000	7,50	0,000	8,23	0,000

\*Zbog prikaza odnosa u tablici, za sve usporedbe korišten je t-test bez obzira na raspodjelu podataka

<sup>a</sup> indeks tjelesne mase od engl. *Body Mass Indeks*

<sup>b</sup> bazalni metabolizam od engl. *Basal Metabolic Rate*

<sup>c</sup> poslijeoperacijski dan

Tako su na POD3, za slučajeve komplikacija Clavien-Dindo stupnja 0-II naspram stupnja III i više, vrijednosti:

- (i) ureje 5,5 naspram 6,8, razlika 1,7 (95%CI: 0,3 – 3,2) mmol/L,  $P = 0,015$
- (ii) kreatinina 79 naspram 99, razlika 17 (95%CI: 2 – 30)  $\mu\text{mol/L}$ ,  $P = 0,024$
- (iii) CRP 129 naspram 178, razlika 53 (95%CI: 17 – 88) mg/L,  $P < 0,006$
- (iv) Hematokrita 0,345 naspram 0,321, razlika -0,024 (95%CI: -0,046 – -0,003) mg/L,  $P < 0,027$
- (v) Faznog kuta 5,25 naspram 4,81, razlika -0,44 (95%CI: -0,81 – -0,078) °,  $P = 0,018$
- (vi) Duljine poslijeoperacijskog boravka 6 naspram 13, razlika 6 (95%CI: 4 – 9) dana,  $P < 0,001$

Brojnost komplikacija Clavien-Dindo stupnja višeg od II bila je 16,6% viša (95%CI: 2,4% – 30,7%;  $P = 0,022$ ) kada se izvodi enterokolična anastomoza –36,0% (95%CI: 25,8% – 48,8%), nego kada se izvodi kolokolična – 19,4% (95%CI: 11,9% – 30,0%). Brojnost teških komplikacija stupnja III i više, IV i više te V se nije razlikovala ovisno o vrsti anastomoze.

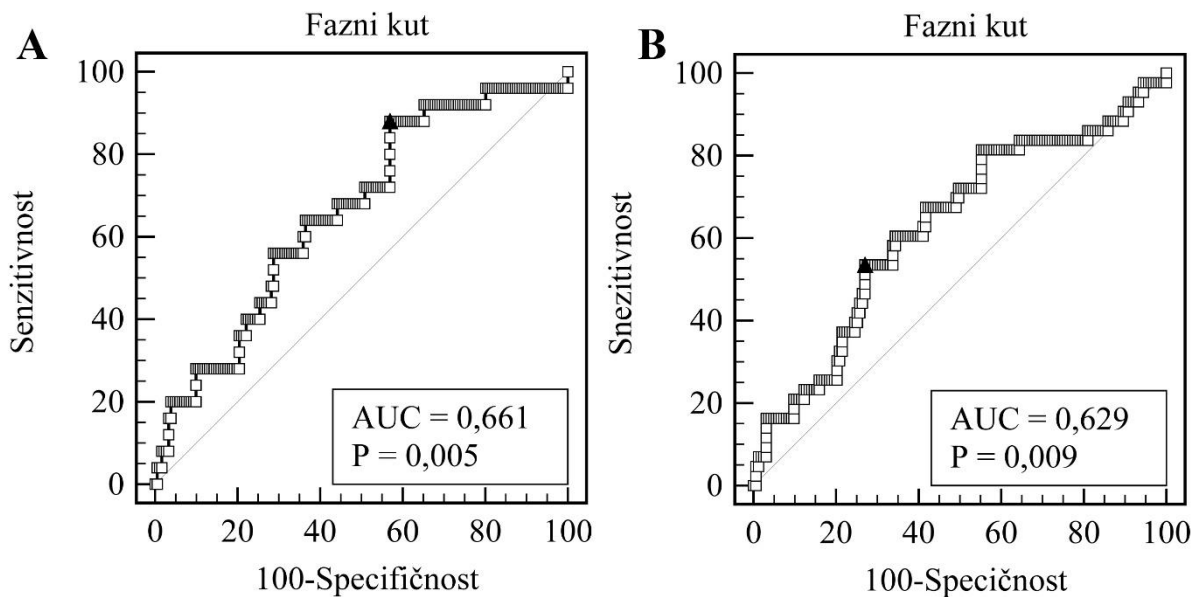
Od 278 promatranih bolesnika 50 (18.0%) je poslijeoperacijski primilo transfuziju koncentrata eritrocita u barem jednom navratu. Kako se primjena transfuzija smatra otklonom od uobičajenog protokola liječenja i posljedično komplikacijom drugog stupnja po Clavien-Dindo klasifikaciji promatrali smo učestalost komplikacija većeg stupnja u skupinama bolesnika koji su primali transfuzije ili ne. Pokazali smo da je učestalost komplikacija stupnja III ili više učestalija u bolesnika koji su primili transfuziju 13/50 – 26,0% (95%CI: 13,8 – 44,4)% naspram onih koji nisu 21/228 – 9,2% (95%CI: 5,7 – 14,1)%; Hi-kvadrat = 6,22, DF = 1,  $P = 0,013$ . OR za razvoj komplikacija stupnja III i više kod bolesnika koji su primili poslijeoperacijske transfuzije bio je 3,46 (95%CI: 1,59 – 7,52).

#### **4.1. Fazni kut i komplikacije**

Fazni kut može biti neovisan prediktor poslijeoperacijskih komplikacija različitog stupnja. Iz krivulje odnosa specifičnosti i osjetljivosti klasifikatora HSROC (engl. *hierarchical summary receiver operating characteristic curve*) na Slici 10A razvidno je da fazni kut najbolju senzitivnost i specifičnost ima pri graničnoj vrijednosti od 5,41°, AUC = 0,661 (95%CI: 0,59 – 0,73),  $P = 0,005$  za razvoj komplikacija stupnja III naviše. Kada je fazni kut manji od 5,41° OR za razvoj komplikacija stupnja III je OR = 9,16 (95%CI: 3,23 – 25,93). Nadalje, kod bolesnika

kod kojih je fazni kut bio manji od  $5,41^\circ$  medijan poslijeoperacijskog boravka bio je 7 (IQR 6 – 9) dana naspram onih kod kojih je fazni kut bio veći od  $5,41^\circ$  i bio je 6 (IQR 5 – 7) dana. Razlika od jednog dana je bila statistički značajna,  $P = 0,005$ .

Slično je i za razvoj komplikacija stupnja II i više gdje je granična vrijednost  $4,70^\circ$ ,  $AUC = 0,629$ ,  $P = 0,009$  (Slika 10B). OR za razvoj komplikacija stupnja II za vrijednosti faznog kuta manjeg od  $4,70^\circ$  je  $OR = 2,48$  (95%CI: 1,37 – 4,53).

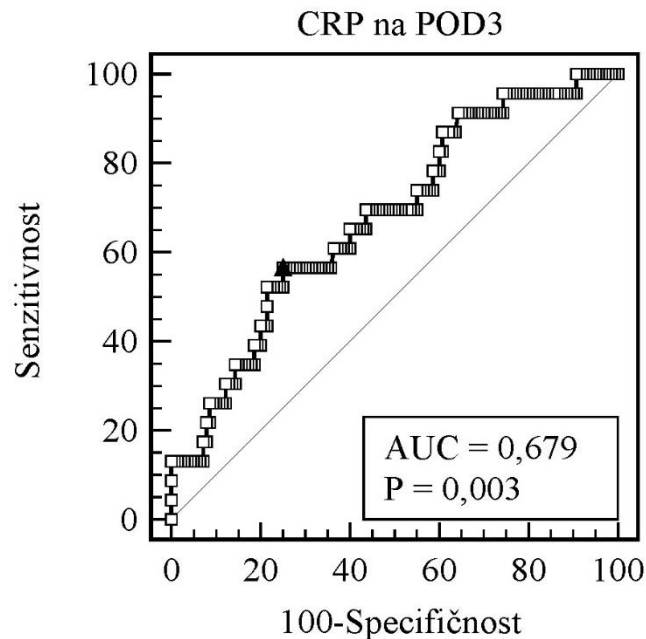


**Slika 10.** HSROC analiza (engl. *hierarchical summary receiver operating characteristic curve*) faznog kuta: a) za Clavien-Dindo komplikacije stupnja III i b) za Clavien-Dindo komplikacije stupnja II

#### 4.2. CRP i komplikacije

CRP kao samostalna varijabla prediktor je mogućih komplikacija većih od Clavien-Dindo stupnja II što je razvidno iz slike 11. Pritom je najosjetljiviji na POD3 kad je granična vrijednost CRP 171 mg/L,  $AUC = 0,679$  (95%CI: 0,601 – 0,749),  $P = 0,003$ .





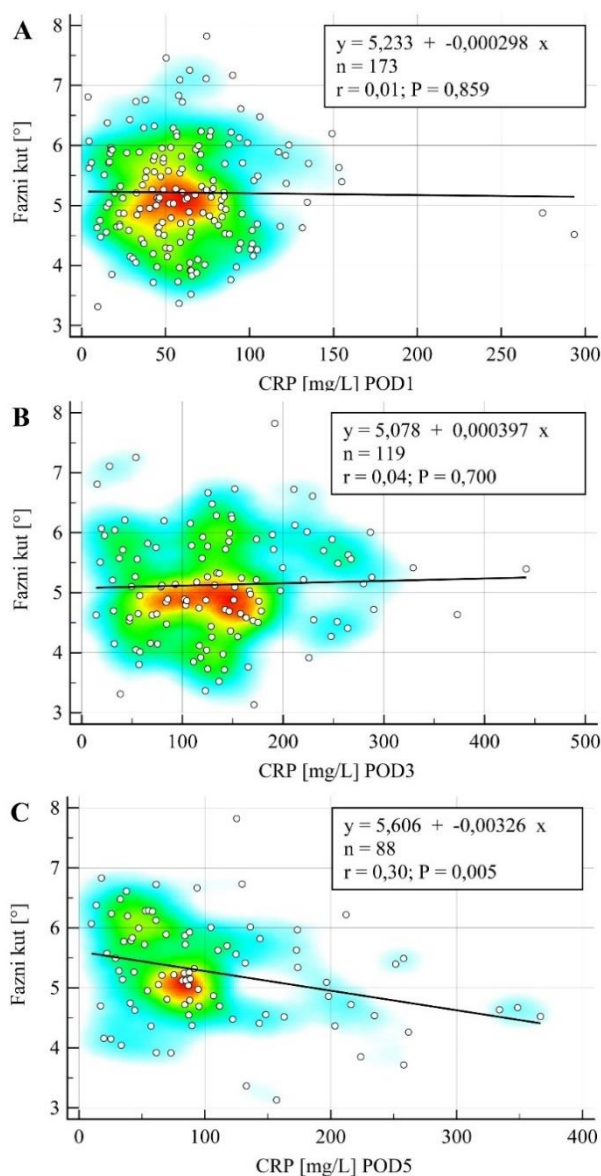
**Slika 11.** HSROC analiza (engl. *hierarchical summary receiver operating characteristic curve*) CRP-a na POD3 za komplikacije veće od Clavien-Dindo stupnja II

U skupini bolesnika kod kojih je CRP na POD3 bio viši od 171 mg/L bilo je 13/49 – 26,5% (95%CI: 14,1 – 22,2)% onih s komplikacijama višeg od II stupnja naspram onih bolesnika kod kojih je CRP na POD3 bio manji od 171mg/L – 10/115 – 8,7% (95%CI: 4,2 – 16,0)%; Hi-kvadrat = 6,43, DF = 1,  $P = 0,011$ . OR za razvoj komplikacija stupnja III i više kod bolesnika koji su na POD3 imali CRP viši od 171 mg/L bio je 3,79 (95%CI: 1,53 – 9,39).

#### 4.3. Fazni kut i CRP

Iz dijagrama raspršenja (Slika 12) vidljivo je da ne postoji korelacija između vrijednosti CRP na prvi i treći poslijeoperacijski dan, a na POD5 se javlja korelacija, ali s vrlo slabim korelacijskim koeficijentom ( $r^2 = 0,09$ ).

U skladu s raspršenjem, grupe bolesnika s višim ili nižim faznim kutom (Tablica 5) nisu imale statistički značajnu razliku u vrijednostima CRP na POD1 i POD3. Na POD5 kod bolesnika s faznim kutom manjim od  $5,41^\circ$  CRP je bio veći za 40 mg/L nego u ostalih, a u grupi bolesnika s faznim kutom manjim od  $4,7^\circ$  veći za 56 mg/L.



**Slika 12.** Dijagram raspršenja prikazuje korelaciju između vrijednosti CRP-a i faznog kuta: a) POD1, b) POD3 i c) POD5

**Tablica 10.** Promjene CRP-a u odnosu na fazni kut prvi, treći i peti poslijeoperacijski dan

	Fazni kut > 5,41°	Fazni kut ≤ 5,41°	Razlika	P
CRP POD1 <sup>a</sup> (mg/L)	61 ± 35	64 ± 43	4 (95%CI: -9 – 16)	0,566
CRP POD3 (mg/L)	140 ± 84	137 ± 79	-3 (95%CI: -34 – 27)	0,823
CRP POD5 (mg/L)	84 ± 58	124 ± 87	40 (95%CI: 7 – 73)	0,018
	Fazni kut > 4,70°	Fazni kut ≤ 4,70°		
CRP POD1 (mg/L)	62 ± 38	64 ± 43	2 (95%CI: -11 – 15)	0,743
CRP POD3 (mg/L)	142 ± 84	129 ± 75	-13 (95%CI: -44 – 17)	0,397
CRP POD5 (mg/L)	90 ± 59	147 ± 104	56 (95%CI: 22 – 91)	0,002

<sup>a</sup> poslijeoperacijski dan

#### 4.4. Laparoskopija

Od 63 bolesnika kod kojih je pokušana laparoscopska resekcija 58 je dovršeno laparoscopski (20,9% od ukupno 278 operiranih, stopa konverzije je 7,9%). Kod laparoscopski operiranih bolesnika bili su značajno niži poslijeoperacijski upalni parametri i pokazatelji bubrežne funkcije (Tablica 11). Svi laparoscopski operirani bolesnici imali su kolorektalne anastomoze.

Brojnost komplikacija Clavien-Dindo stupnja od II navise bila je u laparoscopskim resekcijama 10,3% (6 od 58 operiranih), a u otvorenima 21,5% (14 od 65 operiranih), ali ova razlika u uzorku ove veličine nije dosegla prag statističke značajnosti ( $\chi^2 = 2,798$ ,  $DF = 1$ ,  $P = 0,094$ ). Slično je bilo i za komplikacije Clavien-Dindo stupnja od III navise i to 12,3% u otvorenim operacijama naspram 5,2% u laparoscopskim gdje razlika isto nije dosegla statističku značajnost ( $\chi^2 = 1,901$ ,  $DF = 1$ ,  $P = 0,168$ ).

**Tablica 11.** Razlike među grupama bolesnika liječenih laparoscopski ili otvorenom metodom.

Varijabla	LAP <sup>a</sup> =1 Medijan	LAP=0 Medijan	Razlika	P*
CRP1	28,8	67,8	37,5 (95%CI:28,4 – 46,6)	<0,0001
CRP3	84,7	145	50,2 (95%CI:22,6 – 83,4)	0,0005
CRP5	87	85		0,2814
CREA1	73	79	8,0 (95%CI:2,0 – 15,0)	0,0067
CREA3	76	82		0,3162
CREA5	73	80		0,4305
Hct1	0,3395	0,325	-0,015 (95%CI:-0,029 – -0,002)	0,0269
Hct3	0,351	0,336	-0,018 (95%CI:-0,04 – -0,001)	0,0438
Hct5	0,34	0,339		0,2467
LOS <sup>b</sup>	6	7	1 (95%CI:0 – 1)	0,0004
UREA1	4,8	5,5	0,6 (95%CI:0,0 – 1,2)	0,0405
UREA3	5,2	5,7		0,1242
UREA5	6,4	6,1		0,9868

\*Mann-Whitney U-test

<sup>a</sup> laparoskopija

<sup>b</sup> duljina hospitalizacije od engl. *length of stay*

## **5. RASPRAVA**

Najbitniji rezultat naše studije je da fazni kut bioelektrične impedancije (PhA) ima najbolju senzitivnost i specifičnost pri graničnoj vrijednosti od  $5,41^\circ$ , za razvoj komplikacija Clavien-Dindo stupnja III i više. Kada je PhA manji od  $5,41^\circ$  OR za razvoj komplikacija stupnja III je 9,16 (95%CI: 3,23 – 25,93).

Lundberg i suradnici u svom radu nisu pronašli povezanost iznosa PhA i poslijeoperacijskih komplikacija, osim u nekolicine bolesnika koji su imali radikalnu disekciju vrata (156).

Ali, Zhou i suradnici su u svom istraživanju, uspoređujući dvije skupine bolesnika, pokazali kako je vrijednost PhA u skupini bolesnika s poslijeoperacijskim komplikacijama bila značajno niža od one u skupini bolesnika bez poslijeoperacijskih komplikacija. Navedeno pokazuje kako vrijednost PhA može predvidjeti poslijeoperacijske komplikacije u bolesnika koji su prošli pankreatikoduodenektomiju (157). Analizom rezultata studije Uccella i suradnika razvidno je kako su i oni također pokazali povezanost PhA s poslijeoperacijskim komplikacijama bolesnika s primarnom dijagnozom uznapredovalog karcinoma jajnika. Navode kako je iznos PhA bio značajno povezan i s rizikom od drugog stupnja poslijeoperacijskih komplikacija prema klasifikaciji Memorijalnog centra za rak Sloan-Kettering (MSKCC, engl. *Memorial Sloan Kettering Cancer Center*) (158).

Lundberg i suradnici su u svojoj studiji pokazali da je nizak PhA neovisan prediktor produljenog boravka u bolnici u bolesnika s karcinomom glave i vrata uz kirurško liječenje, što potvrđuje i naše istraživanje (156).

Ispitivanjem korelacije PhA i CRP-a nismo pronašli ovisnost prvi i treći poslijeoperacijski dan, dok se za peti poslijeoperacijski dan javila korelacija, ali sa vrlo slabim korelacijskim koeficijentom. Iako smo ovu hipotezu odbacili, sama činjenica je ohrabrujuća jer su i CRP na POD3 kao i PhA neovisni prediktori određene stope komplikacija (Marić i sur., neobjavljeni podatci). Korelacija PhA i CRP-a na POD5 nije praktično upotrebljiva utoliko što je sam CRP u kasnom poslijeoperacijskom tijeku klinički irelevantan za razvoj septičnih komplikacija koje u tom periodu već imaju jasnu kliničku sliku, s čim se slaže i istraživanje Adamina i sur. (159). Značajniji je radi praćenja dinamike pada kako bi se bolesnik sigurno otpustio s bolničkog liječenja (160).

Iako to u početku studije nije bilo pretpostavljeno, studija je pružila dodatan uvid u povezanost tipa anastomoze i poslijeoperacijskih komplikacija. Nije zapažena razlika u broju revizijskih zahvata kod bolesnika s enterokoličnom i kolokoličnom anastomozom, ali su komplikacije nižeg gradusa bile učestalije kod enterokolične nego kod kolokolične anastomoze. Ovo objašnjavamo većom učestalošću smetnji u pasaži kod bolesnika kod kojih je urađena desna

hemikolektomija (enterokolična anastomoza) prilikom čega se koristi nazogastrična dekompresija koja predstavlja komplikaciju stupnja II (161). Bitno je naglasiti da nema značajne razlike u pojavnosti komplikacija višeg stupnja.

Također pronašli smo statistički značajnu povezanost između poslijeoperacijske transfuzije i povećanog rizika od komplikacija višeg stupnja. Bolesnici koji su primali transfuziju imali su OR = 3,6 za razvoj komplikacija stupnja III ili više. Ovi rezultati imaju važne implikacije za kliničku praksu i potvrđuju istraživanje Schacksa i suradnika koji su, uspoređujući bolesnike koji su primili transfuziju nakon abdominalne operacije s onima koji nisu primili transfuziju, dokazali povećanu učestalost poslijeoperacijskih komplikacija u prvoj skupini (162). Potrebno je pažljivo razmotriti indikacije za transfuziju krvi u poslijeoperacijskom razdoblju i procijeniti potencijalne rizike i koristi. Strategije za minimiziranje zahtjeva za transfuzijom i promicanje alternativnih pristupa kao što je optimizacija prijeoperacijskih razina crvenih krvnih stanica, smanjivanje intraoperacijskog gubitka krvi te prijeoperacijska optimizacija fiziološke tolerancije anemije mogu pomoći u smanjenju učestalosti poslijeoperacijskih komplikacija (163).

### **5.1. Limitacije studije**

Studija je monocentrična i podatci su prikupljeni retrospektivno pa je u nekim slučajevima medicinska dokumentacija bila nepotpuna što je moglo dovesti do ograničenja u analizi i interpretaciji rezultata. Naš primarni fokus istraživanja bile su komplikacije nakon operacije kolorektalnog karcinoma, a koje uglavnom nisu bile dobro dokumentirane te smo o stupnju komplikacija zaključivali na temelju indirektnih pokazatelja (primjerice napomena o previjanju na terapijskoj listi, mikrobiološkim obrascima i sl.) te podataka o duljini boravka u bolnici, primjeni krvnih pripravaka i korištenju rezervnih antibiotika. Posljedično, nije uvijek bilo razvidno je li došlo do komplikacija pa je utvrđeni broj komplikacija kod operiranih relativno malen, a liječenje čak 75% bolesnika je prošlo bez komplikacija.

Prilikom obrade podataka o poslijeoperacijskim transfuzijama krvi nisu uzete u obzir prijeoperacijske vrijednosti u crvenoj krvnoj slici kao ni intraoperacijske komplikacije koje dovode do potrebe za krvnim pripravcima. Slijedom istog, između operatera nisu usuglašene vrijednosti pri kojima se započinje s transfuzijama. Stoga se ne može striktno zaključiti da je potreba za transfuzijskim liječenjem jedini, a pogotovo ne uzročni faktor koji dovodi do povećanog broja poslijeoperacijskih komplikacija.

## **6. ZAKLJUČAK**

Dokazali smo tri od četiri hipoteze:

1. Ne postoji korelacija između vrijednosti faznog kuta i CRP-a na prvi i treći poslijeoperacijski dan, dok se na POD5 javlja korelacija, ali je tada CRP rijetko klinički relevantan za komplikacije.
2. Osobe sa smanjenim faznim kutem imaju više poslijeoperacijskih komplikacija.
3. Bolesnici kod kojih je CRP na POD3 značajnije povišen imaju više komplikacija više razine po Clavien-Dindo klasifikaciji.
4. Osobe sa smanjenim faznim kutem imaju dulji poslijeoperacijski boravak u bolnici.

Iako to nije bio predmet hipoteze naše studije, došli smo do još nekih zaključaka:

1. Komplikacije Clavien-Dindo stupnja višeg od II učestalije su kada se izvodi enterokolična nego kolokolična anastomoza.
2. Učestalost komplikacija stupnja III ili više je veća u bolesnika koji su primili transfuziju naspram onih koji nisu.
3. Kod laparoskopski operiranih bolesnika manja je učestalost komplikacija nižeg Clavien-Dindo stupnja u usporedbi s otvorenim operacijama

Rezultati studije sugeriraju izravnu relevantnost prijeoperacijskog biometrijskog vaganja. Identifikacija korelacije između sniženog PhA i povećane učestalosti poslijeoperacijskih komplikacija ukazuje na potencijal PhA kao korisnog alata za predviđanje komplikacija i ishoda liječenja kod kirurških bolesnika. Isto tako PhA bi mogao poslužiti za stratifikaciju rizika i ranu identifikaciju bolesnika koji bi tijekom liječenja mogli zahtijevati dodatan monitoring ili intervencije kako bi se broj komplikacija sveo na najmanju moguću razinu.



## **7. LITERATURA**

1. Drake RL, Vogl AW, Mitchell AWM. Abdomen. U: Drake RL, Vogl AW, Mitchell AWM. Gray's anatomy for students. 3. izdanje. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone/Elsevier; 2015. str. 319-64.
2. Krmpotić-Nemanić J, Marušić A. Probavni sustav. U: Krmpotić-Nemanić J, Marušić A. Anatomija čovjeka. 2. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2007. str. 339-40.
3. Junqueira CL, Carneiro J. Digestive Tract. U: Junqueira LC, Carneiro J, ur. Basic histology text & atlas. 13. izdanje. New York Lange Medical Books, McGraw-Hill, Medical Pub. Division 2013. str. 289-317.
4. Rodriguez-Bigas M, Lin E, Crane C. Adenocarcinoma of the colon and rectum. U: Kufe DW, Pollock RE, Weichselbaum RR, urednici. Holland-Frei Cancer Medicine. 6. izdanje. Hamilton, ON: BC Decker; 2003. str. 11-21.
5. Moynes DM, Lucas GH, Beyak MJ, Lomax AE. Effects of inflammation on the innervation of the colon. *Toxicol Pathol.* 2014;42:111-7.
6. Spence JR, Lauf R, Shroyer NF. Vertebrate intestinal endoderm development. *Dev Dyn.* 2011;240:501-20.
7. Roberts DJ. Molecular mechanisms of development of the gastrointestinal tract. *Dev Dyn Off Publ Am Assoc Anat.* 2000;219:109-20.
8. Park JJ, Wolff BG, Tollefson MK, Walsh EE, Larson DR. Meckel diverticulum: the Mayo Clinic experience with 1476 patients (1950-2002). *Ann Surg.* 2005;241:529-33.
9. Kluth D, Jaeschke-Melli S, Fiegel H. The embryology of gut rotation. *Semin Pediatr Surg.* 2003;12:275-9.
10. Cancer today [Internet]. Iarc.fr [citirano 02. srpanj 2023.]. Dostupno na: <http://gco.iarc.fr/today/home>
11. Brenner H, Kloor M, Pox CP. Colorectal cancer. *The Lancet.* 2014;383:1490-502.
12. Epidemiologija raka debelog crijeva u Hrvatskoj [Internet]. Hzzj.hr. [citirano 25. svibnja 2023.]. Dostupno na: <https://www.hzzj.hr/sluzba-epidemiologija-prevencija-nezaraznih-bolesti/epidemiologija-raka-debelog-crijeva-u-hrvatskoj/>
13. Johnson CM, Wei C, Ensor JE, Smolenski DJ, Amos CI, Levin B i sur. Meta-analyses of colorectal cancer risk factors. *Cancer Causes Control CCC.* 2013;24:1207-22.

14. Heinimann K. Hereditary colorectal cancer: Clinics, diagnostics and management. *Ther Umsch.* 2018;75:601–6.
15. Grady WM. Genetic testing for high-risk colon cancer patients. *Gastroenterology.* 2003;124:1574–94.
16. Dekker E, Tanis PJ, Vleugels JLA, Kasi PM, Wallace MB. Colorectal cancer. *Lancet.* 2019;394:1467–80.
17. Pellat A, Netter J, Perkins G. Syndrome de Lynch: quoi de neuf? *Bull Cancer.* 2019;106:647–55.
18. Stoffel EM, Boland CR. Genetics and genetic testing in hereditary colorectal cancer. *Gastroenterology.* 2015;149:1191-1203.
19. Stoffel EM, Kastrinos F. Familial colorectal cancer, beyond Lynch syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12:1059–68.
20. Burn J, Mathers J, Bishop DT. Genetics, inheritance and strategies for prevention in populations at high risk of colorectal cancer (CRC). U: Chan AT, Detering E, urednici. *Recent results in cancer research.* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2013. str. 157–83.
21. Half E, Bercovich D, Rozen P. Familial adenomatous polyposis. *Orphanet J Rare Dis.* 2009;4:22.
22. Frank SA. Multistage progression [Internet]. Princeton, NJ: Princeton University Press; 2007 [citirano: 30. svibnja 2023.]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1562/>
23. Dariya B, Aliya S, Merchant N, Alam A, Nagaraju GP. Colorectal cancer biology, diagnosis, and therapeutic approaches. *Crit Rev Oncog.* 2020;25:71–94.
24. Meseha M, Attia M. Colon Polyps [Internet]. StatPearls Publishing; 2023 [citirano 31. svibnja 2023.]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430761/>
25. Tomić S, Pešutić-Pisac V, Alujević A, Manojlović S. Bolesti probavnog sustava. U: Damjanov I, Seiwerth S, Jukić S, Nola M. *Patologija.* 5. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada.; 2017. str. 455–8.

26. Cheng X, Xu X, Chen D, Zhao F, Wang W. Therapeutic potential of targeting the Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway in colorectal cancer. *Biomed Pharmacother.* 2019;110:473–81.
27. Markowitz SD, Bertagnolli MM. Molecular origins of cancer: Molecular basis of colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2009;361:2449–60.
28. Li XL. p53 mutations in colorectal cancer- molecular pathogenesis and pharmacological reactivation. *World J Gastroenterol.* 2015;21(1):84.
29. Huang D, Sun W, Zhou Y, Li P, Chen F, Chen H i sur. Mutations of key driver genes in colorectal cancer progression and metastasis. *Cancer Metastasis Rev.* 2018.;37:173–87.
30. Nagasaka T, Rhee J, Kloor M, Gebert J, Naomoto Y, Boland CR i sur. Somatic hypermethylation of MSH2 is a frequent event in Lynch Syndrome colorectal cancers. *Cancer Res.* 2010;70:3098–108.
31. Boland CR, Goel A. Microsatellite instability in colorectal cancer. *Gastroenterology.* 2010;138:2073–2087.e3.
32. Vilar E, Gruber SB. Microsatellite instability in colorectal cancer—the stable evidence. *Nat Rev Clin Oncol.* ožujak 2010;7:153–62.
33. Poynter JN, Haile RW, Siegmund KD, Campbell PT, Figueiredo JC, Limburg P i sur. Associations between smoking, alcohol consumption, and colorectal cancer, overall and by tumor microsatellite instability status. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009;18:2745–50.
34. La Vecchia S, Sebastián C. Metabolic pathways regulating colorectal cancer initiation and progression. *Semin Cell Dev Biol.* 2020;98:63–70.
35. Tauriello DVF, Calon A, Lonardo E, Batlle E. Determinants of metastatic competency in colorectal cancer. *Mol Oncol.* 2017;11:97–119.
36. Mansoor S, Dolkar T, El-Fanek H. Polyps and polypoid lesions of the colon. *Int J Surg Pathol.* 2013;21:215–23.
37. Balchen V, Simon K. Colorectal cancer development and advances in screening. *Clin Interv Aging.* 2016;11:967–76.
38. Sano W, Hirata D, Teramoto A, Iwatate M, Hattori S, Fujita M, i sur. Serrated polyps of the colon and rectum: Remove or not? *World J Gastroenterol.* 2020;26:2276–85.

39. Monreal-Robles R, Jáquez-Quintana JO, Benavides-Salgado DE, González-González JA. Serrated polyps of the colon and rectum: a concise review. *Rev Gastroenterol México Engl Ed.* 2021;86:276–86.
40. Noffsinger AE. Serrated polyps and colorectal cancer: new pathway to malignancy. *Annu Rev Pathol Mech Dis.* 2009;4:343–64.
41. Murakami T, Sakamoto N, Nagahara A. Endoscopic diagnosis of sessile serrated adenoma/polyp with and without dysplasia/carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2018;24:3250–9.
42. Bettington ML, Chetty R. Traditional serrated adenoma: an update. *Hum Pathol.* 2015;46:933–8.
43. Ackroyd FW, Hedberg SE. Colonic polyps. *Annu Rev Med.* 1985;36:619–25.
44. Dal Buono A, Gaiani F, Poliani L, Laghi L. Juvenile polyposis syndrome: an overview. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2022;58–59:101799.
45. Buck JL, Harned RK, Lichtenstein JE, Sobin LH. Peutz-Jeghers syndrome. *RadioGraphics.* 1992;12:365–78.
46. Hildenbrand C, Burgdorf WHC, Lautenschlager S. Cowden Syndrome – diagnostic skin signs. *Dermatology.* 2001;202:362–6.
47. Damjanov I. *The Gastrointestinal System.* U: Damjanov I. *Pathology for the health professions.* 5. izdanje. St. Louis, Missouri: Elsevier; 2017. str. 261–5.
48. Cross SS, Underwood JCE. *Underwood’s pathology: a clinical approach.* 6. izdanje. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2013. str. 526–28.
49. Hrabe J. Neuroendocrine tumors of the appendix, colon, and rectum. *Surg Oncol Clin N Am.* 2020;29:267–79.
50. Pandey M, Swain J, Iyer HM, Shukla M. Primary lymphoma of the colon: report of two cases and review of literature. *World J Surg Oncol.* 2019;17:18.
51. Cooper CR, Scully BF, Lee-Kong S. Colorectal sarcoma: more than a gastrointestinal stromal tumor. *Transl Gastroenterol Hepatol.* 2018;3:42.
52. John SKP, George S, Primrose JN, Fozard JBJ. Symptoms and signs in patients with colorectal cancer. *Colorectal Dis Off J Assoc Coloproctology G B Irel.* 2011;13:17–25.

53. American Cancer Society [Internet]. Atlanta: American Cancer Society; 2020. Colorectal cancer facts & figures 2020-2022 [citirano 24. svibnja 2023.]. Dostupno na: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/colorectal-cancer-facts-and-figures/colorectal-cancer-facts-and-figures-2020-2022.pdf>
54. American Cancer Society [Internet]. Atlanta: American Cancer Society; 2020. Colorectal cancer signs and symptoms [citirano 24. svibnja 2023.]. Dostupno na: <https://www.cancer.org/cancer/types/colon-rectal-cancer/detection-diagnosis-staging/signs-and-symptoms.html>
55. Rasmussen S, Haastrup PF, Balasubramaniam K, Elnegaard S, Christensen R dePont, Storsveen MM i sur. Predictive values of colorectal cancer alarm symptoms in the general population: a nationwide cohort study. *Br J Cancer*. 2019;120:595–600.
56. Brkić T, Grgić M. Kolorektalni karcinom. *Medicus*. 2006;15:89–97.
57. Holtedahl K, Borgquist L, Donker GA, Buntinx F, Weller D, Campbell C i sur. Symptoms and signs of colorectal cancer, with differences between proximal and distal colon cancer: a prospective cohort study of diagnostic accuracy in primary care. *BMC Fam Pract*. 2021;22:148.
58. Prichard PJ, Tjandra JJ. Colorectal cancer. *Med J Aust*. 1998;169:493–8.
59. Symptoms of advanced bowel cancer [Internet]. *Cancerresearchuk.org*. [citirano 25. svibnja 2023.]. Dostupno na: <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/bowel-cancer/advanced/symptoms-advanced-cancer>
60. Hadjipetrou A, Anyfantakis D, Galanakis CG, Kastanakis M, Kastanakis S. Colorectal cancer, screening and primary care: A mini literature review. *World J Gastroenterol*. 2017;23:6049–58.
61. Epidemiologija raka debelog crijeva u Hrvatskoj. *Hzzj.hr* [Internet]. 2022 [citirano 25. svibnja 2023.]. Dostupno na: <https://www.hzzj.hr/sluzba-epidemiologija-prevencija-nezaraznih-bolesti/epidemiologija-raka-debelog-crijeva-u-hrvatskoj/>
62. Nacionalni program ranog otkrivanja raka debelog crijeva [Internet]. Zagreb: Ministarstvo zdravstva; 2007. *Zdravlje.gov.hr* [citirano 29. svibnja 2023.]. Dostupno na: <https://zdravlje.gov.hr/UserDocsImages/dokumenti/Programi,%20projekti%20i%20strate>

gije/Nacionalni%20program%20ranog%20otkrivanja%20raka%20debelog%20crijeva.pdf

63. Schreuders EH, Ruco A, Rabeneck L, Schoen RE, Sung JJY, Young GP i sur. Colorectal cancer screening: a global overview of existing programmes. *Gut*. 2015;64:1637–49.
64. Young GP, St John DJ, Rose IS, Blake D. Haem in the gut. Part II. Faecal excretion of haem and haem-derived porphyrins and their detection. *J Gastroenterol Hepatol*. 1990;5:194–203.
65. Carroll MRR, Seaman HE, Halloran SP. Tests and investigations for colorectal cancer screening. *Clin Biochem*. srpanj 2014;47:921–39.
66. Li JN, Yuan SY. Fecal occult blood test in colorectal cancer screening. *J Dig Dis*. 2019;20:62–4.
67. Zauber AG. Cost-effectiveness of colonoscopy. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2010;20:751–70.
68. Manko M, Bello AK, Mohammed MF, Jabir AM, Isah IA, Daniyan M i sur. Colonoscopy in Zaria: Indications and findings. *Niger J Clin Pract*. 2022;25:1580–3.
69. Tang SJ, Sones JQ. Colonoscopy atlas of colon polyps and neoplasms. *J Miss State Med Assoc*. 2016;57:68–71.
70. Baran B, Mert Ozupek N, Yerli Tetik N, Acar E, Bekcioglu O, Baskin Y. Difference between left-sided and right-sided colorectal cancer: a focused review of literature. *Gastroenterol Res*. 2018;11:264–73.
71. Lin JS, Piper MA, Perdue LA, Rutter CM, Webber EM, O'Connor E i sur. Screening for colorectal cancer: updated evidence report and systematic review for the US Preventive services task force. *JAMA*. 2016;315:2576–94.
72. Rex DK, Schoenfeld PS, Cohen J, Pike IM, Adler DG, Fennerty MB i sur. Quality indicators for colonoscopy. *Gastrointest Endosc*. 2015;81:31–53.
73. Cox B, Sneyd MJ, Hingston G, McBride D, Bagshaw PF. Enhancing bowel screening: preventing colorectal cancer by flexible sigmoidoscopy in New Zealand. *Public Health*. 2020;179:27–37.

74. Holme Ø, Bretthauer M, Fretheim A, Odgaard-Jensen J, Hoff G. Flexible sigmoidoscopy versus faecal occult blood testing for colorectal cancer screening in asymptomatic individuals. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2014:CD009259.
75. Wilkins T, McMechan D, Talukder A. Colorectal cancer screening and prevention. *Am Fam Physician.* 2018;97:658–65.
76. Ni Y, Xie G, Jia W. Metabonomics of human colorectal cancer: new approaches for early diagnosis and biomarker discovery. *J Proteome Res.* 2014;13:3857–70.
77. Lech G, Słotwiński R, Słodkowski M, Krasnodębski IW. Colorectal cancer tumour markers and biomarkers: recent therapeutic advances. *World J Gastroenterol.* 2016;22:1745–55.
78. Vrdoljak E, Pleština S, Omrčen T, Juretić A, Belac Lovasić I, Krznarić Ž i sur. Smjernice za dijagnosticanje, liječenje i praćenje bolesnika oboljelih od raka debelog crijeva. *Liječ vjesn.* 2018;140:241–7.
79. Akkoca AN, Yanık S, Özdemir ZT, Cihan FG, Sayar S, Cincin TG i sur. TNM and modified Dukes staging along with the demographic characteristics of patients with colorectal carcinoma. *Int J Clin Exp Med.* 2014;7:2828–35.
80. Dukes CE. The classification of cancer of the rectum. *J Pathol Bacteriol.* 1932;35:323–32.
81. Turnbull RB, Kyle K, Watson FR, Spratt J. Cancer of the colon: the influence of the no-touch isolation technic on survival rates. *Ann Surg.* 1967;166:420–7.
82. Astler VB, Coller FA. The prognostic significance of direct extension of carcinoma of the colon and rectum. *Ann Surg.* 1954;139:846–51.
83. Arena EA, Bilchik AJ. What is the optimal means of staging colon cancer? *Adv Surg.* 2013;47:199–211.
84. Goiffon RJ, O’Shea A, Harisinghani MG. Advances in radiological staging of colorectal cancer. *Clin Radiol.* 2021;76:879–88.
85. Mahar AL, Compton C, Halabi S, Hess KR, Weiser MR, Groome PA. Personalizing prognosis in colorectal cancer: a systematic review of the quality and nature of clinical prognostic tools for survival outcomes. *J Surg Oncol.* 2017;116:969–82.



86. Vrdoljak E, Belac Lovasić I, Kusić Z, Gugić D, Juretić A. Tumori probavnog sustava. U: Vrdoljak E, Belac Lovasić I, Kusić Z, Gugić D, Juretić A. Klinička onkologija. 3. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2018. str. 146–51.
87. Vrdoljak E, Pleština S, Dobrila Dintinjana R, Tomaš I, Šobat H, Šeparović R, i sur. Kliničke upute za dijagnozu, liječenje i praćenje bolesnika oboljelih od kolorektalnog raka. Liječnički Vjesn. 2011;133:11–12.
88. ESMO Interactive Guidelines [Internet]. [citirano 12. lipanj 2023.]. Dostupno na: [https://interactiveguidelines.esmo.org/esmo-web-app/gl\\_toc/index.php?GL\\_id=74](https://interactiveguidelines.esmo.org/esmo-web-app/gl_toc/index.php?GL_id=74)
89. Serra-Aracil X, Mora-Lopez L, Alcantara-Moral M, Caro-Tarrago A, Gomez-Diaz CJ, Navarro-Soto S. Transanal endoscopic surgery in rectal cancer. World J Gastroenterol WJG. 2014;20:11538–45.
90. Bondeven P. Cancer of the upper rectum. Dan Med J. 2016;63:B5227.
91. Li Y, Wang J, Ma X, Tan L, Yan Y, Xue C, i sur. A review of neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. Int J Biol Sci. 2016;12:1022–31.
92. Cohan JN, Varma MG. Large intestine. U: Doherty GM. Current surgical diagnosis & treatment: surgery. 14. izdanje. New York: Lange Medical Books/Mcgraw-Hill; 2006. str. 259–62.
93. Huang Y, Ge K, Fu G, Chu J, Wei W. Efficacy of primary tumor resection in metastatic colorectal cancer. Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res. 2020;26:3501–8.
94. Park JH, Kim TY, Lee KH, Han SW, Oh DY, Im SA, i sur. The beneficial effect of palliative resection in metastatic colorectal cancer. Br J Cancer. 2013;108:1425–31.
95. Gordon PH. Malignant Neoplasms of the Rectum. U: Gordon PH, Nivatvongs S. Principles and practice of surgery for the colon, rectum, and anus. 3. izdanje. St. Louis, Mo: Informa Healthcare USA, Inc; 2007. str. 652–5.
96. Takii Y, Mizusawa J, Kanemitsu Y, Komori K, Shiozawa M, Ohue M i sur. The conventional technique versus the no-touch isolation technique for primary tumor resection in patients with colon cancer (JCOG1006): a multicenter, open-label, randomized, phase III trial. Ann Surg. 2022;275:849–55.

97. Kvesić A. Abdominalna kirurgija. U: Kvesić A. Kirurgija. 1. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2016. str. 168–73.
98. Košuta D, Anić T. Kirurške bolesti kolona i rektuma. U: Šoša T, Sutlić Ž, Stanec Z, Tonković I i sur. Kirurgija. Zagreb: Naklada Ljevak; 2007. str. 502–8.
99. Slieker JC, Daams F, Mulder IM, Jeekel J, Lange JF. Systematic review of the technique of colorectal anastomosis. *JAMA Surg.* 2013;148:190.
100. Brenner H, Bouvier AM, Foschi R, Hackl M, Larsen IK, Lemmens V i sur. Progress in colorectal cancer survival in Europe from the late 1980s to the early 21st century: The EURO CARE study. *Int J Cancer.* 2012;131:1649–58.
101. Quezada-Diaz FF, Smith JJ. Neoadjuvant therapy for rectal cancer. *Surg Oncol Clin N Am.* 2022;31:279–91.
102. Kuipers EJ, Grady WM, Lieberman D, Seufferlein T, Sung JJ, Boelens PG i sur. Colorectal cancer. *Nat Rev Dis Primer.* 2015;1:15065.
103. Augustin G. Kirurgija kolona i rektuma. U: Sutlić Ž, Mijatović D, Augustin G, Dobrić I i sur. Kirurgija. Zagreb: Školska knjiga; 2022. str. 175–85.
104. Colon Cancer Laparoscopic or Open Resection Study Group, Buunen M, Veldkamp R, Hop WCJ, Kuhry E, Jeekel J i sur. Survival after laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: long-term outcome of a randomised clinical trial. *Lancet Oncol.* 2009;10:44–52.
105. Pascual M. Laparoscopic colorectal surgery: current status and implementation of the latest technological innovations. *World J Gastroenterol.* 2016;22:704.
106. Yang C, Wexner SD, Safar B, Jobanputra S, Jin H, Li VK, i sur. Conversion in laparoscopic surgery: does intraoperative complication influence outcome? *Surg Endosc.* 2009;23:2454–8.
107. Young-Fadok TM, Nelson H. Laparoscopic right colectomy: five-step procedure. *Dis Colon Rectum.* 2000;43:267–71.
108. Li C, Wang Q, Jiang KW. What is the best surgical procedure of transverse colon cancer? An evidence map and minireview. *World J Gastrointest Oncol.* 2021;13:391–9.

109. Hallam S, Mothe B, Tirumulaju R. Hartmann's procedure, reversal and rate of stoma-free survival. *Ann R Coll Surg Engl.* 2018;100:301–7.
110. Kreis ME, Mueller MH, Thasler WH. Hartmann's procedure or primary anastomosis? *Dig Dis.* 2012;30:83–5.
111. Hawkins AT, Albutt K, Wise PE, Alavi K, Sudan R, Kaiser AM i sur. Abdominoperineal resection for rectal cancer in the twenty-first century: indications, techniques, and outcomes. *J Gastrointest Surg.* 2018;22:1477–87.
112. Dixon CF. Anterior resection for malignant lesions of the upper part of the rectum and lower part of the sigmoid. *Ann Surg.* 1948;128:425–42.
113. Knol J, Keller DS. Total mesorectal excision technique—past, present, and future. *Clin Colon Rectal Surg.* 2020;33:134–43.
114. Delibegovic S. Introduction to total mesorectal excision. *Med Arch.* 2017;71:434–8.
115. Ganapathi SK, Subbiah R, Rudramurthy S, Kakkilaya H, Ramakrishnan P, Chinnusamy P. Laparoscopic anterior resection: analysis of technique over 1000 cases. *J Minimal Access Surg.* 2021;17:356–62.
116. Annicchiarico A, Martellucci J, Solari S, Scheiterle M, Bergamini C, Prosperi P. Low anterior resection syndrome: can it be prevented? *Int J Colorectal Dis.* 2021;36:2535–52.
117. Pine J, Stevenson L. Ileostomy and colostomy. *Surg Oxf.* 2014;32:212–7.
118. Wu SW, Ma CC, Yang Y. Role of protective stoma in low anterior resection for rectal cancer: A meta-analysis. *World J Gastroenterol WJG.* 2014;20:18031–7.
119. Stefanita Mogoanta S, Paitici S, Aurelia Mogoanta C. Postoperative follow-up and recovery after abdominal surgery. U: Zaghal A, El Rifai A, urednici. *Abdominal Surgery - A Brief Overview.* Prvo izdanje. London: IntechOpen; 2021. str 126.
120. Tevis SE, Kennedy GD. Postoperative complications: looking forward to a safer future. *Clin Colon Rectal Surg.* 2016;29:246–52.
121. Muñoz M, Gómez-Ramírez S, Martín-Montañez E, Auerbach M. Perioperative anemia management in colorectal cancer patients: a pragmatic approach. *World J Gastroenterol WJG.* 2014;20:1972–85.

122. Kalra SK, Thilagar B, Khambaty M, Manjarrez E. Post-operative anemia after major surgery: a brief review. *Curr Emerg Hosp Med Rep.* 2021;9:89–95.
123. Wu WC, Smith TS, Henderson WG, Eaton CB, Poses RM, Uttley G i sur. Operative blood loss, blood transfusion, and 30-day mortality in older patients after major noncardiac surgery. *Ann Surg.* 2010;252:11.
124. Fakhry SM, Fata P. How low is too low? Cardiac risks with anemia. *Crit Care.* 2004;8:1–4.
125. Gans SL, Atema JJ, van Dieren S, Koerkamp BG, Boermeester MA. Diagnostic value of C-reactive protein to rule out infectious complications after major abdominal surgery: a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis.* 2015;30:861–73.
126. Harten J, Hay A, McMillan DC, McArdle CS, O'Reilly DSJ, Kinsella J. Postoperative serum urea is associated with 30-day mortality in patients undergoing emergency abdominal surgery. *Ann Clin Biochem Int J Lab Med.* 2006;43:295–9.
127. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg.* 2004;240:205–13.
128. Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD i sur. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience: five-year experience. *Ann Surg.* 2009;250:187–96.
129. Pędziwiatr M, Mavrikis J, Witowski J, Adamos A, Major P, Nowakowski M i sur. Current status of enhanced recovery after surgery (ERAS) protocol in gastrointestinal surgery. *Med Oncol Northwood Lond Engl.* 2018;35:95.
130. Ban KA, Berian JR, Ko CY. Does implementation of enhanced recovery after surgery (ERAS) protocols in colorectal surgery improve patient outcomes? *Clin Colon Rectal Surg.* 2019;32:109–13.
131. Ljungqvist O, Scott M, Fearon KC. Enhanced recovery after surgery: a review. *JAMA Surg.* 2017;152:292.
132. Horosz B, Nawrocka K, Malec-Milewska M. Anaesthetic perioperative management according to the ERAS protocol. *Anaesthesiol Intensive Ther.* 2016;48:49–54.

133. Bruns ERJ, Argillander TE, Van Den Heuvel B, Buskens CJ, Van Duijvendijk P, Winkels RM i sur. Oral nutrition as a form of pre-operative enhancement in patients undergoing surgery for colorectal cancer: a systematic review. *Surg Infect*. 2018;19:1–10.
134. Weimann A, Braga M, Carli F, Higashiguchi T, Hübner M, Klek S i sur. ESPEN guideline: clinical nutrition in surgery. *Clin Nutr*. 2017;36:623–50.
135. Sun Z, Kong XJ, Jing X, Deng RJ, Tian ZB. Nutritional Risk Screening 2002 as a predictor of postoperative outcomes in patients undergoing abdominal surgery: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS ONE*. 2015;10:328-57.
136. Martínez-Ortega AJ, Piñar-Gutiérrez A, Serrano-Aguayo P, González-Navarro I, Remón-Ruíz PJ, Pereira-Cunill JL i sur. Perioperative nutritional support: a review of current literature. *Nutrients*. 2022;14:1601.
137. Gillis C, Wischmeyer PE. Pre-operative nutrition and the elective surgical patient: why, how and what? *Anaesthesia*. 2019;74:27–35.
138. Gustafsson UO, Ljungqvist O. Perioperative nutritional management in digestive tract surgery: *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2011;14:504–9.
139. Pogatschnik C, Steiger E. Review of preoperative carbohydrate loading. *Nutr Clin Pract*. 2015;30:660–4.
140. Chen Z, Wu H, Jiang J, Xu K, Gao S, Chen L i sur. Nutritional risk screening score as an independent predictor of nonventilator hospital-acquired pneumonia: a cohort study of 67,280 patients. *BMC Infect Dis*. 2021;21:313.
141. Zelić M, Vranešić Bender D, Ljubas Kelečić D, Župan Ž, Cicvarić T, Maldini B i sur. Hrvatske smjernice za perioperativnu enteralnu prehranu kirurških bolesnika. *Liječnički Vjesnik*. 2014;136:7–8.
142. Lorenzo AD, Andreoli A. Segmental bioelectrical impedance analysis: *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2003;6:551–5.
143. Vasold KL, Parks AC, Phelan DML, Pontifex MB, Pivarnik JM. Reliability and validity of commercially available low-cost bioelectrical impedance analysis. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*. 2019;29:406–10.

144. Di Vincenzo O, Marra M, Di Gregorio A, Pasanisi F, Scalfi L. Bioelectrical impedance analysis (BIA) -derived phase angle in sarcopenia: a systematic review. *Clin Nutr.* 2021;40:3052–61.
145. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Gómez JM i sur. Bioelectrical impedance analysis-part I: review of principles and methods. *Clin Nutr Edinb Scotl.* 2004;23:1226–43.
146. Ward LC. Bioelectrical impedance analysis for body composition assessment: reflections on accuracy, clinical utility, and standardisation. *Eur J Clin Nutr.* 2019;73:194–9.
147. Yu B, Park KB, Park JY, Lee SS, Kwon OK, Chung HY. Bioelectrical impedance analysis for prediction of early complications after gastrectomy in elderly patients with gastric cancer: the phase angle measured using bioelectrical impedance analysis. *J Gastric Cancer.* 2019;19:278.
148. Norman K, Stobäus N, Pirlich M, Bosy-Westphal A. Bioelectrical phase angle and impedance vector analysis – Clinical relevance and applicability of impedance parameters. *Clin Nutr.* 2012;31:854–61.
149. Gonzalez MC, Barbosa-Silva TG, Bielemann RM, Gallagher D, Heymsfield SB. Phase angle and its determinants in healthy subjects: influence of body composition. *Am J Clin Nutr.* 2016;103:712–6.
150. Gupta D, Lammersfeld CA, Burrows JL, Dahlk SL, Vashi PG, Grutsch JF i sur. Bioelectrical impedance phase angle in clinical practice: implications for prognosis in advanced colorectal cancer. *Am J Clin Nutr.* 2004;80:1634–8.
151. Stobäus N, Pirlich M, Valentini L, Schulzke JD, Norman K. Determinants of bioelectrical phase angle in disease. *Br J Nutr.* 2012;107:1217–20.
152. Barbosa-Silva MCG, Barros AJD. Bioelectrical impedance analysis in clinical practice: a new perspective on its use beyond body composition equations. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2005;8:311–7.
153. Suzuki Y, Kushimoto Y, Ishizawa H, Kawai H, Ito A, Matsuda Y i sur. The phase angle as a predictor of postoperative complications in patients undergoing lung cancer surgery. *Surg Today.* 2023;53:332–7.

154. Bujang MA, Sa'at N, Sidik TMITAB, Joo LC. Sample size guidelines for logistic regression from observational studies with large population: emphasis on the accuracy between statistics and parameters based on real life clinical data. *Malays J Med Sci MJMS*. 2018;25:122–30.
155. Church RM. How to look at data: A review of John w. Tukey's exploratory data analysis 1. *J Exp Anal Behav*. 1979;31:433–40.
156. Lundberg M, Dickinson A, Nikander P, Orell H, Mäkitie A. Low-phase angle in body composition measurements correlates with prolonged hospital stay in head and neck cancer patients. *Acta Otolaryngol (Stockh)*. 2019;139:383–7.
157. Zhou S, Yu Z, Shi X, Zhao H, Dai M, Chen W. The relationship between phase angle, nutrition status, and complications in patients with pancreatic head cancer. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19:6426.
158. Uccella S, Mele MC, Quagliozzi L, Rinninella E, Nero C, Cappuccio S i sur. Assessment of preoperative nutritional status using BIA-derived phase angle (PhA) in patients with advanced ovarian cancer: Correlation with the extent of cytoreduction and complications. *Gynecol Oncol*. 2018;149:263–9.
159. Adamina M, Steffen T, Tarantino I, Beutner U, Schmied BM, Warschkow R. Meta-analysis of the predictive value of C-reactive protein for infectious complications in abdominal surgery. *Br J Surg*. 2015;102:590–8.
160. Straatman J, Harmsen A, Cuesta MA, Berkhof J, Jansma EP, Van Der Peet DL. Predictive value of C-reactive protein for major complications after major abdominal surgery: a systematic review and pooled-analysis. *PLOS ONE*. 2015;10.
161. Seo SHB, Bissett I, O'Grady G. Variable gut function recovery after right vs. left colectomy may be due to rectosigmoid hyperactivity. *Front Physiol*. 2021;12:635167.
162. Schack A, Ekeloef S, Ostrowski SR, Gögenur I, Burcharth J. Blood transfusion in major emergency abdominal surgery. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2022;48:121–31.
163. Desai N, Schofield N, Richards T. Perioperative patient blood management to improve outcomes: anesth analg. *Anesth Analg*. 2018;127:1211–20.

## **8. SAŽETAK**



**Cilj istraživanja:** Glavni cilj ovog retrospektivnog presječnog istraživanja je pokazati povezanost nutritivnog statusa na ishode operacijskog liječenja. Nutritivni status je prikazan kroz parametre dobivene pri biometrijskom vaganju, prvenstveno fazni kut bioelektričke impedancije (PhA, engl. phase angle). Ishodi operacijskog liječenja su prikazani kao subklinički – laboratorijski upalni ili klinički – kao gradacija kirurških komplikacija.

**Ispitanici i postupci:** Uzorak čine bolesnici Klinike za kirurgiju Kliničkog bolničkog centra Split kod kojih je u razdoblju od 1. ožujka 2021. do 31. listopada 2022. učinjena resekcija debelog crijeva zbog kolorektalnog karcinoma. Od ukupno 498 analiziranih bolesnika u studiju je uključeno njih 278 kod kojih je napravljena anastomoza bez zaštitne stome i imali su potpunu dokumentaciju. Izvori podataka su pisani patohistološki nalazi, digitalne povijesti bolesti i baza podataka biometrijske vage.

**Rezultati:** Granična vrijednost PhA od  $5,41^\circ$ , AUC (engl. *area under curve*) = 0,661 (95%CI (engl. *confidence interval*): 0,59 – 0,73),  $P = 0,005$ , dala je najbolju senzitivnost i specifičnost u predviđanju razvoja kirurških komplikacija Clavien-Dindo stupnja III naviše. Bolesnici s PhA manjim od  $5,41^\circ$  imali su veći rizik od razvoja takvih komplikacija s OR (engl. *overall risk*) = 9,16 (95%CI: 3,23 – 25,93). Medijan poslijeoperacijskog boravka ovih bolesnika bio je 7 (IQR (engl. *interquartile range*) 6 – 9) dana naspram 6 (IQR 5 – 7) dana kod onih s većim PhA. Razlika od jednog dana je bila statistički značajna,  $P = 0,005$ . Slično ovom, granična vrijednost PhA od  $4,70^\circ$  bila je povezana s razvojem komplikacija stupnja II naviše, AUC = 0,629,  $P = 0,009$ ; OR = 2,48 (95%CI: 1,37 – 4,53). U predikciji komplikacija C-reaktivni protein (CRP) se pokazao najosjetljivijim na treći poslijeoperacijski dan (POD3), uz graničnu vrijednost 171 mg/L, AUC = 0,679,  $P = 0,003$ . U skupini u kojoj je CRP na POD3 bio viši od 171 mg/L bilo je 26,5% bolesnika s komplikacijama stupnja III naviše naspram 8,7% bolesnika s CRP manjim od 171mg/L,  $P = 0,011$ . CRP viši od 171 mg/L značio je OR = 3,79 (95%CI: 1,53 – 9,39) za razvoj komplikacija III stupnja. Nismo pronašli korelaciju između vrijednosti CRP-a i PhA.

**Zaključak:** Identifikacija korelacije između sniženog PhA i povećane učestalosti poslijeoperacijskih komplikacija ukazuje na potencijal PhA kao korisnog alata za predviđanje komplikacija i ishoda liječenja kod kirurških bolesnika. Isto tako PhA bi mogao poslužiti za stratifikaciju rizika i ranu identifikaciju bolesnika koji bi tijekom liječenja mogli zahtijevati dodatan monitoring ili intervencije kako bi se broj komplikacija sveo na najmanju moguću razinu.

## **9. SUMMARY**

**Diploma thesis title:** The influence of the phase angle of bioelectric impedance on subclinical complications in patients operated for colorectal carcinoma

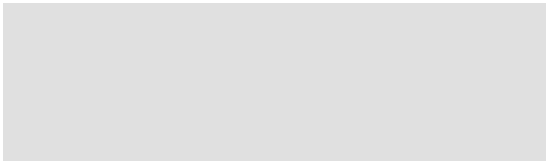
**Objectives:** The main aim of this retrospective, cross-sectional study is to show the relationship between the patient's nutritional status and the outcomes of surgical treatment. The nutritional status is shown through parameters obtained during biometric weighing, primarily the phase angle of the bioelectrical impedance (PhA). The results of operative treatment are presented as subclinical - inflammatory laboratory parameters or as clinical - a gradation of surgical complications by Clavien-Dindo classification.

**Subjects and procedures:** From March 1, 2021, to October 31, 2022, 498 patients had large bowel resections for colon cancer in the Surgery Clinic of the University Hospital of Split. 278 were included in the study. The sources of data were written pathohistological findings, digital medical histories, and a database of the biometric scale.

**Results:** PhA cut-off value of  $5.41^\circ$ , AUC (area under curve) = 0.661 (95%CI: 0.59 – 0.73),  $P = 0.005$ , provided the best sensitivity and specificity in predicting the development of grade III surgical complications. Patients with PhA less than  $5.41^\circ$  had a higher risk of developing such complications with OR (overall risk) = 9.16 (95%CI (confidence interval): 3.23 – 25.93). The median postoperative stay of these patients was 7 (IQR (interquartile range) 6 – 9) days vs. 6 (IQR 5 – 7) days in those with higher PhA. The difference of one day was statistically significant,  $P = 0.005$ . Similarly, a PhA cutoff of  $4.70^\circ$  was associated with the development of grade II complications, AUC = 0.629,  $P = 0.009$ ; OR = 2.48 (95%CI: 1.37 – 4.53). CRP proved to be a predictor of complications, being most sensitive on POD3 (third postoperative day), with a cut-off value of 171 mg/L, AUC = 0.679,  $P = 0.003$ . In the group in which the CRP on POD3 was higher than 171 mg/L, there were 26.5% of patients with grade III complications and 8.7% of patients with complications when CRP was lower than 171 mg/L,  $P = 0.011$ .

**Conclusion:** The identification of a correlation between decreased PhA and increased frequency of postoperative complications indicates the potential of PhA as a useful tool for predicting complications and treatment outcomes in surgical patients. Likewise, PhA could be used for risk stratification and early identification of patients who may require additional monitoring or interventions during treatment to reduce the number of complications to the lowest possible level.

## **10. ŽIVOTOPIS**

**OSOBNI PODATCI:****OBRAZOVANJE:**

2016. – 2023. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu

**ZNANJA I VJEŠTINE:**

Vozačka dozvola B kategorije

Aktivno korištenje engleskog i njemačkog jezika

Informatička i informacijska pismenost

**OSTALO**

Demonstrator na Katedri za kliničke vještine Medicinskog fakulteta u Splitu



**Prilog 1. Rješenje Etičkog povjerenstva KBC-a Split.**

