



УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
Факултет медицинских наука

Александар З. Ђермановић

**Значај екстралеваторне
абдоминоперинеалне ексцизије (ЕЛАПЕ)
у хируршком лечењу пацијената са
карциномом ректума**

докторска дисертација

Крагујевац, 2024.



UNIVERZITET U KRAGUJEVCU
Fakultet medicinskih nauka

Aleksandar Z. Đermanović

**Značaj ekstralevatorne
abdominoperinealne ekscizije (ELAPE) u
hirurškom lečenju pacijenata
sa karcinomom rektuma**

doktorska disertacija

Kragujevac, 2024.



UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC
Faculty of Medical Sciences

Aleksandar Z. Đermanović

**Significance of extralevator
abdominoperineal excision (ELAPE) in the
surgical treatment of patients with rectal
carcinoma**

Doctoral Dissertation

Kragujevac, 2024

Аутор	
Име и презиме: Александар Ђермановић	
Датум и место рођења: 24.03.1988. у Лозници	
Садашње запослење: Клиника за хирушку онкологију, Институт за онкологију Војводине	
Докторска дисертација	
Наслов: Значај екстралеваторне абдоминоперинеалне ексцизије (ЕЛАПЕ) у хируршком лечењу пацијената са карциномом ректума	
Број страница: 95	
Број слика: Табела 25, слика 23, графикана 12	
Број библиографских података: 230	
Установа и место где је рад израђен: Институт за онкологију Војводине	
Научна област (УДК): Медицина, Хирургија	
Ментор: 1. проф др Зоран Радовановић, редовни професор, Медицински факултет Универзитета у Новом Саду 2. проф др Александар Цветковић, ванредни професор, Медицински факултет Универзитета у Крагујевцу	
Број и датум одлуке Већа универзитета о прихватању теме докторске дисертације: IV-03-667/4 од 25.09.2024.	

Autor	
Ime i prezime: Aleksandar Đermanović	
Datum i mesto rođenja: 24.03.2024. u Loznici	
Sadašnje zaposlenje: Institut za onkologiju Vojvodine	
Doktorska disertacija	
Naslov: Značaj ekstrelevatorne abdominoperinealne ekscizije (ELAPE) u hirurškom lečenju pacijenata sa karcinomom rektuma	
Broj stranica: 95	
Broj slika: Tabela 25, slika 23, grafikona 12	
Broj bibliografskih podataka: 230	
Ustanova i mesto gde je rad izrađen: Institut za onkologiju Vojvodine, Sremska Kamenica	
Naučna oblast (UDK): Medicina, Hirurgija	
Mentor:	
1. prof dr Zoran Radovanović, redovni profesor, Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu 1. prof dr Aleksandar Cvetković, vanredni profesor, Medicinski fakultet Univerziteta u Kragujevcu	
Broj i datum odluke Veća univerziteta o prihvatanju teme doktorske disertacije: IV-03-667/4 од 25.09.2024.	

Author	
Name and surname:	Aleksandar Đermanović
Date and place of birth:	24.03.2024. Loznica, Serbia
Current employment:	Oncology Institute of Vojvodina
Doctoral Dissertation	
Title:	Significance of extralevator abdominoperineal excision (ELAPE) in the surgical treatment of patients with rectal cancer
No. of pages:	95
No. of images:	Table 25, Figure 23, Chart 12
No. of bibliographic data:	230
Institution and place of work:	Oncology Institute of Vojvodina
Scientific area (UDK):	Medicine, Surgery
Mentor:	
	1. Prof. MD Zoran Radovanović, full professor, Faculty of Medicine, University of Novi Sad
	1. Prof. MD. Aleksandar Cvetković, associate professor, Faculty of Medicine, University of Kragujevac
Decision number and date of acceptance of the doctoral dissertation topic:	IV-03-667/4 from 25.09.2024.

Реч аутора

Екстралеваторна абдоминоперинеална ексцизија (ЕЛАПЕ) је хируршка техника која се у Србији и региону рутински једино ради у Институту за онкологију Војводине. Ову иновативну технику у Србију је имплементирао проф др Зоран Радовановић. Велику захвалност дугујем професору Зорану Радовановићу, мом ментору и великом узору, који ме је научио онколошкој хирургији и овој хируршкој техници. Професоре хвала Вам на стрпљењу и вољи за сваку операцију, научни рад, савет и сугестију који су ми помогли у изради ове докторске дисертације и мојој афирмацији у колоректалној хирургији.

Велику захвалност дугујем професору Александру Цветковићу на безусловној помоћи током свих година докторских студија.

Хвала комплетном особљу Клинике за хируршку онкологију колегама хирурзима, анестезиолозима, патолозима, интернистима, радиолозима и радијационим онколозима, као и медицинским сестрама, који су својим радом индиректно помогли израду тезе.

Највећу захвалност дугујем својој породици, сину Здравку и супрузи Марији, који ми дају мотивацију и подршку да сваки свој циљ и остварим, те мајци Весни, стрицу Зорану, сестрама Милицы и Славици који су увек веровали у мене.

Сваки свој остварени циљ посвећујем оцу Здравку.

Сажетак

Увод: Екстралеваторна абдоминоперинеална ексцизија (ЕЛАПЕ) је хируршка техника која је индикована код оперативног лечења ниског карцинома ректума када очување сфинктера није могуће. У поређењу са конвенционалном абдоминоперинеалном ексцизијом (АПЕ) основне предности ЕЛАПЕ процедуре су мањи ризик од интраоперативне перфорације црева и позитивне циркумферентне маргине, одстрањење комплетне мускулатуре леватора ани и последично ниске стопе локалних рецидива што доводи до бољег онколошког исхода.

Материјал и методе: Истраживање је дизајнирано као клиничка опсервациона, проспективно-ретроспективна кохортна студија. У истраживање су укључени пунолетни пацијенти оболели од ниског карцинома ректума оперисани у Институту за онкологију Војводине. Пацијенти су подељени у две групе: пацијенти оперисани екстралеваторном абдоминоперинеалном ексцизијом и пацијенти оперисани конвенционалном абдоминоперинеалном ексцизијом. У истраживање је укључено по 75 пацијената у свакој групи оперисаних у периоду од 2011. до 2020. године према критеријума за укључивање и искључивање из студије. Период постоперативног праћења износио је најмање 2 а највише 9 година.

Резултати: Екстралеваторна абдоминоперинеална ексцизија ректума има статистички значајно мање позитивних циркумферентних ресекционих маргина ($p=0,016$), интраоперативних перфорација препарата ($p<0,001$) и стопу локалних рецидива ($p=0,023$) у односу на конвенционалну абдоминоперинеалну ексцизију. Статистичка значајност није уочена у укупном онколошком преживљавању и преживљавању без релапса болести.

Закључак: Екстралеваторна абдоминоперинеална ексцизија је метода избора у хируршком лечењу пацијената са локално унапредовалим карциномом ректума.

Кључне речи: карцином ректума, екстралеваторна абдоминоперинеална ексцизија, абдоминоперинеална ексцизија, онколошко преживљавање

Summary

Introduction: Extralevator abdominoperineal excision (ELAPE) is a surgical technique indicated for the operative treatment of low rectal cancer when preservation of the sphincter is not possible. Compared to conventional abdominoperineal excision (APE), the main advantages of the ELAPE procedure are a lower risk of intraoperative bowel perforation and positive circumferential margin, removal of the entire levator ani musculature and, consequently, a low rate of local recurrence, which leads to a better oncological outcome.

Material and methods: The research was designed as a clinical observational, prospective-retrospective cohort study. Adult patients suffering from low rectal cancer, operated on at the Institute of Oncology of Vojvodina, were included in the research. Patients were divided into two groups: patients operated on by extralevator abdominoperineal excision and patients operated on by conventional abdominoperineal excision. The study included 75 patients in each group operated on between 2011 and 2020 according to the criteria for inclusion and exclusion from the study. The postoperative follow-up period ranges from 2 to 9 years.

Results: Extralevator abdominoperineal excision of the rectum has statistically significantly less positive circumferential resection margins ($p=0,016$), intraoperative bowel perforations ($p<0,001$) and the rate of local recurrences ($p=0,023$) compared to conventional abdominoperineal excision. Statistical significance was not observed in overall oncological survival and survival without disease relapse.

Conclusion: Extralevator abdominoperineal excision is the method of choice in the surgical treatment of patients with locally advanced rectal cancer.

Key words: rectal cancer, extralevator abdominoperineal excision, abdominoperineal excision, oncological survival

Садржај

1. Увод.....	1
1.1 Епидемиологија карцинома ректума	1
1.2 Етиологија карцинома ректума.....	4
1.2.1 Спорадична форма карцинома ректума	4
1.2.2 Фамилијарна форма карцинома ректума	5
1.2.3 Хередитарна форма карцинома ректума.....	6
1.2.3.1 Фамилијарна аденоматозна полипоза – ФАП.....	6
1.2.3.2 Појц–Јегерсов (Peutz-Jeghers) синдром.....	6
1.2.3.3 Наследни неполипозни колоректални карцином – ХНПКК (HNPCC - Hereditary nonpolyposis colorectal cancer).....	6
1.3. Хируршка анатомија ректума и аналног канала	9
1.3.1 Хируршка анатомија ректума и аналног канала.....	9
1.3.2 Васкуларизација ректума и аналног канала.....	11
1.3.3 Лимфна дренажа ректума и аналног канала	12
1.3.4 Инервација ректума и аналног канала	12
1.3.5 Латерални лигамент ректума	13
1.3.6 Фасцијални омотачи ректума.....	13
1.4 Дијагностика карцинома ректума.....	14
1.4.1 Клиничка слика	14
1.4.2 Лабораторијска и биохемијска дијагностика.....	14
1.4.3 Тестови столице.....	14
1.4.4 Ендоскопска дијагностика.....	14
1.4.5 Радиографија.....	15
1.4.7 Компјутеризована томографија.....	15
1.4.8 Мултидетекторска компјутеризована томографија.....	15
1.4.9 Виртуелна компјутеризована томографска колонографија	15
1.4.10 Магнетна резонанца	16
1.4.11 Ендоректални ултразвук.....	16
1.4.12 Позитронска емисиона томографија.....	16
1.5 Превенција карцинома ректума	18
1.5.1 Примарна превенција карцинома ректума.....	18

1.5.2 Секундарна превенција карцинома ректума.....	18
1.6. Стејдинг и прогностички фактори карцинома ректума	18
1.6.1 Макроскопска и микроскопска подела карцинома ректума	18
1.6.2 ТНМ класификација	19
1.6.3 Стадијум болести.....	21
1.6.4 Прогностички фактори.....	22
1.6.4.1 Резидуални статус.....	22
1.6.4.2 Градус тумора	22
1.6.4.3 Лимфоваскуларна инвазија.....	22
1.6.4.4 Перинеурална инвазија.....	23
1.6.4.5 Туморско пупљење	23
1.6.4.6 Микросателитски статус.....	24
1.6.4.7 Соматске мутације	24
1.7. Лечење карцинома ректума	25
1.7.1 Неоадјувантно лечење карцинома ректума	26
1.7.2 Тотална неоадјувантна терапија (TNT)	26
1.7.3 „Watch-and-wait” протокол.....	26
1.7.4 Хируршко лечење карцинома ректума	27
1.7.5 Ампутационе операције	27
1.7.6 Адјувантно лечење карцинома ректума.....	29
1.7.7 Праћење пацијената након адјувантног лечења карцинома ректума.....	30
2. Циљеви истраживања и радна хипотеза.....	31
2.1 Циљеви рада	31
2.2 Радна хипотеза	31
3. Материјал и методологија	32
3.1 Врста студије.....	32
3.2 Популација која се истражује	32
3.3 ЕЛАПЕ хирушка техника.....	32
3.4 Критеријуми за укључивање у студију.....	38
3.5 Критеријуми за искључивање из студије	39
3.6 Формирање базе података.....	39
3.7 Статистичка обрада података	41
4. Резултати.....	42
4.1 Дистрибуција пацијената према полу и старости	42

4.2 Дистрибуција пацијената према АСА скору	44
4.3 Учесталости и врста коморбидитета	45
4.4 Дистрибуција пацијената према преоперативном Т стадијуму	46
4.5 Дистрибуција пацијената према преоперативном Н стадијуму	47
4.6 Учесталост примене неoadјувантне зрачне терапије	48
4.7 Учесталост туморске локалне инфилтрације суседних органа	49
4.8 Учесталост ранијих операција	50
4.9 Дистрибуција пацијената оперисаних ЕЛАПЕ оперативном техником у односу на ресекцију или презервацију врха кокцигелане кости	51
4.10 Просечна дужина трајања операције у минутима	52
4.11 Дистрибуција пацијената оперисаних ЕЛАПЕ оперативном техником у односу на реконструкцију пода мале карлице	53
4.12 Учесталост раних компликација	54
4.13 Просечна дужина трајања хоспитализације у данима	55
4.14 Дистрибуција пацијената према патохистолошком Т стадијуму	56
4.15 Дистрибуција пацијената према патохистолошком Н стадијуму	57
4.16 Просечан укупан број одстрањених лимфних нодуса	58
4.17 Просечан број метастатски измењених лимфних нодуса	59
4.18 Учесталост степена диферентованости (градуса) тумора	60
4.19 Учесталост интраоперативне перфорације препарата	61
4.20 Учесталост позитивне циркуферентне ресекционе маргине	62
4.21 Дистрибуција пацијената према постоперативном ТНМ стадијуму болести	63
4.23 Учесталост локалних рецидива	65
4.24 Учесталост релапса болести у виду метастаза	66
4.25 Морталитет	67
4.26 Просек укупног преживљавања у месецима	68
4.27 Просек преживљавања без релапса болести	69
4.28 Поређење времена укупног преживљавања	70
4.29 Поређење времена преживљавања без релапса болести	71
4.30 Мултиваријантна Кокс регресиона анализа фактора ризика за краће укупно преживљавање пацијената након операције карцинома ректума	72
4.31 Мултиваријантна Кокс регресиона анализа фактора ризика за краће преживљавање без релапса болести пацијената након операције карцинома ректума	73
5. Дискусија	74
5.1 Карактеристике пацијената, преоперативни стејџинг и примена неoadјувантне терапије	74

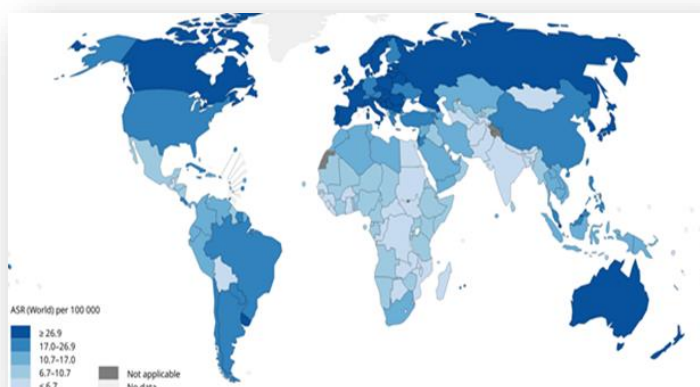
5.1.1 Пол, старост и АСА статус пацијената	74
5.1.2 Преоперативни стејџинг и примена неoadјуванте терапије	75
5.2 Оперативна техника, хоспитализација и компликације	76
5.3 Реконструкција пода мале карлице	77
5.4 Патолошки стејџинг и прогностички фактори	78
5.5 Локални рецидив	80
5.6 Преживљавање	81
6. Закључак	83
7. Литература	84

1. Увод

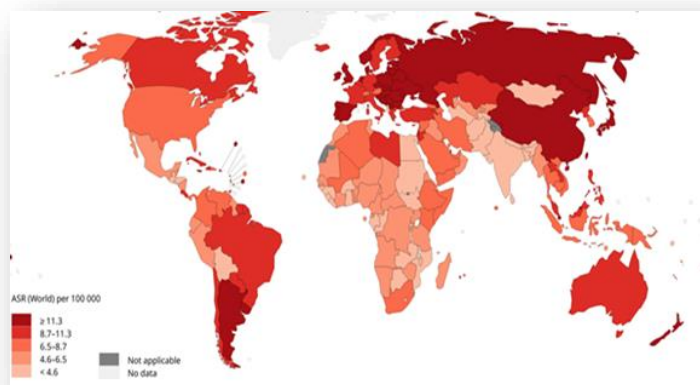
1.1 Епидемиологија карцинома ректума

Малигне болести су на другом месту у свету по оболевању и умирању, одмах иза кардиоваскуларних болести. Представљају велики социо-економски проблем у свету, како због велике смртности, квалитета живота оболелих и чланова њихових породица тако и због огромних трошкова за лечење ових болесника (1, 2).

Према подацима Интернационалне агенције за истраживање рака (*IARC–International Agency for Research on Cancer*) из 2020. године број новооболелих од свих малигних болести у свету износи 18,1 милиона (слика 1). Број умрлих од свих малигних тумора у свету износи 9,9 милиона (слика 2). У 2020. години број новооболелих од колоректалног карцинома у свету износио је 1,93 милиона (мушкарци 1,06 милиона, жене 0,87 милиона). Број умрлих од колоректалног карцинома износио је 0,94 милиона (мушкарци 0,53 милиона, жене 0,42 милиона) (3, 4).



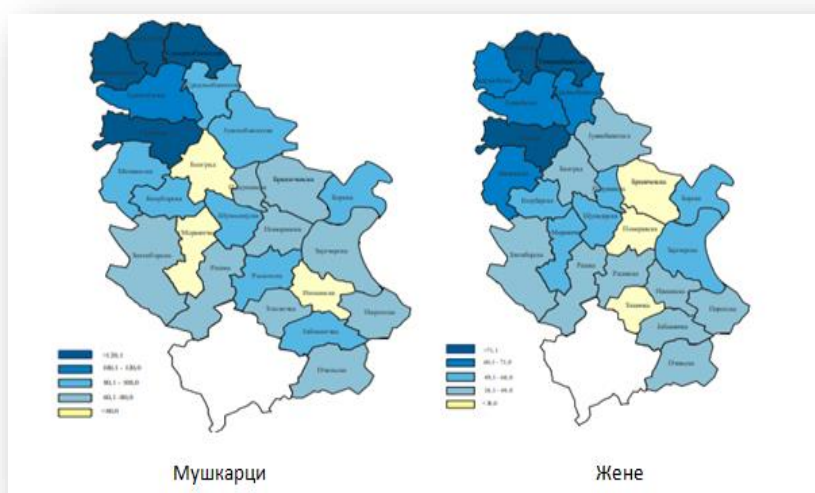
Слика 1. Заступљеност малигних тумора у свету



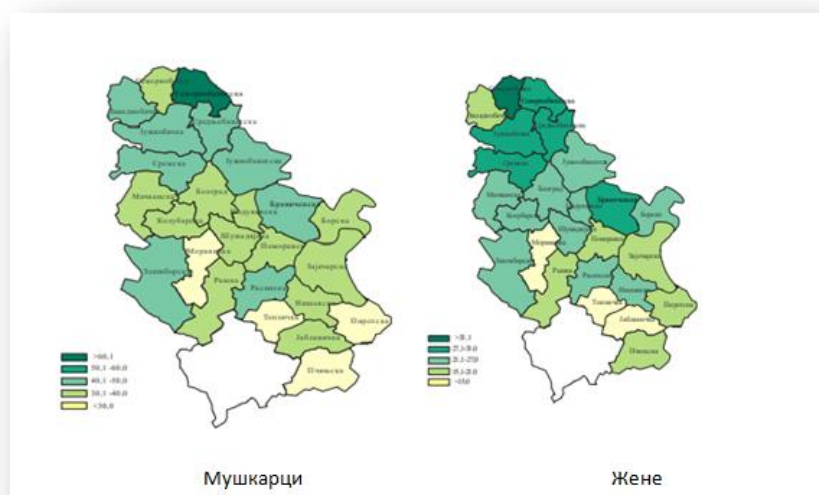
Слика 2. Морталитет малигних тумора у свету

Према подацима SEER-а (*National Cancer Institute – Surveillance, epidemiology and End Results Program*) за 2019. годину укупан број новооболелих само у Америци се процењује на 145.600 (8,3% оболелих од свих карцинома). Број процењених смртних случајева за 2019. годину износи 51.020, односно 8,4% од свих смрти узрокованих карциномима (5).

У Европи, Србија спада у групу високоризичних 25 земаља које имају највећу стопу оболелих од колоректалног карцинома за оба пола. На првом месту, међу овим земљама, налази се Мађарска са 51,2 на 100.000 становника, док се Србија налази на тринаестом месту са 36,7 оболелих на 100.00 становника. Уколико селекујемо оболеле према полу, Србија се налази на осмом месту према броју оболелих мушкараца (49 на 100.000) док се у случају женске популације Србија не убраја у првих 20 земаља. Према подацима из Регистра за рак Института за јавно здравље Србије „Др Милан Јовановић Батут“ у 2020. години у Републици Србији је 5050 новооболелих од колоректалног карцинома (3025 мушкараца и 2025 жена). Док је број умрлих за 2020. годину износио 2430 (1480 мушкараца и 950 жена) (слика 3,4) (6, 7).



Слика 3. Стопе инциденције од рака дебелог црева и ректума, Република Србија, 2020. година



Слика 4. Стопе морталитета рака дебелог црева и ректума, Република Србија, 2020. година

Стопа карцинома, укључујући и колоректални карцином, је већа у развијеним земљама, односно земљама индустријског типа. Упркос исказаним подацима карцином колоректума има највећи проценат излечења од свих карцинома гастроинтестиналног тракта. Просечна старост оболелих је између шесте и седме деценије живота. Код мушкарца се јавља најчешће између 65. и 70. године живота, док је код жена чешћи након 75. Године (3, 8-10).

1.2 Етиологија карцинома ректума

Карцином дебелог црева се класификује у спорадичну, фамилијарну и хередитарну форму (11, 12).

1.2.1 Спорадична форма карцинома ректума

Спорадична форма карцинома ректума је најчешћа и обухвата око 70% свих карцинома ректума која се јавља код пацијената који у породици немају чланове оболеле од овог малигнитета (13).

Фактори ризика за настанак карцинома ректума:

- Прекомерна употреба црвеног меса

Месо представља храну са доста нутритивних важних састојака у исхрани човека, али у прекомерној употреби може представљати извор канцерогених материја. Механизам настанка карциногеног потецјала црвеног меса се објашњава присуством гвожђа у хемијском облику који након ресорпције доводи до стварања Н-нитрозо једињења, пероксида, алдехида, кетона, угљен водоника и ослобођања реактивних кисеоничних врста који имају мутагено и цитотоксично својство. Током топлотне обраде долази до настајања хетероцикличних ароматичних амина за које је потврђено да имају карциногени ефекат. Третирање меса током индустријске обраде пестицидима, конзервансима, антибиотицима, хормонима, присуство тешких метала у прекомерним количинама утичу на механизам карциногенезе дигестивног тракта (14, 15).

- Физичка неактивност и гојазност

Редовна физичка активност снижава ниво инсулина и ИГФ-1 хормоне укључене у карциногенезу, побољшава имунолошки надзор, убрзава моторичност црева чиме смањује прекомерно задржавање цревног садржаја, делује антиоксидативно и спречава развој гојазности.

Прекомерно присуство адипозног ткива у организму повећава инфламаторне процесе, утиче на концентрацију инсулина, полних хормона и цитокина чиме се објашњава потенцијално деловање на настанак карцинома ректума. Досадашња истраживања су утврдила да је гојазност независни фактор за настанак колоректалног карцинома (16-19).

- Алкохол и пушење

Међународна агенција за истраживање рака званично је прогласила пушење фактором ризика за настанак колоректалног карцинома. Пушење 40 цигарета дневно повећава ризик од колоректалног карцинома за 40%. Унос алкохола има синергистичко дејство што свакако не умањује самосталан утицај алкохола као фактора ризика. Сматра се да особе које конзумирају више од 30 г алкохолног пића дневно имају умерено повећан

ризик од настанка колоректалног карцинома. Алкохол и његови метаболити пре свега ацеталдехид могу изазвати хипометилацију молекула ДНК као рани корак у карициногенези преко антифолатних ефеката. Штетан утицај алкохола се остварује и преко продукције простагландина, пероксидације масти и стварања слободних радикала, а у присуству алкохола олакшана је пенетрација осталих карциногена у ћелије мукозе (20-25).

- Стрес

Савремена истраживања су показала да стрес и сви ефекти стреса на психомоторни статус имају кумулативни ефекат на ризик од карцинома ректума. Механизам се огледа на поремећај хипоталамо-хипофизно-адреналне основе која за последицу има неуроендокрину дисфункцију, активирање цитотоксичних имунолошких механизма и генских мутација (26).

- Животна доб

Око 91% оболелих и 94% умрлих од колоректалног карцинома старији су од 50 година. Ризик оболевања је 14 пута већи за особе старије од 50 година, а најчесталији је између шесте и седме деценије (27).

- Инфламаторне болести црева (ИБД)

Инфламаторне болести црева подразумевају (ИБД): улцерозни колитис, Крону болест и неспецифичне форме. ИБД се налазе на трећем месту као ризични фактор за настанак колоректалног карцинома, одмах иза фамилијарне аденоматозне полипозе. Оболели од улцерозног колитиса имају већи ризик за настанак колоректалног карцинома и већи број синхроних карцинома у односу на општу популацију. Сматра се да је хронична упала узрочник карциногенезе. Инциденција ИБД је већа код младих људи те се и колоректални карцином у овој групи болесника најчешће јавља између 40 и 50-те године живота. Најчешћа локализација карцинома код оболелих од улцерозног колитиса су ректум и сигма, а код оболелих од Крнове болести подједнако у свим деловима дебелог црева. Ризик за настанак карцинома у овој групи болесника је већи уколико се дијагноза постави у млађим годинама живота. Колоноскопија са мултиплим биопсијама 1-2 пута годишње се сматра кључним фактором у раној детекцији карцинома код ових болесника (28, 29).

1.2.2 Фамилијарна форма карцинома ректума

Фамилијарни колоректални карцином се јавља у породицама, али за разлику од хередитираних типова овде нема откривене генетске предиспозиције. Број случајева у једној фамилији је сувише велики да би се говорило о спорадичном колоректалном карциному. У ову групу спада 20-25% случајева. Скрининг ових пацијената се базира на породичној анамнези уз одсуство генетских мутација (30, 31).

1.2.3 Херeditарна форма карцинома ректума

Херeditарна форма је одговорна за око 5-10% свих малгних тумора дебелог црева. Ради се о герминативном, односно наследном типу мутације. Наследну форму колоректалног карцинома делимо у две велике групе, а то су група синдрома полипозе и група неполипозних синдрома.

У групу синдрома полипозе спадају фамилијарна аденоматозна полипоза (ФАП) и Појц–Јегерсов (*Peutz-Jeghers*) синдром или хамартоматозни полипозни синдром. У групу неполипозних синдрома спадају наследни неполипозни колоректални карцином (ХНПКК) који се дефинише и као Линчов синдром и фамилијарна форма Х колоректалног карцинома (32-35).

1.2.3.1 Фамилијарна аденоматозна полипоза – ФАП

ФАП је аутозомно–доминантни поремећај АПЦ гена. Болест се манифестује појавом 100–5.000 аденома на колону. Пенетрантност ФАП синдрома достиже 100%. Одговорни су за 1-2% свих колоректалних карцинома. Са 18 година половина носилаца мутираног ФАП има мултипле полипе на дебелом цреву, док ће са 40 година готово сви носиоци измењеног гена развити карцином. У превенцији овог синдрома препоручује се испитивање хетерозиготног статуса гена и колоноскопија сваке године почевши између 10. и 12. године живота. Најсигурнија метода превенције је тотална колектомија (36-40).

1.2.3.2 Појц–Јегерсов (*Peutz-Jeghers*) синдром

Појц–Јегерсов синдром представља полипозу гастроинтестиналног тракта са меланинском хиперпигментацијом усана, слузнице усне дупље и коже. Полипи су хамартоми. Полипи се могу јавити од једњака до ануса, а увек су присутни у танком цреву. Ради се о герминативној мутацији серин-треонин киназе 11, тумор супресорског гена који је лоциран на хромозому 19. Кумулативни ризик развоја карцинома износи 93%, док појединачни кумулативни ризик за развој колоректалног карцинома износи 39% у периоду живота од 15 до 64 година. Дијагноза се у трећини случајева поставља пре 15. године живота. Пигментација слузнице може бити присутна приликом рођења (35, 41-43).

1.2.3.3 Наследни неполипозни колоректални карцином – ХНПКК (*HNPCC - Hereditary nonpolyposis colorectal cancer*)

Настаје због мутације гена одговорног за репарацију грешака (*mismatch repair – MMR*). Одговоран је за настанак око 3% колоректалних карцинома. Пенетрантност овог синдрома износи око 80%. Средња доб оболелих носилаца ММР гена износи 44 године. Од свих оболелих 90% ће развити колоректални карцином (КРК) до шездесете године живота. Ови карциноми не настају на терену полипозе (44-48).

Дијагноза ХНПКК поставља се на основу Бетезда (основни и ревидирани) и Амстердам критеријума (Амстердам I и II критеријуми) (49-51).

Према ревидираним Бетезда критеријумима потребно је тестирање на присуство мутација ММР гена у случају:

- КРК код особа млађих од 50 година;
- Присутва синхроних/метахроних КРК или осталих ХНПКК повезаних тумора без обзира на старост;
- КРК са значајно присутном микросателитском нестабилношћу код пацијената млађих од 60 година;
- Дијагностиковани карцином дебелог црева код једног или више рођака прве линије сродства са ХНПКК повезаним карциномима, а под условом да је дијагноза код бар једног болесника постављена пре педесете године живота;
- КРК код два или више рођака прве или друге линије сродства са ХНПКК повезаним карциномом, без обзира на године живота.

Амстердам I критеријуми:

- Најмање три рођака са хистолошки верификованим колоректалним карциномом. Један мора бити рођак првог степена осталој двојци
- Најмање две узастопне генерацију су захваћене.
- Код најмање једног од рођака дијагноза мора бити постављена пре 50. године живота

Амстердам II критеријуми: Слично као Амстердам I критеријуми, али у обзир долази било која комбинација повезаних ХНПКК (52-56).

Прогресија од настанка аденома до развоја карцинома је код ХНПКК убрзана и износи свега неколико година, док у осталим случајевима тај период обично износи између 5 и 10 година. Позитивно присуство једног од прва три Бетезда критеријума повлачи са собом неопходно генетско тестирање. Са скринингом се почиње између 20. и 25. године живота једном или два пута годишње. Почетак скрининга се помера наниже за 10 година у односу на најмлађег оболелог сродника. Процењује се да 28–75% ових болесника може развити карцином колона најчешће у проксималним деловима колона у млађем животном добу (57-60).

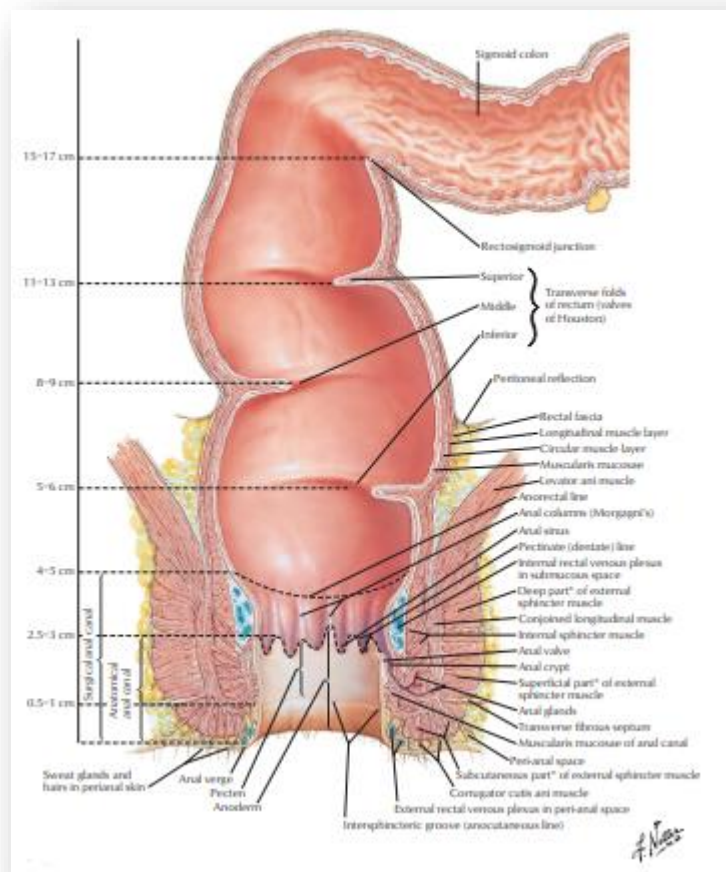
Посебан ентитет ХНПКК су Линчов 1, Линчов 2 синдром и фамилијарна форма Х колоректалног карцинома. Линчов 1 синдром означава предиспозицију за развој колоректалног карцинома. Линчов 2 синдром означава предиспозицију за развој колоректалног карцинома и карцинома других локализација: ендометријум, оваријум, желудац, уринарни тракт, билијарни тракт, панкреас, танко црево, мозак и кожа. Пацијенти са овим синдромом имају предиспозицију за развој више карцинома током живота (метахрони карциноми) и развој више неоплазми истовремено (синхрони карциноми). Фамилијарну форму Х колоректалног карцинома имају појединци који испуњавају Амстердам критеријуме, али нема доказа о генетској основи Линчовог синдрома. Поставити дијагнозу Линчовог синдрома значи утврдити мутацију неког од ММР гена. Као последица мутације гена (ММР) који учествују у механизма репарације ДНК након репликација, настаје микросателитска нестабилност. Микросателитска нестабилност је скрининг тест, односно то је молекуларна ознака

ХНПКК. Микросателитно-нестабилни КРК може бити и спорадични КРК, али сви пацијенти са ХНПКК имају ову молекуларну карактеристику (61-65).

1.3. Хируршка анатомија ректума и аналног канала

1.3.1 Хируршка анатомија ректума и аналног канала

Ректум је завршни део дебелог црева дужине од 12-15 цм који анатомски почиње на ректосигмоидалном прелазу у висини трећег сакралног пршљена. По хируршкој подели ректум почиње у висини промоторијума и спушта с надоле до ануса. У фронталној равни гради три кривине од којих су горња и доња конвексне у десно, а средња улево и једну кривину у сагиталној равни. Пелвична дијафрагма или под мале карлице граде влакна мишића леватора ани и тртичног мишића. Она дели ректум на два дела горњи ампулу ректума и доњи анални канал. На споју ова два дела се налази аноректални спој од кога се пружа аноректални лигамент до врха тртичне који савија ректум уназад и преставља кривину у сагиталној равни звану флексура ано-ректалис. У лумену ампуле ректума кривинама у фронталној равни одговарају валвуле ректума, односно Хустонови набори који формирају циркуларни мишићни слој и слузница чија је улога потискивање фекалне масе пут напред. Средња Хустонова валвула је најразвијенија и она у функционалном смислу дели ректум на два дела: горњи који служи као резервоар за фецес уз могућност знатне дистензије и доњи део у коме се фецес потискује за време дефекације (Слика 5). Такође се у хируршком и васкуларном смислу а и у односу на локализацију карцинома ректум дели на три дела: горњу, средњу и доњу трећину. У горњој трећини ректум је напред и са стране прекривен перитонеалним листом, у средњој трећини само са предње стране, док је доња трећина екстраперитонеална. Зид ампуле ректума граде четири омотача. Идући пут од унутра ка споља то су слузокожа (*tunica mucosae*), подслузокожа (*tela submucosa*), мишићни слој (*tunica muscularis*) који се састоји од унутрашњег слоја кружних мишићних влакана и спољашњег слоја лонгитудиналних мишићних влакана и серозно-фасцијалног омотача (66-69).



Слика 5. Анатомија ректума и аналног канала (70)

Анални канал је дужине око 4 цм и пружа се од аноректалног прстена кога граде аноректални лигамент и мишићи пода мале карлице и пружа се надоле до анокутане линије. Њега чини мишићни зид који у виду цилиндра обухвата анус и анални покров кога чине меки елементи (слузница, хемороидални јастучићи и везивно потпорно ткиво). Мишићни део аналног канала састављен је из унутрашњег аналног сфинктера, лонгитудиналне септе, спољашњег аналног сфинктера и пуборекталног мишића (Слика 6).

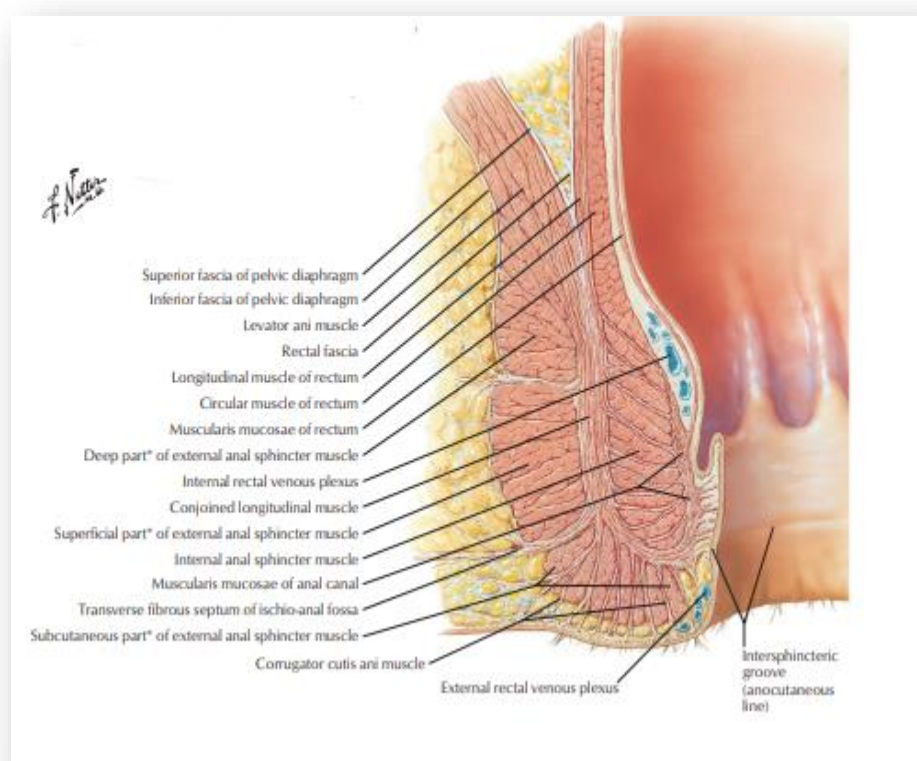
Унутрашњи анални сфинктер је наставак циркуларног слоја мишићних влакана ампуле ректума и он је аутоматски мишић, није под утицајем наше воље и основна улога му је да континуирано затвара анус до момента спуштања фецеса из ампуле у анални канал када ту улогу преузима спољашњи сфинктер (70).

Лонгитудинална септа или Треитзов мишић је наставак лонгитудиналних влакана ампуле ректума. Постављен је између унутрашњег и спољашњег аналног сфинктера.

Спољашњи анални сфинктер је попречно-пругасти мишић чија је основна улога вољна контракција и затварање ануса.

Пуборектални мишић полази са оба пубиса иде ка назад и обгрљује ректум повлачећи га ка напред и гради аноректални угао који се налази 2 цм изнад денталне линије. Има улогу у механизму континенције.

Зупчаста линија или дентална линија се налази 1,5-2 цм од анокутане линије и одговара споју средње и доње трећине унутрашњег аналног сфинктера. Изнад зупчасте линије слузница ректума је типична слузница дебелог црева ендодермалног порекла, док је слузница испод зупчасте линије ектодермалног порекла типа плочасто слојевитог епитела и назива се анодерм. Прелаз једног епитела у други назива се анална транзиторна зона (69, 71-73).



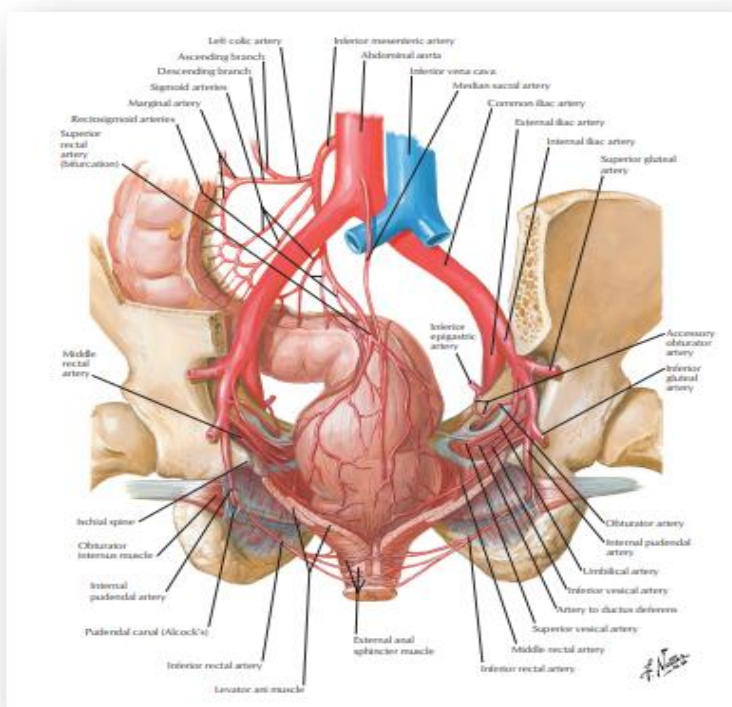
Слика 6. Анатомија аналног канала (74)

1.3.2 Васкуларизација ректума и аналног канала

Горња трећина ректума је васкуларизована преко артерије мезентерике инфериор кроз њену грану артерију ректалис супериор. Доње две трећине ректума и анални канал исхрањују артерија ректалис медија и артерија ректалис инфериор, гране артерије илијаке интерне (Слика 7).

Венска дренажа ректума се обавља преко вене порте и доње шупље вене. Горња ректална вена се улива у вену мезентерику инфериор и даље у систем вене порте. Средња и доња ректална вена, преко унутрашње пудендалне и хипогастричних вена, одводе крв у систем доње шупље вене. Захваљујући венским плексусима у зиду црева

врши се анастомоза између система вене порте и доње шупље вене што има клинички значај у одређеним болестима (69, 74).



Slika 7. Васкуларизација ректума и аналног канала (75)

1.3.3 Лимфна дренажа ректума и аналног канала

Лимфа се из горње половине ректума дренира кроз параректалне лимфне чворове који су смештени у мишићном слоју ректума. Одавде се лимфа преноси до доњих мезентеричних лимфних чворова, а одатле одлази у лумбалне лимфне чворове. Из доње половине ректума и аналног канала лимфа одлази директно у сакралне лимфне чворове или прати средње и доње ректалне крвне судове и улива се у илијачне лимфне чворове (75).

1.3.4 Инервација ректума и аналног канала

Ректум инервишу симпатичка и парасимпатичка нервна влакна вегетативног нервног система. Симпатична влакна потичу из лумбалног дела кичмене мождине преко лумбалних спланхничких нерава и хипогастрично-пелвичног плексуса, затим преко периаптеријалног плексуса доње мезентеричне и горње ректалне артерије. Парасимпатичка влакна долазе из C2-C4 сегмента кичмене мождине пролазе преко спланхничких нерава и доњег хипогастричног плексуса до ректалног плексуса. Висцерална аферентна влакна прате парасимпатичка влакна ретроградно до C2-C4 спиналних сензитивних ганглиона (76).

1.3.5 Латерални лигамент ректума

Латерални лигаменти се не описују од стране анатома али у хируршкој анатомији имају изузетан значај. Пружају се од завршног дела унутрашње илијачне артерије до зида средњег дела ректума, а у кранио-каудалној линији налазе се између перитонеума и леватора ани који представља продужетак васкуларних омотача унутрашње илијачне артерије. Латерални лигамент се дели на два дела, медијални и латерални. Медијални сегмент садржи средњу ректалну артерију и артеријске гране за мокраћну бешику, док латерални сегмент поред средње ректалне артерије садржи и доњи хипогастрични плексус или пелвични плексус, одговорног за ерекцију и инервацију мокраћне бешике, са својим гранама. Кроз латералне лигаменте пролази лимфна дренажа доњег дела ректума до лимфних чворова смештених око исходишта средње ректалне артерије и даље ка лимфним чворовима дуж унутрашње илијачне артерије и парааорталних лимфних чворова. (77)

1.3.6 Фасцијални омотачи ректума

У хирургији ректума два најзначајнија фасцијална омотача су Валдејерова (*Waldeyers fascia*) и Денонвилијева (*Denonvilliers fascia*) фасција. У нивоу C4 - C5 се налази чвршћа фасцијална структура - ректосакрална или Валдејерова фасција. Она настаје из пресакралне фасције, креће од IV сакралног пршљена и причвршћује се за фасцију проприју ректума изнад аноректалног прстена. Садржи сакралне сплахничне нерве и ситне крвне судове. Испод ње се налази супрелеваторни простор у коме се спољњи сфинктер причвршћује за кокцикс путем анококцигеалног лигамента. На предњем зиду ректума, налази се Денонвилијева фасција, која се пружа од перитонеалне рефлексije горе до урогениталне дијафрагме доле, одвајајући инфраперитонеални ректум од семених везикула, перипростатичног ткива и простате код мушкараца, односно вагине код жена (78, 79).

1.4 Дијагностика карцинома ректума

1.4.1 Клиничка слика

Симптоми у виду клиничке презентације карцинома ректума који се могу презентовати појединачно и удружено су крв и слуз у столици, промене у карактеру пражњења столице, бол у трбуху, малој карлици и аналном каналу и губитак телесне тежине.

Један од првих најчешћих симптома је крв у столици. Крв је по карактеру светлије боје и може се јавити најчешће помешана са столицом и након пражњења столице. Уз крв врло често се може јавити и слуз. Опстипација, дијареја, наизменично појава истих, лажни позиви на дефекацију и осећај недовољне испражњености након дефекације такође су врло честа клиничка презентација карцинома ректума. Бол у трбуху и малој карлици уз губитак телесне тежине су карактеристике обично локално унапредовалог карцинома ректума. Бол у пределу аналног отвора је најчешће карактеристика ниског карцинома ректума.

Основни преглед пацијента са горе наведеним клиничким симптомима је дигито-ректални преглед или ректални туше. Овај једноставан клинички преглед је обавезан у клиничкој дијагностици, како за једноставно клиничко дијагностиковање бенигних проктолошких тако и малигних патолошких промена завршног дела ректума (80).

1.4.2 Лабораторијска и биохемијска дијагностика

Промене у основним лабораторијским и биохемијским параметрима нису уско специфичне за рано детектовање карцинома ректума. Анемија се може јавити у склопу хроничног крварења. Тумор маркери специфични за карцином ректума су карциноембрионални антиген (*Carcinoembryonic antigen* – CEA), СА 19-9 и СА125, међутим нису специфични за скрининг и рано откривање карцинома ректума. Користе се у редовном праћењу пацијената након оперативног и онколошког лечења. Корисни су ради једноставне процене ефекта терапије и као прогностички параметар при одабиру одговарајућег модалитета лечења. Високе вредности су карактеристичне за појаву рецидива, метастаза на јетри и плућима, док је СА 125 карактеристичан за перитонеалне метастазе (81).

1.4.3 Тестови столице

Тестови столице подразумевају тест откривања скривеног фекалног крварења (*fecal occult blood testing* – FOBT) и Фекални имунохемијски тест (FIT). FOBT подразумева три узастопна тестирања столице на присуство крви. Недостатак овог теста је осетљивост од 50% при откривању карцинома ректума. FIT је тест на присуство људске крви тако што користи антитела специфична за хумани хемоглобин. У значајном проценту има мање лажних резултата у односу на FOBT (82, 83).

1.4.4 Ендоскопска дијагностика

Ендоскопска дијагностика карцинома ректума подразумева ректоскопију и колоноскопију са визуелизацијом и биопсијом туморске промене ради

патохистолошке верификације. Ендоскопија дигестивног тракта је примарна дијагностичка метода која нам омогућава преглед мукозе читавог ректума и колоне. Има сензитивност већу од 95%. Ректоскопија је ендоскопска процедура која је довољна за постављање дијагнозе карцинома ректума, али је колоноскопија обавезна због могућности синхроних туморских промена дебелеог црева. Приступ и опсег хируршке перативне процедуре у том случају зависи од локализације синхроног тумора. Уколико је карцином ректума стенозантан и непролазан за ендоскоп потребно је интраоперативно обавити адекватну експлорацију ради евентуалне клиничке верификације додатних туморских лезија, а ако је примарно упућен на примену неоадјувантне хемио-ирадијације уз добар терапијски одговор комплетну колоноскопију треба обавити преоперативно (84-86).

1.4.5 Радиографија

Радиографија је класична безконтрасна радиолошка процедура. Радографија грудног коша се користи за детекцију плућних метстаза. Радиографија абдомена је оријентациона метода и највише се користи у случају хитних хируршких стања као што су цревне опструкције и перфорације (87).

1.4.6 Ултразвук абдомена

Ултразвук абдомена данас представља оријентацину методу детекције и праћења колоректаалних метастаза у јетри када компјутеризовану томографију није могуће урадити. Метода избора у палијативним стањима ради детекције и циљане дренаже асцита као и перкутане биопсије ради патохистолошке верификације новонасталих метастатских прмена (88).

1.4.7 Компјутеризована томографија

Компјутеризована томграфија (CT) је обавезна дијагностичка метода која представља златни стандард за преоперативни стејџинг и постоперативну процену стадијума болести, детекцију метастаза и процену ефекта терпије (89).

1.4.8 Мултидетекторска компјутеризована томографија

Мултидетекторска компјутеризована томографија (MDCT) је супериорнија од стандардне компјутеризоване томографије у смислу значајно смањене изложености зрачењу. Ова метода показује високу специфичност (93%) и сензитивност (86%) за стадирање тумора и специфичност од 87% и сензитивност од 70% за идентификацију интраперитонеалних депозита и метастаза у регионалним лимфним чворовима и јетри (90).

1.4.9 Виртуелна компјутеризована томографска колонографија

Виртуелна компјутеризована томографска колонографија (CTC) или виртуелна колоноскопија има знатно нижи ниво емисије рендген зрака од оног који емитује стандардна компјутеризована томографија, али је истовремено довољан за постизање дијагностичких колонографских слика. Карактерише је висока специфичност и

сензитивност тродимензионалне слике у детектовању како примарних лезија дебелог црева тако и метастаских промена (91, 92).

1.4.10 Магнетна резонанца

Магнетна резонанца (*MRI*) је радиолошки модалитет који је преузео водећу улогу у одређивању локалног T стадијума карцинома ректума и процену ресектабилности. Супериорност магнетне резонанце се огледа у адекватној могућности приказа мезоректалне фасције, евалуацији односа тумора са фасцијом и детерминацији инвазије ресекционе маргине и околних органа. Магнетна резонанца мале карлице је обавезан радиолошки модалитет у сколпу преоперативног стејцинга као и најадекватнија техника за дијагностику рекурентног карцинома ректума. Главни предиктор приступа онколошком лечењу у односу на локални стадијум болести је детерминација магнетном резонанцом односно одређивање T и N стадијума и захваћеност мезоректалне фасције. Уколико се тумор простире у зони од 1 мм од мезоректалне фасције, када говоримо о дисконтинуираном туморском ширењу, сматра се да ће хируршка циркумферентна ресекциона маргина бити захваћена. Циркумферентна ресекциона маргина је такође позитивна када постоје туморски депозити или метастаза у лимфном нодусу на растојању мањем од 1 мм од мезоректалне фасције. У том случају пацијент је кандидат за преоперативну ирадијацију (93).

1.4.11 Ендоректални ултразвук

Ендоректални ултразвук је једна од најважнијих дијагностичких процедура за одређивање локалног стадијума болести. На овај начин се може описати степен инвазије тумора у односу на слојеве зида црева као и статус локалних лимфних нодуса у мезоректуму уз ограничену визуелизацију мезоректалне фасције. Ова техника користи ултразвучне таласе који немају штетно дејство на људски организам. Ендоректални ултразвук може бити једина метода за преоперативни стејцинг T1 и T2 тумора ректума. T3 и T4 тумори се морају дијагностификовати магнетном резонанцом због немогућности процене статуса удаљених лимфних нодуса (илијачних и ингвиналних) у случају локално узнапредовалих карцинома ректума (94).

1.4.12 Позитронска емисиона томографија

Позитронска емисиона томографија (*PET*) је нуклеарно-медицинска процедура која не визуализује анатомске структуре већ применом одговарајућих радиофармколошких супстанци омогућује увид у биохемијске процесе и функције на молекуларном нивоу. Сматра се да је позитронска емисиона томографија сензитивна дијагностичка метода за детекцију метастатске болести и могућност диференцијације бенигних од малигних обољења. Комбинација позитронске емисионе томографије са компјутеризованом томографијом (ПЕТ/ ЦТ) има велики дијагностички потенцијал јер комбинује имицинг методу са визуализационом методом која има велику резолуцију. За разлику од традиционалних модалитета дијагностике, ПЕТ/ЦТ може да пружи не само морфолошке већ и функционалне информације. У клиничкој пракси се комбинована ПЕТ/ЦТ ретко користи у процесу постављања дијагнозе и иницијалног стејцинга

колоректалног карцинома. Ова метода има значајну улогу у детерминацији метастаза колоректалног карцинома, детекцији рецидива и праћењу ефеката терапије (95).

1.5 Превенција карцинома ректума

Главни циљ савремене онколошке медицине је превенција која представља најбољи начин борбе против малигних болести. Превенција малигних болести подразумева примарну и секундарну превенцију. Адекватном имплементацијом превенције се постижу резултати на глобалном нивоу у смислу смањења процента морбидитета и морталитета као и знатну финансијску уштеду у трошковим лечења (80).

1.5.1 Примарна превенција карцинома ректума

Примарна превенција подразумева низ мера и поступака у циљу смањења могућности појаве карцинома ректума. Постиге се промоцијом здравог начина живота од стране стручне јавности у циљу промене свести сваког појединца да буде првенствено одговоран према самом себи. Редовна физичка активност, престанак конзумирања алкохола и цигарета, смањење процента гојазности опште популације и промене у начину исхране су основни поступци примарне превенције (96).

1.5.2 Секундарна превенција карцинома ректума

Секундарна превенција подразумева скрининг опште популације који омогућава превенцију настанка болести верификацијом и уклањањем преканцерозних стања и омогућава рано откривање болести када је излечење могуће. Скрининг опште популације може бити опортун и организовани. Опортун скрининг представља несистемску примену скрининг теста код особа које се самоиницијативно јаве лекару. Организовани скрининг представља масовно тестирање циљне популације са јасно дефинисаном методологијом, циљном групом и скрининг тестом. Секундарна превенција колоректалног карцинома подразумева тестове за испитивање столице, ЦТ колонографију и ректосигмоидоскопију или колоноскопију (97, 98).

Скрининг треба спроводити у периоду од 45 до 75 година живота. Од 76 до 85 година живота приступ скринингу је индивидуалан, а након 86 година живота скрининг није потребан. Скрининг подразумева тестове столице једном годишње, ЦТ колонографију или колоноскопију сваких пет година. У случају генетске предиспозиције скрининг треба започети пре 45 година живота, односно 10 година раније од година живота блиског сродника у тренутку постављања дијагнозе (99, 100).

1.6. Стејџинг и прогностички фактори карцинома ректума

1.6.1 Макроскопска и микроскопска подела карцинома ректума

Макроскопски облици раста тумора су вегетантни или полипоидни, улцеришући, инфилтративни и њихове комбинације.

Хистолошки типови карцинома ректума су аденокарцином, муцинозни аденокарцином, карцином ћелија прстена печатњака, медуларни карцином, микропапиларни карцином, *serrated* аденокарцином, неуроендокрини карцином (ситноћелијски и крупноћелијски), сквамозни карцином, аденосквамозни карцином и недиферентовани карцином.

Више од 95% карцинома ректума су аденокарциноми који се формирају у жлезданим ћелијама у зиду црева (101).

1.6.2 ТНМ класификација

ТНМ класификација колоректалног карцинома се заснива на карактеристикама примарног тумора Т (дубина инфилтрације зида и инфилтрација околних структура), статусу регионалних лимфних чворова (Н) и присуству или одсуству удаљених метастаза (М). Амерички Комитет за рак (*American Joint Committee on Cancer-AJCC*) и Међународно удружење за контролу рака (*International Union Against Cancer-UICC*) су дефинисали 8. издање ТНМ класификације колоректалног карцинома (101).

Дубина инвазије тумора дефинише Т стадијум (Табела 1). Статус Т се одређује микроскопским прегледом узорака туморског ткива, узетог са места најдубље инвазије зида ректума. Уколико се туморско ткиво нађе у периколичном масном ткиву и уколико су мањи од 3 мм региструју се као дисконтинуирано туморско ширење и укључују се у Т3, али уколико су туморски нодуси већи од 3 мм, без хистолошки јасне грађе лимфне жлезде, региструју се као регионалне метастазе (102).

Дефинисања Н статуса подразумева број лимфних нодуса који је инфилтрисан туморским ћелијама (Табела 2). Присуство микрометастаза у регионалним лимфним чворовима уколико су веће од 0,2 и мање од 2 мм се означава са Н1ми. Уколико су присутни туморски депозити уз одсуство метастаза у лимфним нодусима статус се региструје као Н1ц. Неопходно је анализирати најмање 12 регионалних лимфних чворова. У сличају да је препарат анализиран након неoadјуватне хемио-ирадијације прихватљив је број лимфних нодуса и мањи од 12.

М категорија је дефинисана ширењем тумора изван ректума и регионалних лимфних чворова у друге органе и удаљене лимфне чворове (Табела 3). Карцином ректума најчешће дисконтинуирано захвата простату, семене кесице, мокраћну бешику, вагину и леваторне мишиће. Удаљене метастазе су најчешће на јетри, плућима и перитонеуму. Метастазе у илијачним, ингвиналним и парааортокавалним лимфним нодусима подразумевају удаљене метастазе (103-105).

Т категорија (Т)	
Tx	Величина примарног тумора се не може одредити
T0	Нема доказа о постојању примарног тумора
Tis	Карцином „in situ“ (интраепителни тумор)
T1	Тумор инфилтрише субмукозу, без инфилтрације мускулус проприје
T2	Тумор инфлтише ламину мускуларис проприју али је не пробија
T3	Тумор пробија ламину мускуларис проприју и ураста у субсерозу и околно масно ткиво али не у перитонеалну шупљину и друге органе
T4a	Тумор пробија висцерални перитонеум али не ураста у околне органске структуре
T4b	Тумор инфилтрише околне органске структуре
Додатне ознаке у патохистолошком налазу:	
Tm – присуство мултиплих тумора	
Ty – процена тумора након примењене терапије	
Tr – присуство рекурентног тумора	

Табела 1. ТНМ класификација стадијума колоректалног карцинома, Т – категорија

N категорија	
Nx	Регионални лимфни чворови не могу бити процењени
N0	Нема метастаза и туморских депозита у регионалним лимфним чворовима
N1	Присуство метастаза у 1-3 перитуморска лимфна чвора
N1a	Присуство метастаза у 1 регионалном лимфном чвору
N1b	Присуство метастаза у 2-3 регионална лимфна чвора
N1c	Без метастаза у регионалним лимфним чворовима. Означава присуство сателитских туморских депозита у субсерози и периколичном масном ткиву
N2	Метастазе присутне у 4 и више лимфних нодуса
N2a	Метастазе присутне у 4-6 регионална лимфна чвора
N2b	Метастазе присутне у 7 и више регионалних лимфних нодуса
Додатне ознаке у патохистолошком налазу:	
TD – туморски депозити	
N1mi – присуство микрометастаза у регионалним лимфним чворовима (>0,2mm, <2.0mm)	

Табела 2. ТНМ класификација стадијума колоректалног карцинома, N – категорија

М категорија	
Mx	Удаљене метастазе се не могу проценити
M0	Нема удаљених метастаза
M1	Постоје удаљене метастазе
M1a	Постоје метастазе у једном удаљеном органу
M1b	Постоје метастазе у више удаљених органа
M1c	Карциноза перитонеума. Постоје перитонеалне метастазе са или без метастаза у другим органима

Табела 3. TNM класификација стадијума колоректалног карцинома, М– категорија

1.6.3 Стадијум болести

Класификација стадијума болести се заснива на патохистолошком прегледу, а болесници су подељени на I, II, III и IV стадијум у односу на дубину инвазије тумора, захваћеност регионалних лимфних нодуса и присуство или одсуство удаљених метастаза (Табела 4). Тренутно је у употреби 8. ревизија TNM класификације која је заједничка за WHO и AJCC/UICC класификацију које је дало и процену петогодишњег преживљавања у односу на стадијум болести. За први стадијум болести петогодишње преживљавање износи преко 80%. За други стадијум 45-67%, за трећи стадијум 12,9-73,7%, док за четврти стадијум болести петогодишње преживљавање износи око 19% (106-109).

T	N	M	Стадијум
Tis	N0	M0	0
T1,T2	N0	M0	I
T3	N0	M0	IIA
T4a	N0	M0	IIB
T4b	N0	M0	IIIC
T1-T2	N1/N1c	M0	IIIA
T1	N2a	M0	IIIA
T3-T4a	N1/N1c	M0	IIIB
T2-T3	N2a	M0	IIIB
T1-T2	N2b	M0	IIIB
T4a	N2a	M0	IIIC
T3-T4A	N2b	M0	IIIC
T4b	N1-N2	M0	IIIC
Било који T	Било који N	M1a	IVA
Било који T	Било који N	M1b	IVB
Било који T	Било који N	M1c	IVC

Табела 4. Стадијум болести AJCC- 8. Издање

1.6.4 Прогностички фактори

У патолошке прогностичке факторе карцинома ректума осим ТНМ категорије и стадијума болести спадају и резидуални статус, градус тумора, лимфоваскуларна и пернеурална инвазија, туморско пупљење и соматске мутације карцинома ректума. Наведени прогностички параметри су предиктори како самог приступа лечењу и одабиру одговарајућег протокола терапије тако и укупног онколошког преживљавања и преживљавања без релапса болести у смислу локалног рецидива и удаљених метастаза. Интраоперативна перфорација препарата и циркумферентна ресекциона маргина као хируршки прогностички фактори биће описани у дискусији (110, 111).

1.6.4.1 Резидуални статус

Резидуални статус (Р) се односи на присуство тумора на проксималној, дисталној и циркумферентној ресекционој маргини. Представља један од најбитнијих прогностичких параметара за локорегионалу контролу примарног тумора односно постојање резидуалног статуса директно утиче на могућност појаве локалног рецидива. Дефинише се ко Р0 који подразумева одсуство малигних ћелија на маргинама, Р1 присуство микроскопски видљивог резидуалног тумора и Р2 статус који подразумева макроскопски присутан тумор на маргинама (112-115).

1.6.4.2 Градус тумора

Хистолошки градус се базира на процентуалној заступљености тубуларних структура у укупној запремини туморског ткива (116).

Широко коришћен систем је градирање тумора у четири степена диференцијације:

- Градус 1 (Г1) - добро диферентован тумор
- Градус 2 (Г2) - умерено диферентован тумор
- Градус 3 (Г3) - слабо диферентован тумор
- Градус 4 (Г4) - недиферентован (анапластичан) тумор

Светска здравствена организација и Амерички Комитет за рак су за дефинисање хистолошког градуса препоручили нову двостепену класификацију, која се базира на присуству мање или више од 50% glandularних структура у туморском ткиву (117).

- *Low grade* (добро и умерено диферентовани тумори)
- *High grade* (слабо диферентовани и недиферентовани тумори)

1.6.4.3 Лимфоваскуларна инвазија

Инвазија туморских ћелија у крвне и лимфне судове представља кључни параметар у метастатском процесу. Инвазија лимфатика повезана је са метастазама у регионалним лимфним чворовима, а инвазија вена са метастазама у висцералним органима. Разликују се интрамурална и екстрамурална венска инвазија. Интрамурална инвазија подразумева инвазију крвних судова у субмукози или мускуларис проприји, а екстрамурална подразумева инвазију крвних судова изван мускуларис проприје (118).

1.6.4.4 Перинеурална инвазија

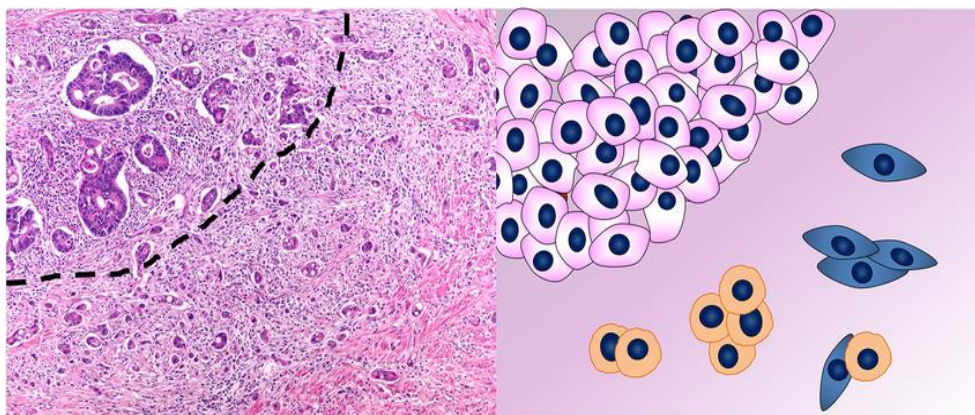
Перинеурална инвазија се карактерише присуством туморских ћелија око нервних структура. Туморска инвазија периферних нерава као и перинеуралних простора у дренажном подручју примарног тумора сматра се засебним фактором лоше прогнозе и указује на агресивнији тип тумора (119).

1.6.4.5 Туморско пупљење

Туморско пупљење подразумева присуство једне или групе ћелија које граде трабекуларне или микрогландуларне структуре на инвазивној линији патолошког туморског простора. Налаз оваквих структура указује на дедиференцијацију. Предпоставља се да је главни окидач за настанак туморског пупљења губитак адхезије између туморских ћелија и губитак жлездане диференцијације. Уколико се пупљење јавља у граничном подручју ширења тумора говори се о перитуморском пупљењу, а уколико постоји дисеминација унутар самог тумора, онда се говори о интратуморском пупљењу (Слика 8). Високо изражено туморско пупљење је директно повезано са лошијом прогнозом. Туморско пупљење може бити слабо, средње и високо изражено:

- 0-4 пупољака: Бд1 (слабо изражено туморско пупљење)
- 5- 9 пупољака: Бд2 (средње изражено туморско пупљење)
- 10 или више пупољака: Бд3 (високо изражено туморско пупљење)

Овај систем омогућава процену ризика карцинома ректума првог и другог стадијума болести. Доказано је да је туморско пупљење независни предиктор метастаза у лимфним чворовима и независни предиктор онколошког преживљавања. Средње и високо изражено туморско пупљење је повезано са повећаним ризиком од метастаза у лимфним чворовима, повећаним ризиком од рецидива и смртности. Пупљење тумора је присутно у око 20%- 40% колоректалних карцинома. На Институту за онкологију Војводине туморске пупљење је саставни део патохистолошког извештаја. Посматра се као независан прогностички фактор при одлуци примене адјуватне хемиотерапије код првог и другог стадијума болести (120-123).



Слика 8. Туморско пупљење: испрекидана линија раздваја основну туморску масу у горњем левом углу од туморских пупољака у доњем десном углу. Туморске појединачне ћелије у виду пупољака се одвајају и врше независну инфилтрацију од главне туморске промене (123).

1.6.4.6 Микросателитски статус

Микросателитски статус подразумева молекуларни тест који нам указује на микросателитску стабилност тумора. Микросателитска стабилност подразумева способност ћелије да исправи грешке које се јављају при репликацији ДНК. Микросателитски стабилан колоректални карцином има нормалан ниво експресије гена за поправку грешака које се јављају при репликацији ДНК. Око 85% пацијената са колоректалним имају микросателитски стабилан тумор. Као последица мутације гена (ММР), који учествују у механизмима репарације молекула ДНК након репликације, настаје микросателитска нестабилност која подразумева недостатак система за поправку грешака при репликацији ДНК због присуства герминативних или соматских мутација. Око 15% пацијената са колоректалним карциномом је микросателитски нестабилно. Ови пацијенти имају бољу прогнозу и преживљавање без релапса болести у односу на пацијенте са микросателитским стабилним колоректалним карциномом, кандидати су за имуноterapiју јер немају бенефит од стандардне хемиотерапије. Од наведеног процента 3-4% пацијената има присуство Линч синдрома тако да је препорука да пацијенте који имају микросателитски нестабилан тумор треба генетски тестирати на герминативне мутације. (124-128).

1.6.4.7 Соматске мутације

Најзначајније соматске мутације као прогностички фактори у прогнози и лечењу карцинома ректума су мутације гена *KRAS*, *NRAS* и *BRAF*.

KRAS и *NRAS* представљају важне медијаторе у сигналним путевима раста и утичу на ћелијски раст и пролиферацију. *KRAS* може бити активиран соматским мутацијама у 40% колоректалних карцинома, док је *NRAS* активиран у око 7% случајева. Активирање било којег од ова два гена представља лош прогностички фактор. Оно што је још важније, активација *RAS* гена спречава деловање инхибитора епидермалног фактора раста (*EGFR*). Из тог разлога пацијенти код којих нису нађене мутације *KRAS* (*wild-type KRAS*) гена су кандидати за антитела против епидермалног фактора раста (*Epidermal Growth Factor –EGFR*) односно цетуксимаб. Пацијенти који имају мутацију *KRAS* гена су кандидати за антитела против васкуларног ендотелног фактора раста (*Vascular Endothelial Growth Factor – VEGF*) односно бевацизумаб (129-131).

BRAF онкопротеин је серин-треонин киназа који преноси сигнале од *KRAS* или *NRAS* до других гена у њиховом нисходном путу и на тај начин доводи до ћелијског раста и пролиферације. *BRAF* мутација је присутна у 6-10% колоректалних карцинома и повезана је са сигнификантно лошијом прогнозом укључујући и преживљавање након враћања болести. *BRAF* мутација нема предиктивни значај као одређивање *RAS* статуса тумора. У терапији IV стадијума болести (метастатски колоректални карцином) *BRAF* инхибитори се дају уз анти-*EGFR* терапију код *BRAF* мутираних пацијената (132, 133).

1.7. Лечење карцинома ректума

Лечење карцинома ректума подразумева мултидисциплинарни приступ. Након адекватне дијагностике која подразумева ректосигмодоскопију или колоноскопију са патохистолошком верификацијом карцинома ректума, туморске маркере (CEA, Ca 19-9), ЦТ/РТГ/УЗ дијагностике (грудни кош и абдомен) и МР мале карлице или ендоректални ултразвук приступа се мултидисциплинарном тиму кога чине хирург, интерниста-онколог и радијациони онколог који дефинишу терапијски протокол индивидуално за сваког пацијента. Према терапијским протоколима приступ одређеном модалитету лечења зависи од ТНМ класификације и општег стања пацијента. Онколошко лечење карцинома ректума може бити неoadјувантно (преоперативно), оперативно и адјувантно (постоперативно) лечење. Наведни приступи лечења подразумевају хируршко лечење, примену радиотерапије, хемиотерапије, биолошке терапије и имунотерапије (134-138).

Радиотерапија се може применити у два режима:

- Дуги режим (*long-course*): 45-50,4 Gy у 15-28 фракција уз истовремену примену 5-FU/LV (5-флуороурацил и леуковорин) 1, 2, 10, 11, 20 и 21 дана зрачне терапије
- Крати режим (*short-course*): 5x5 Gy, укупно 25 Gy

Хемиотерапија подразумева примену:

- 5-FU (5-флуороурацил)
- LV (леуковорин)
- FOLFOX (5-флуороурацил, леуковорин, оксалиплатин)
- FOLFIRI (5-флуороурацил, леуковорин и иринотекан)
- FOLFIRINOX (5-флуороурацил, леуковорин, иринотекан и оксалиплатина)
- Capecitabin (5-FU у облику таблета)
- CAPOX (капецитабин и оксалиплатина)

Биолошка или имунотерапија подразумева примену антитела:

- Антитела против епидермалног фактора раста (*Epidermal Growth Factor –EGFR*): Цетуксимаб
- Антитела против васкуларног ендотелног фактора раста (*Vascular Endothelial Growth Factor – VEGF*): Бевацизумаб

Имунотерапија подразумева употребу лекова који помажу имунолошком систему пацијента да препозна и уништи ћелије карцинома. Имуни систем има способност да при активацији не напада нормалне ћелије организма. У ту свху користи „*checkpoint*“ протеине на имуним ћелијама. Ћелије колоректалног карцинома понекад користе ове протеине како би избегле да их имуни систем препозна и нападне. Лекови који

инхибирају „*checkpoint*“ протеине помажу у активирању имунолошког одговора против ћелија колоректалног карцинома (139):

- *PD-1* инхибитор: Пембролизумаб и ниволумаб
- *CTLA-4* инхибитор: Ипилимумаб

1.7.1 Неоадјуватно лечење карцинома ректума

Неоадјуватно лечење представља преоперативно лечење и индиковано је у свим случајевима са T3/4 и N1/2 тумора. Циљ ове терапије је смањење туморске масе које доводи до пораста P0 ресекције, смањење токсичности и смањење стопе локалних рецидива. Такође је индикована и код инцијално метастатског карцинома ректума.

Неоадјуватна хемиотерапија постала је златни стандард за лечење аденокарцинома ректума. Подразумева примену радиотерапије у кратком или дугом курсу. Оперативно лечење следи 8-12 недеља након завршеног зрачења уз рестејцинг који подразумева обавезан МР мале карлице уколико је постигнут повољан терапијски одговор. Уколико се рестејцингом верификује прогресија болести приступа се системској терапији.

Посебан ентитет у свременом неоадјуватном лечењу карцинома ректума представља тотална неоадјуватна терапија (140, 141).

1.7.2 Тотална неоадјуватна терапија (*TNT*)

Тотална неоадјуватна терапија (*TNT*) представља мултимодалну стратегију лечења локално узнапредовалог карцинома ректума која подразумева примену хемиотерапије (*FOLFOX*, *FOLFIRI*, *FOLFIRINOX*, *CAPOX*) и радиотерапије (50,4 Gy) пре хирургије уз одличан клинички и патолошки одговор уз знатно побољшање преживљавања и већег процента потпуног патолошког одговора (*pCR*).

Након тоталне неоадјуватне терапије следи хируршко оперативно лечење. Хируршком лечењу се приступа 8-12 недеља након завршене терапије. У случају потпуног патолошког одговора може се приступити оперативном лечењу или протоколу „гледај и чекај“ (*watch-and-wait*) (142-144).

1.7.3 „*Watch-and-wait*” протокол

„*Watch-and-wait*” протокол подразумева даље праћење пацијента без оперативног лечења када постоји комплетан клинички и патолошки одговор на примену неоадјуватне терапије што се верификује магнетном резонанцом мале карлице, ректоскопијом са биопсијом уз патохистолошку потврду одсуства тумора.

Поступци за даље праћење подразумевају:

- Туморске маркере сваких 3–6 месеци током 2 године, затим сваких 6 месеци током укупно 5 година
- Ендоскопија свака 3–4 месеца током 2 године, затим сваких 6 месеци укупно 5 година.

- МР мале карлице сваких 6 месеци до 3 године, затим 1 годишње до 5 година, затим на 3 године
- ЦТ грудног коша/абдомена сваких 6–12 месеци током укупно 5 година, ЦТ карлице треба бити укључен када се више не ради МР

Ограничење „*Watch-and-wait*“ протокола је то што не постоји међународни консензус и што још увек нису дефинисана униформна јасна правила за приступ овом протоколу. Потребна су даља рандомизована контролисана испитивања да би се потврдио овај приступ уз јасно дефинисане и униформне индикације (145-147).

1.7.4 Хируршко лечење карцинома ректума

Основни циљ хируршке ресекције је уклањање оболелог дела ректума заједно са припадајућим лимфним нодусима без резидуалне туморске масе (148-152).

Приступи хируршком лечењу:

- Трансанално:
 - Класично трансанално
 - Ендоскопска микрохирургија (ТЕМ и ТАМИС)
- Трансабдоминално:
 - Класични (отворени) приступ
 - Лапароскопски приступ
- Хируршко лечење карцинома ректума подразумева:
- Локалне ексцизије
- Радикално хируршко лечење:
 - Сфинктер презервирајуће (предња висока и предња ниска ресекција ректума)
 - Интерсфинктерична ресекција са колоаналном анастомозом
 - Ампутационе операције (абдомино-перинеална ампутација ректума по Милесу и екстралеваторна ампутација ректума-ЕЛАПЕ)
- Палијативно хируршко лечење (протективне или дефинитивне стоме, Хартманова оперативна процедура)

1.7.5 Ампутационе операције

Радикално хируршко лечење у виду ампутације ректума код ниских карцинома представља највећи технички изазов у колоректалној хирургији. Потребно је уклонити део захваћеног сегмента црева заједно са периректалном масти и локорегионалним лимфним чворовима. Ова радикалност се постиже применом тоталне мезоректалне ексцизије (*TME*) која се сматра „златним стандардом“ у хирургији ректума и подразумева прецизну оштру дисекцију у малој карлици, одстрањење ректума заједно са периректалном масти у оквиру фасцијалног омотача уз очување аутономне инервације. Радикално хируршко лечење подразумева макроскопско уклањање целокупне болести без макроскопског и микроскопског рест тумора (153-155).

Ампутација ректума по *Miles*-у или конвенционална ампутација ректума подразумева уклањање целог ректума са мезоректалном фасцијом и сфинктерским апаратом уз

извођење терминалне сигмоидостоме и представља једини куративни вид оперативног лечења код ниског карцинома ректума. Пацијент се поставља у положај супинације уз Тренделенбург са раширеним ногама уз благу флексију у куковима и коленима (*Lloyd-Davies положај*). Након инцизије предњег трбушне зида следи је пажљива експлорација абдоминалних органа и евентуално евидентирање метастаза у јетри, оментуму и паријеталном перитонеуму. Потребно је прегледати читаво дебело и танко црево да се не превиде синхрони тумори. Како би се обезбедио адекватан простор за рад у малој карлици танка црева се потисну у горњи абдомен или се уради екстериоризација танких црева из трбушне дупље на десну страну абдоминалне инцизије која се увију и заштите влажном компресом. Тотална мезоректална ексцизија (ТМЕ) започиње засецањем беле линије преласка висцералног перитонеума мезосигме на паријетални перитонеуму трбушног зида чиме се постиже мобилизација проксималног ректума и сигме те подизање мезоколона сигме од ретроперитонеума, водећи рачуна о уретерима и гонадалним крвним судовима са леве стране. Сада се приступа артерији и вени мезентерици инфериор, вена се подвезује на доњој ивици панкреаса, а артерија на 2 цм од аорте да би се сачувала лева колична артерија и парасимпатичке ганглије. Испод бифуркације аорте, пресакрални симпатички нерви формирају горњи хипогастрични плексус који се налази у нивоу промоторијума и затим се дели формирајући хипогастричне нерве. Плексус је покривен танким слојем везивног и масног ткива. Леви и десни хипогастрични нерв се налазе у простору између висцералне пелвичне фасције мезоректума и паријеталне пелвичне фасције а план дисекције иде између ових фасција. Пре него што се крене у задњу дисекцију, потребно је пресећи сигму и постављањем копче по Зацхарију. Следи ТМЕ која има за циљ уклањања читавог мезоколона ректума који је обавијен циркуларном ендоректалном фасцијом. Потребно је да се затегне и подигне уназад дистално пресечени колон, да би се започело са задњом оштром дисекцијом и одвајањем ендоректалне фасције од пресакралне фасције. Успешна дисекција омогућава улазак у простор између ових фасција, у којима нема крвних судова. На овај начин се улази у аваскуларни слој који омогућује задњу дисекцију без крварења која се завршава доласком до Валдејерове фасције и њеним пресецањем у нивоу С3 пршљена и приказивањем мишића подизача ректума. Латерална дисекција се наставља на задњу водећи рачуна о уретерима и пелвичним нервима који се спајају са хипогастричним нервом. Најважнији део латералне дисекције је долазак до латералног лигамента ректума. Потребно је ексцидирати медијални сегмент а сачувати латерални сегмент који садржи доњи хипогастрични плексус. Затим следи предња дисекција. Код мушкараца почиње трансверзалном инцизијом ректо-везикалног шпага и иде доњом ивицом семених кесица. Предња мобилизација се завршава напред пресецањем Денонвиллиер-ове фасције и уласком у перипростатични простор, а латерално доласком до латералних лигамената. Код жена, мезоректум на предњем зиду је веома танак те је потребна веома пажљива дисекција и одвајање од задњег зида вагине. Након задње, латералне и предње дисекције доласком до пода мале карлице и адекватно извршене ТМЕ прелази се на перинеални део операције који подразумева лучну инцизију уз анални отвор и дисекцију латерално уз спољашњи анални сфинктер што резултира уклањање препарата ректума заједно са сфинктерским апаратом и туморском променом кроз малу перинеалну инцизију. С обзиром да

препарат после претходно наведеног поседује мање ткива око ниског позиционираног тумора ректума велика је вероватноћа да ће латерална ресекциона маргина бити позитивна или чак инфилтрисана тумором што је главни предиктор појаве локалног рецидива. Следи реконструкција перинеалне ране. Затим се изводи се терминална сигмоидостомија засебном инцизијом десно латерално на предњи трбушни зид и реконструкција лапаротомијске инцизије (156-159).

Увођење екстралеваторне абдоминоперинеалне ексцизије у „*Jack-knife*“ (проне) позицији постигло је добијање ниже стопе рецидива, смањење интраоперативне перфорације црева, мању стопу позитивне циркуферентне маргине, боље укупно онколошко преживљавањем и преживљавањем без релапса болести. Не мање значајна је чињеница да је крива учења младих хирурга овом захтевном хирушком техником бржа и квалитетнија јер је визуелизација самог оперативног поља у перинеалној фази операције доста прегледнија него у „*Lloyd-Davies*“ положају. Посебна предност ове процедуре је код локално унапредовалог ниског карцинома ректума са инфилтрацијом перианалне регије, вагине, капсуле простате и леватора ани. До сада објављене студије ван Србије и региона су показале боље онколошке исходе у поређењу са стандардном АПЕ. Екстралеваторни приступ је описан пре 70 година од стране пољских хирурга под називом абомино-сакрална ресекција (160-163).

Почетком 21. века ЕЛАПЕ као техника је промовисана и популаризована од стране проф. Т. Холм Универзитета у Каролинској, Шведска, и усвојена је углавном у Западној Европи (164).

Институт за онкологију Војводине је једина здравствена установа у Србији у којој се екстралеваторна абдоминоперинеална ексцизија (ЕЛАПЕ) у проне позицији користи као стандардна процедура у хирушком лечењу ниског и унапредовалог карцинома ректума од 2011. Године (165).

Оперативна техника ЕЛАПЕ хирушке процедуре је описана у поглављу „Материјал и методологија“.

1.7.6 Адјувантно лечење карцинома ректума

Адјувантно или постоперативно лечење карцинома ректума подразумева примену хемиотерапије, радиотерапије, биолошке или имунотерапије. Приступ постоперативној одлуци о даљем лечењу подразумева мултидисциплинарни приступ од стране онколошке комисије ради адекватне одлуке прилагођене индивидуално сваком пацијенту (166).

Болесницима у I стадијуму болести адјувантна терапија није индикована. Болесници у II стадијуму болести уз негативне прогностичке факторе нису кандидати за примену терапије, док болесници у II стадијуму који имају позитивне прогностичке факторе (висок градус тумора, присуство лимфоваскуларне и перинеуралне инвазије, Р1, позитивна циркуферентна ресекциона маргина, високо туморско пупљеље, Т4 тумори) и у III стадијуму болести јесу кандидати за примену адјувантне хемиотерапије. У IV стадијуму болести индикована је биолошка или имуно таргет терапија у комбинацији

са хемиотерапијом. Постоперативна зрачна терапија индикована је код пацијената који преоперативно нису примили зрачну терапију уз присуство резидуалног тумора постоперативно и других лоших прогностичких фактора, као и у случају појаве рокалног рецидива у каснијем праћењу (167-169).

1.7.7 Праћење пацијената након адјувантног лечења карцинома ректума

Након завршеног неоадјувантог лечења потребно је адекватно праћење пацијента од стране онколога ради благовремене верификације локалног релапса болести и дисталних метастаза и примене одговарајућег протокола лечења које мора бити индивидуално прилагођено сваком пацијенту (170, 171).

Онколошко праћење подразумева:

- Анамнеза и физикални преглед сваких 3-6 месеци током 2 године, а затим сваких 6 месеци током укупно 5 година
- Туморски маркери сваких 3–6 месеци током 2 године, затим сваких 6 месеци током укупно 5 година
- Ректо-сигмоидоскопија свака 3–4 месеца током 2 године, затим сваких 6 месеци укупно 5 година, уколико је комплетна колоноскопија урађена преоперативно
- Магнетна резонанца сваких 6 месеци до 3 године
- ЦТ грудног коша/абдомена сваких 6–12 месеци током укупно 5 година, ЦТ карлице треба бити укључен када се више не ради МРИ
- Колоноскопија 1 годину након завршетка терапије

2. Циљеви истраживања и радна хипотеза

2.1 Циљеви рада

1. Утврдити да ли постоји статистички значајна разлика у позитивности циркумферентне ресекционе маргине код стандардне абдоминоперинеалне ексцизије и екстралеваторне абдоминоперинеалне ексцизије ректума.
2. Утврдити да ли постоји статистички значајна разлика у броју интраоперативних перфорација препарата код стандардне абдоминоперинеалне ексцизије и екстралеваторне абдоминоперинеалне ексцизије ректума.
3. Индетификовати и упоредити хируршке постоперативне компликације код стандардне абдоминоперинеалне ексцизије и екстралеваторне абдоминоперинеалне ексцизије ректума.
4. Истраживање значаја екстралеваторне абдоминоперинеалне ексцизије у смањењу стопе локалних рецидива.
5. Упоредити укупно онколошко преживљавање и преживљавање без релапса болести код стандардне абдоминоперинеалне ексцизије и екстралеваторне абдоминоперинеалне ексцизије ректума.

2.2 Радна хипотеза

1. Екстралеваторна абдоминоперинеална ексцизија ректума ће имати мање позитивних циркумферентних ресекционих маргина
2. Број интраоперативних перфорација препарата ће бити мањи код екстралеваторне абдоминоперинеалне ексцизије ректума.
3. Екстралеваторна и стандардна абдоминоперинеална ексцизија ректума ће имати сличну учесталост постоперативних хируршких компликација.
4. Екстралеваторна абдоминоперинеална ексцизија ће имати мању стопу локалних рецидива.
5. Екстралеваторна абдоминоперинеална ексцизија ће имати боље укупно онколошко преживљавање и преживљавање без релапса болести.

3. Материјал и методологија

3.1 Врста студије

Истраживање је дизајнирано као клиничка опсервациона, проспективно-ретроспективна кохортна студија.

3.2 Популација која се истражује

У истраживање су укључени пунолетни пацијенти са ниским карциномом ректума оперисани у Институту за онкологију Војводине у периоду од 2011. године до 2020. године. Период постоперативног праћења износио је најмање 2 а највише 9 година.

Пацијенти ће бити подељени у две групе по 75 пацијената:

- Прва група: Пацијенти оперисани стандардном абдоминоперинеалном ексцизијом ректума
- Друга група: Пацијенти оперисани екстралеваторном абдоминоперинеалном ексцизијом ректума.

Болесници су одабирани методом случајног избора из базе информационог система Института за онкологију Војводине (*BIRPIS*).

3.3 ЕЛАПЕ хирушка техника

Хирушка техника ЕЛАПЕ процедуре има три фазе:

- Абдоминална фаза
- Перинеална фаза
- Фаза реконструкције

Након увода у општу ендотрахеалну анестезију у првом делу операције пацијент се поставља у $\times$ положај супинације уз Тренделенбург са раширеним ногама уз благу флексију у куковима и коленима (*Lloyd-Davies* положај). Абдоминални део ЕЛАПЕ хирушке процедуре укључује тоталну мезоректалну ексцизију као и код конвенционалне абдоминоперинеалне ампутације ректума (*TME*, детаљно описано у уводу). Након мобилизације сигмоидног колона и лигатуре горњих мезентеричних крвних судова препарат се пресече у нивоу ректо-сигмоидног прелаза уз постављање клема како је наведено у опису стандардне ампутације. Затим следи *TME*. Разлика је у томе што код ЕЛАПЕ хирушке технике тотална мезоректална ексцизија се врши до сакро-кокцигеалног споја постериорно, нивоа семених везикула код мушкараца или форникса вагине код жена антериорно и латералних лигамената бочно што знатно олакшава манипулисање у малој карлици поготово код мушкараца код којих је обично мала карлица уска уз знатно ограничен простор за рад. Код стандардне ампутације ректума потребно је да се *TME* врши знатно ниже до пода мале карлице и испод нивоа семених кесица и форникса вагине што често резултира јатрогеној повреди самог

препарата и мезоректалне фасције. Уз присуство локално узнатредовалог тумора, фиброзе и едема након зрачне терапије могућност неадекватно изведене *TME* је већа. Након наведене *TME*, следи извођење терминалне сигмоидостоме посебном кружном инцизијом лево латерално у доњем латералном квадранту предњег трбушног зида. Затим слети парцијално ослобађање оментума. Десни део оментума уколико је технички могуће се испрепарише и причврсти за проксимални крај препарата ректума. Приликом уклањања препарата у перинеалној фази наведени део оментума биће позициониран перинеално. Уколико технички није могуће испрепарисати довољно оментума процедура се наставља без наведеног дела. Следи провера хемостазе и постављање газе иза препарата ректума, постериорно у дно мале карлице. Лапаротомијска рана се затвара по анатомским слојевима уз шав коже и постављање колопласт кесе на изведену терминалну сигмоидостому. Следи перинеални део операције. Перинеална фаза се изводи у потрбушном „*Jak-Knife*“ (проне) положају. (Слика 9-11). Добро уигран тим анестезиолога, анестетичарки, хирурга, инструментарки и хигијеничарки пребацивање пацијента из „*Lloyd-Davies*“ положаја у „*Jak-Knife*“ (проне) положај обави за најмање 15 минута. Наставци за проне позицију који се постављају на оперативни сто подразумевају наставак за главу, грудни кош и карлицу (Слика 12,13). Након промене положаја и провере хемодинамских параметара од стране анестезиолога следи припрема оперативног поља перинеалног дела, лучна инцизија коже и поткожног ткива (Слика 14). Анатомске структуре су овом случају постављене обрнуте него код стандардне абдоминоперинеалне ексцизије. Дисекција се прво започиње постериорно, затим бочно па антериорно. За разлику од стандардне АПЕ оперативно поље перинеалне фазе је знатно конформније и приступачније како за оператера тако и за асистенте који овим приступом знатно брже и боље усвајају и уче јер је визуелизација знатно олакшана. Постериорном дисекцијом се приступа врху кокцигеалне кости које се пресеке и уклони. Код жена и мршавих пацијената где је приступ знатно олакшан пресецање врха кокцигеалне кости није увек неопходно. Следи латерална дисекција екстралеваторно која подразумева уклањање екстралеваторних мишића и сфинктерског апарата ректума у блоку (Слика 15). Затим се наставља постериорна дисекција када уласком у под мале карлице верификујемо газу постављену у абдоминалном делу операције. Наведени маневар је врло битан из разлога што превенирамо повреду танких црева који се често могу наћи у малој карлици након промене положаја пацијента (слика 18). Следи антериорна дисекција и одвајање препарата од простате код мушкараца и вагине код жена. Следи уклањање препарата из мале карлице и позиционирана претхофно причвршћеног оментума у под мале карлице односно у предео перинеалног дефекта (Слика 16,17). Након завршене дисекције уклања се препарат ректума који има цилиндричан изглед за разлику од изгледа у облику пешчаног сата код стандардне ампутације ректума (Слика 23). Ово је кључан моменат у превенцији позитивне циркумферентне маргине из разлога што је екстралеваторно ткиво у блоку одстрањено и могућност добијања латералног резидуалног статуса је минимална. Дрен се поставља перинеално са врхом у малу карлицу. Следи фаза реконструкције перинеума која се изводи претходно мобилисаним оментумом, комбинацијом оментума са полипропиленском, композитном или биолошком мрежицом или мускуло-кутаним флаповима (глутеус максимус флап,

ректус абдоминис флап или грацилис флап). У ретким случајевима уколико оментум није мобилисан, а хирург нема могућност пласирања мрежице може се перинеални дефект реконструисати појединачним ресорптивним сутурама (Слика 19-21). Следи реконструкција меких ткива и шав коже перинеалне ране (Слика 21) (172-182).



Слика 9. Пацијент постављен у „Jack-Knife“ (проне) положај



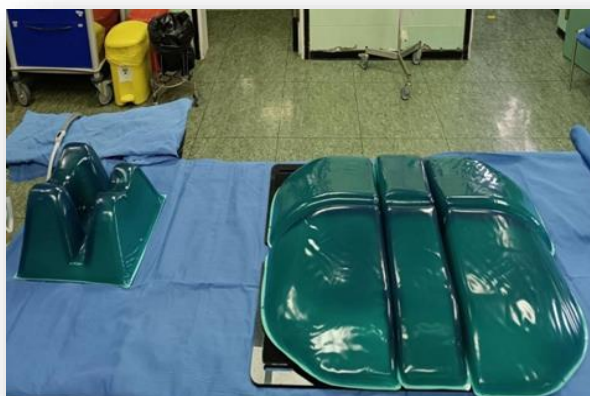
Слика 10. Пацијент постављен у „Jack-Knife“ (проне) положај



Слика 11. Пацијент постављен у „Jack-Knife“ (проне) положај



Слика 12. Наставци за проне положај



Слика 13. Наставци за проне положај



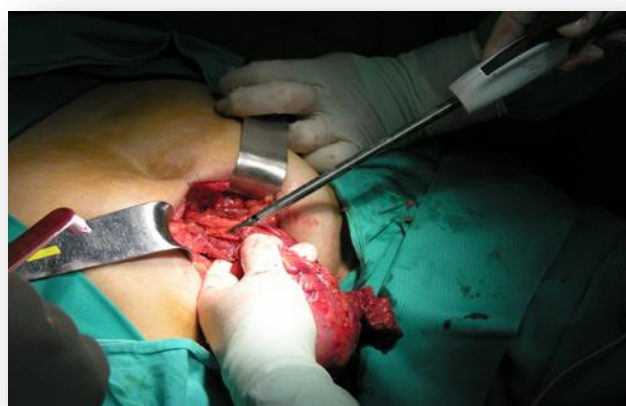
Слика 14. Обележавање места инцизије у перинеалној фази операције



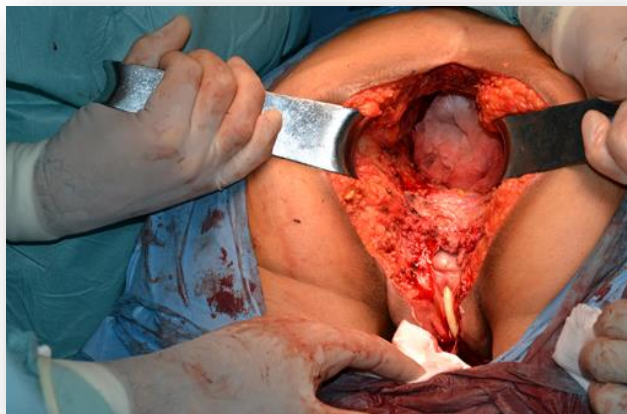
Слика 15. Латерална дисекција екстралеваторно



Слика 16. Препарат ректума са мобилисаним оментумом



Слика 17. Одвајање препарата ректума од оментума



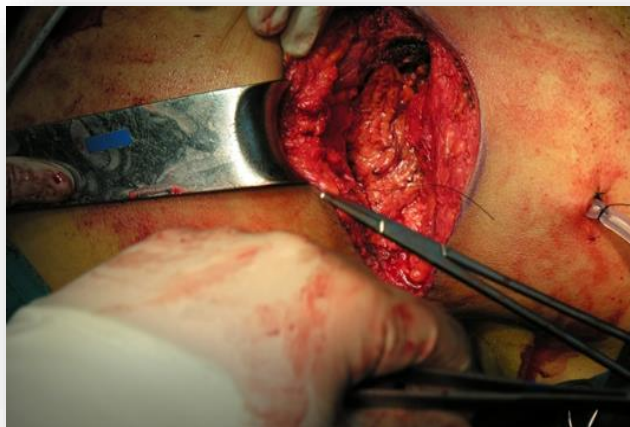
Слика 18. Газа пласирана у абдоминалној фази операције уз одстрањен препарат ректума



Слика 19. Фаза реконструкције: постављање мрежице



Слика 20. Фаза реконструкције: постављена мрежица



Слика 21. Фаза реконструкције: реконструкција оментумом



Слика 22. Реконструкција поткожног ткива и коже и постављени дренажи



Слика 23. Цилиндричан препарат ректума

3.4 Критеријуми за укључивање у студију

1. Патохистолошки доказан аденокарцином ректума

2. Обављен преоперативни стејцинг (колоноскопија или ректоскопија, МР мале карлице, ЦТ или ултразвук абдомена, РТГ или ЦТ грудног коша).
3. Успешно изведена радикална операција

3.5 Критеријуми за искључивање из студије

1. Синхрони малигни тумор било које локализације
2. Преоперативно или интраоперативно дијагностикована метастатска болест
3. Пацијенти код којих је ампутација ректума изведена због локалног рецива
4. Пацијенти код којих се интраоперативно утврди немогућност извођена планиране радикалне операције (карциноза перитонеума, инфилтрација суседних органа)
5. Смртни исход у периоперативном и постоперативном периоду који није у директној вези са компликацијама саме операције (неуролошко-кардио-пулмонални узроци)

3.6 Формирање базе података

Подаци су прикупљани анамнестички, увидом у медицинску документацију пацијената и увидом у историју лечења и постоперативно амбулантно праћење користећи информациони систем Института за онкологију Војводине – БИРПИС, делом проспективно, делом ретроспективно.

Регистровани подаци обухватају:

1. Пол подељен на мушки и женски
2. Старост пацијента карактерисан као број година од рођења до тренутка операције карцинома ректума. У студију су укључени пацијенти старији од 18 година.
3. АСА скор који је одређиван од стране анестезиолога у склопу преоперативне припреме пацијената према класификацији Америчког друштва анестезиолога
4. Присуство коморбидитета пацијента у виду кардиоваскуларних, неуролошких, пулмолошких и ендокринолошких коморбидитета
5. Преоперативи Т стадијум је одређиван на основу радиолошког извештаја магнетне резонанце мале карлице. Унесене су категорије T1, T2, T3 и T4 према одредницама важеће ТНМ класификације.
6. Преоперативи Н стадијум који је одређиван на основу радиолошког извештаја магнетне резонанце мале карлице. Унесене су N1 и N2 категорије према важећој ТНМ класификацији.
7. Неоадјувантна терапија. Пацијенти су сврстани у три групе: пацијенти који нису примили неоадјувантну терапију, пацијенти који су примили кратки (укупно 25 Gy) и дуги протокол (укупно 50 Gy) зрачне терапије у склопу неоадјувантног протокола.
8. Локална инфилтрација суседних органа која је подразумевала сврставање пацијената у групу без инфилтрације суседних органа и групе са инфилтрацијом вагине, утеруса, семених кесица, простате и леватора ани.
9. Присуство или одсуство ранијих операција

10. Врста операције. Пацијенти су подељени у две групе према врсти изведене хирушке технике (ЕЛАПЕ и АПЕ).
11. Датум операције
12. Ресекција или презервација врха кокцигелане кости код пацијента оперисаних ЕЛАПЕ хирушком техником.
13. Дужина операције мерена у минутима
14. Реконструкција пода мале карлице након ЕЛАПЕ хирушке оперативне процедуре која је подразумевала реконструкцију оментумом, полипропиленском, композитном и биолошком мрежицом, као и комбинацију претходно наведеног.
15. Ране компликације су подразумевале компликације које су настале у постоперативном периоду током хоспитализације пацијената и непосредно након отпуста пацијента. Подразумевале су: инфекцију лапаротомијске ране, инфекцију перинеалне ране, дехисценција лапаротомијске и перинеалне ране, некрозу коже перинеалне ране, присуство продужене постоперативне фебрилности, постоперативни илеус и ретенцију урина.
16. Дужина хоспитализације мерена у данима
17. Патолошки Т стадијум који је одређиван постоперативно на основу патохистолошког извештаја од стране патолога Института за онкологију Војводине. Унесене су категорије T1, T2, T3 и T4 према одредницама важеће ТНМ класификације.
18. Патолошки Н стадијум који је подразумевао број прегледаних лимфних чворова код којих је утврђено присуство метастазе аденокарцинома колоне - унесене су N1 и N2 категорије према важећој ТНМ.
19. Укупан број одстрањених лимфних нодуса
20. Број метастатски измењених лимфних нодуса
21. Градус тумора. Градус тумора означава степен диферентованости туморских ћелија обележен бројевима од 1 до 2, где број 1 представља добро и средње диферентован тумор и број 2 лоше диферентован тумор.
22. Интраоперативна перфорација препарата ректума коју смо поделили у три групе. Прва група је подразумевала пацијенте без ИОП. Друга група пацијенте са патолошком перфорацијом и трећа група са јатрогеном перфорацијом препарата коју смо верификовали на основу макроскопског описа по извештају патолога.
23. Позитивна циркумферентна ресекциона маргина је означена као позитивна или негативна. Позитивна циркумферентна маргина подразумева присуство тумора на бочним странама препарата.
24. Постоперативни стадијум болести. На темељу важеће ТНМ класификације одређиван је општи стадијум проширености болести. Пацијенти се сврставани у IV стадијума на основу патолошке ТНМ класификације.
25. Касне компликације. Компликације настале након отпуста пацијента из болнице. Подразумевале су присуство или одсуство сексуалне дисфункције, уринарне инконтиненције, хронични бол у малој карлици, појаву перистомалне, перинеалне и вентралне постинцизионе херније и постоперативни илеус верификован у праћењу након отпуста пацијента.

26. Локални рецидив је дефинисан као локални релапс болести у малој карлици након радикалне операције, означен је као присуство или одсуство локалног рецидива.
27. Релапс болести у виду метастаза који је дефинисан као појава метастазана јетри и плућима у периоду праћења.
28. Укупно преживљавање у месецима израчунат Kaplan-Meier кривом преживљавања.
29. Преживљавање без релапса болести у месецима (локлани рецидив, појава метастаза) који је подразумевао број месеци од операције до датума откривања релапса болести.

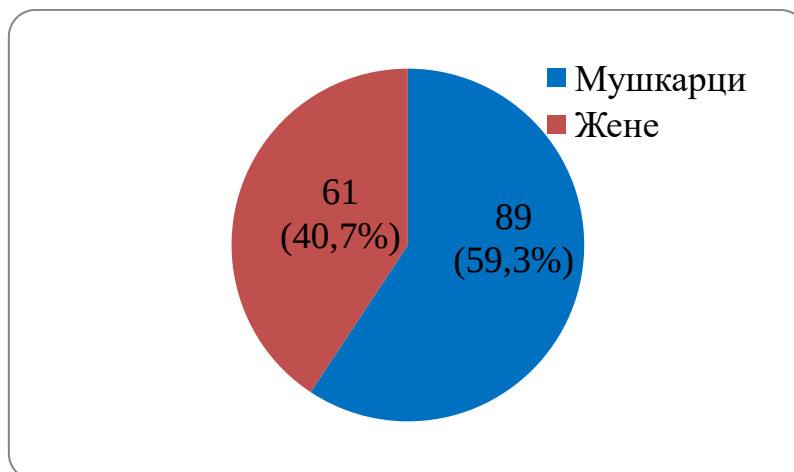
3.7 Статистичка обрада података

Прикупљени подаци унесени су делом проспективно, делом ретроспективно у формирану базу података у SPSS верзија 21.0 (*Statistical Package for Social Sciences SPSS 21.0 Inc, USA*). У раду су се користиле методе дескриптивне и аналитичке статистике. Од метода дескриптивне статистике користиле су се мере централне тенденције и мере варијабилитета и то: аритметичка средина са стандардном девијацијом, медијана, минималне и максималне вредности, релативни бројеви за категоријске варијабле. Од метода аналитичке статистике кориштене су методе за процену значајности разлике и то: Студентов (*Student*) t-тест за везане узорке, нумеричка једнофакторска анализа варијансе (*ANOVA*). Од непараметријских тестова за процену разлике међу групама кориштен је хи квадрат, Фишеров (*Fisher*) и Крускал-Волисов (*Kruskal-Wallis*) тест. Анализа фактора ризика за настанак релапса и смрти као последица релапса након операције колоректалног карцинома рађена је мултиваријантном Кокс пропорционалном регресионом анализом. За статистичку обраду података кориштен је програмски пакет SPSS верзија 21.0 (*Statistical Package for Social Sciences SPSS 21.0 Inc, USA*). Статистички значајна разлика постоји уколико је р вредност мања од 0,05. Обрада и презентација података (табеле и графикони) су урађени у софтверском пакету Мајкрософт офис (*MS Word, Excel, Power Point 2010*).

4. Резултати

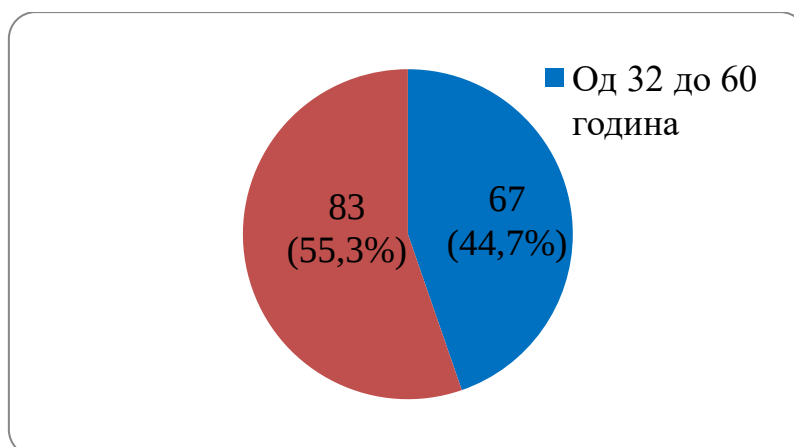
4.1 Дистрибуција пацијената према полу и старости

У истраживању је учествовало 150 пацијената од чега је више од половине (59,3%) било мушког пола, док је 40,7% пацијената било женског пола (Графикон 1).



Графикон 1. Дистрибуција пацијената према полу.

Просечна старост пацијената била је $62,15 \pm 11,23$ година. Пацијенти су према старости подељени на две групе, групу од 32 до 60 година (44,7%) и групу старијих, од 61 до 87 година (55,3%) (Графикон 2).



Графикон 2. Дистрибуција пацијената према старости.

И истраживању је 75 пацијената (50%) подвргнуто ЕЛАПЕ оперативној техници, док је 75 пацијената (50%) оперисано АПЕ оперативном техником. Између група пацијената подељених према врсти коршћене оперативне технике није уочена значајна разлика у односу на пол. Међутим, ЕЛАПЕ техника је високо статистички значајно чешће ($p <$

0,001) коришћена у млађој групи пацијената (64%) у односу на АПЕ технику (25,3%). (Табела 5).

Пол и старост пацијената	ЕЛАПЕ		АПЕ		p
	(n=75)		(n=75)		
	n	%	n	%	
Пол					
Мушкарци	43	57,3	46	61,3	0,618*
Жене	32	42,7	29	38,7	
Старост					
Од 32 до 60 година	48	64,0	19	25,3	<0,001*
Од 61 до 87 година	27	36,0	56	74,7	
Старост, СВ±СД	57,28±9,83		67,03±10,45		<0,001**

Табела 5. Дистрибуција пацијената према полу и старости између група пацијената подељених према врсти изведене оперативне технике.

(ЕЛАПЕ - екстралеваторна абдоминоперинеална ексцизија ректума, АПЕ - стандардна абдоминоперинеална ексцизија ректума, СВ – средња вредност, СД – стандардна девијација, p – статистичка значајност, *хи-квадрат тест, **Мен-Витнијев тест)

4.2 Дистрибуција пацијената према АСА скору

Табела 6. приказује дистрибуцију пацијената оперисаних ЕЛАПЕ и АПЕ техником у односу на клинички и физиолошки статус пацијената измерен уз помоћ АСА скорa. Дobar физички статус (АСА скор 1) имало је 8 пацијената (5,3%). Благо системско обољење које је без ограничења (АСА скор 2) имало је 115 (76,7%) пацијената, док је 27 (18%) пацијената имало АСА скор 3, тј. умерено до озбиљно системско обољење са постојањем ограничења функције. Између група пацијената подељених према врсти коришћене оперативне технике уочена је статистички значајна разлика у АСА скоровима ($p = 0,032$). АСА скор 2 је значајно чешће измерен у групи пацијената оперисаних ЕЛАПЕ техником (81,3%) у односу на групу оперисану АПЕ техником (72%), такође, АСА скор 3 је био значајно чешћи код пацијената оперисаних АПЕ техником (25,3%) у односу на пацијенте оперисане ЕЛАПЕ техником (10,7%) (Табела 6).

	ЕЛАПЕ		АПЕ		Укупно		
АСА скор	(n=75)		(n=75)		(n=150)		p*
	n	%	n	%	n	%	
АСА скор							
ACA 1	6	8,0	2	2,7	8	5,3	
ACA 2	61	81,3	54	72,0	115	76,7	0,032
ACA 3	8	10,7	19	25,3	27	18,0	

Табела 6. Дистрибуција пацијената према АСА скору између група пацијената подељених према врсти изведене оперативне технике.

(ЕЛАПЕ - екстралеваторна абдоминоперинеална ексцизија ректума, АПЕ - стандардна абдоминоперинеална ексцизија ректума, АСА – процена физичког статуса, p – статистичка значајност, *хи-квадрат тест)

4.3 Учесталости и врста коморбидитета

Табела 7. приказује учесталост коморбидитета између група пацијената подељених према врсти примењене оперативне технике. Од укупног броја пацијената 82 (54,7%) није имало коморбидитете, 6% имало је ендокринолошке коморбидитете (сви пацијенти дијабетес мелитус тип 2), 34% пацијената имало је кардиоваскуларне коморбидитете, 4% пацијената имало је комбиновано кардиоваскуларне и ендокринолошке (дијабетес мелитус тип 2) коморбидитете, док је 1,3% пацијената имало пулмолошке коморбидитете. Између група пацијената подељених према врсти примењене оперативне технике није уочена значајна разлика у учесталости коморбидитета (Табела 7).

	ЕЛАПЕ		АПЕ		Укупно		
Коморбидитети	(n=75)		(n=75)		(n=150)		p*
	n	%	n	%	n	%	
Коморбидитети							
Без коморбидитета	42	56,0	40	53,3	82	54,7	
Ендокринолошки	2	2,7	7	9,3	9	6,0	
Кардиоваскуларни	28	37,3	23	30,7	51	34,0	
Кардиоваскуларни и							0,408
ендокринолошки	2	2,7	4	5,3	6	4,0	
Пулмолошки	1	1,3	1	1,3	2	1,3	

Табела 7. Учесталости и врста коморбидитета између група пацијената подељених према врсти изведене оперативне технике.

(ЕЛАПЕ - екстралеваторна абдоминоперинеална експизија ректума, АПЕ - стандардна абдоминоперинеална експизија ректума, p – статистичка значајност, *хи-квадрат тест)

4.4 Дистрибуција пацијената према преоперативном Т стадијуму

Од укупног броја пацијената 2 пацијента (1,4%) имало је Т1 стадијум, 43 пацијента (28,7%) имало је Т2 стадијум, 86 (55,3%) Т3 стадијум, док је 19 (14,7%) пацијената имало Т4 стадијум болести. Између група пацијената подељених према врсти примењене оперативне технике уочена је висока статистички значајна разлика у преоперативном Т стадијуму болести ($p = 0,008$). Пацијенти из групе ЕЛАПЕ имали су чешће Т2 стадијум (34,7%) и Т4 стадијум болести (21,3%) у односу на пацијенте из групе АПЕ (22,7% у односу на 8%). Такође, пацијенти из групе АПЕ чешће су имали Т3 стадијум (69,3%) у односу на пацијенте из групе ЕЛАПЕ (41,3%) (Табела 8).

Преоперативни Т стадијум	ЕЛАПЕ		АПЕ		Укупно		p*
	(n=75)		(n=75)		(n=150)		
	n	%	n	%	n	%	
Т стадијум							
T1	2	2,6	0	0,0	2	1,4	
T2	26	34,7	17	22,7	43	28,7	
T3	31	41,3	55	69,3	86	55,3	
T4	16	21,3	3	8,0	19	14,7	0,008

Табела 8. Дистрибуција пацијената према преоперативном Т стадијуму између група пацијената подељених према врсти изведене оперативне технике.

(ЕЛАПЕ - екстралеваторна абдоминоперинеална ексцизија ректума, АПЕ - стандардна абдоминоперинеална ексцизија ректума, p – статистичка значајност, *хи-квадрат тест)

4.5 Дистрибуција пацијената према преоперативном Н стадијуму

Од укупног броја пацијената 72 пацијента (48%) имало је Н0 стадијум болести, 75 пацијент (50%) Н1 стадијум, док је 3 пацијента (2%) имало је Н2 стадијум. Између група пацијената подељених према врсти примењене оперативне технике није уочена статистички значајна разлика у односу на преоперативни Н стадијум болести (Табела 9).

Преоперативни Н стадијум	ЕЛАПЕ		АПЕ		Укупно		p*
	(n=75)		(n=75)		(n=150)		
	n	%	n	%	n	%	
Н стадијум							
Н0	32	42,7	40	53,3	72	48,0	0,391
Н1	41	54,7	34	45,3	75	50,0	
Н2	2	2,7	1	1,3	3	2,0	

Табела 9. Дистрибуција пацијената према преоперативном Н стадијуму између група пацијената подељених према врсти изведене оперативне технике.

(ЕЛАПЕ - екстралеваторна абдоминоперинеална ексцизија ректума, АПЕ - стандардна абдоминоперинеална ексцизија ректума, p – статистичка значајност, *хи-квадрат тест)

4.6 Учесталост примене неоадјувантне зрачне терапије

Од укупног броја пацијената 55 (36,7%) није примало неоадјувантну терапију, 80 (53,3%) је примало неоадјувантну терапију по дугом протоколу (50 Gy), док је 15 (10%) пацијената примало неоадјувантну зрачну терапију по кратком протоколу (25 Gy). Између група пацијената подељених према врсти примењене оперативне технике уочена је висока статистички значајна разлика ($p = 0,009$) у односу на учесталост примене и дозе примењене неоадјувантне зрачне терапије. Пацијенти оперисани АПЕ техником чешће нису примали неоадјувантну зрачну терапију (41,3%) у односу на пацијенте оперисане ЕЛАПЕ техником (32%). Пацијенти оперисани ЕЛАПЕ техником чешће су примали неоадјувантну зрачну терапију по дугом протоколу (64%) у односу на пацијенте оперисане са АПЕ (42,7%). Такође, пацијенти из групе АПЕ чешће су лечени кратким протоколом неоадјувантне зрачне терапије (16%) у односу на пацијенте из групе ЕЛАПЕ (4%) (Табела 10).

	ЕЛАПЕ		АПЕ		Укупно		
Примена неођјувантне зрачне терапије	(n=75)		(n=75)		(n=150)		p*
	n	%	n	%	n	%	
Неоадђјуватна терапија							
Не	24	32,0	31	41,3	55	36,7	
Да, 50 Gy	48	64,0	32	42,7	80	53,3	0,009
Да, 5 x 5 Gy	3	4,0	12	16,0	15	10,0	

Табела 10. Учесталост примене неоадјувантне зрачне терапије између група пацијената подељених према врсти изведене оперативне технике.

(ЕЛАПЕ - екстралеваторна абдоминоперинеална ексцизија ректума, АПЕ - стандардна абдоминоперинеална ексцизија ректума, p – статистичка значајност, *хи-квадрат тест)

4.7 Учесталост туморске локалне инфилтрације суседних органа

Већина пацијената (121, 80,7%) није имало локалну инфилтрацију тумора у суседне органе, 11 (7,3%) имало је инфилтрацију у вагини, 4 (2,7%) у вагину и утерус, 4 (2,7%) у простату и 10 (6,7%) имало је локалну инфилтрацију тумора у мишић леватора ани. Између група пацијената подељених према врсти примењене оперативне технике уочена је висока статистички значајна разлика ($p = 0,009$) у односу на учесталост локалне инфилтрације суседних органа и врсту инфилтрираног органа. Пацијенти оперисани ЕЛАПЕ техником чешће су имали локалну инфилтрацију тумором у суседне органе (30,7%) у односу на пацијенте оперисане АПЕ техником (8%). Такође, инфилтрација вагине (12%), вагине и утеруса (4%), простате (5,3%) и леватора ани (9,3%) била је значајно чешћа код пацијената оперисаних ЕЛАПЕ техником у односу на пацијенте оперисане АПЕ техником (2,7%, 1,3%, 0% и 4%) (Табела 11).

	ЕЛАПЕ		АПЕ		Укупно		p*
Локална инфилтрација тумора суседних органа	(n=75)		(n=75)		(n=150)		
	n	%	n	%	n	%	
Инфилтрација органа							
Не	52	69,3	69	92,0	121	80,7	0,009
Да, инфилтрација вагине	9	12,0	2	2,7	11	7,3	
Да, инфилтрација вагине и утеруса	3	4,0	1	1,3	4	2,7	
Да, инфилтрација простате	4	5,3	0	0,0	4	2,7	
Да, инфилтрација леватора ани	7	9,3	3	4,0	10	6,7	

Табела 11. Учесталост туморске локалне инфилтрације суседних органа између група пацијената подељених према врсти изведене оперативне технике.

(ЕЛАПЕ - екстралеваторна абдоминоперинеална ексцизија ректума, АПЕ - стандардна абдоминоперинеална ексцизија ректума, p – статистичка значајност, *хи-квадрат тест)

4.8 Учесталост ранијих операција

Табела 12. показује да је 21 (14%) пацијент имао ранији оперативни захват, док преосталих 129 (86%) пацијената није имало раније операције. Између група пацијената подељених према врсти примењене оперативне технике није уочена статистички значајна разлика у односу на постојање ранијих операција (Табела 12).

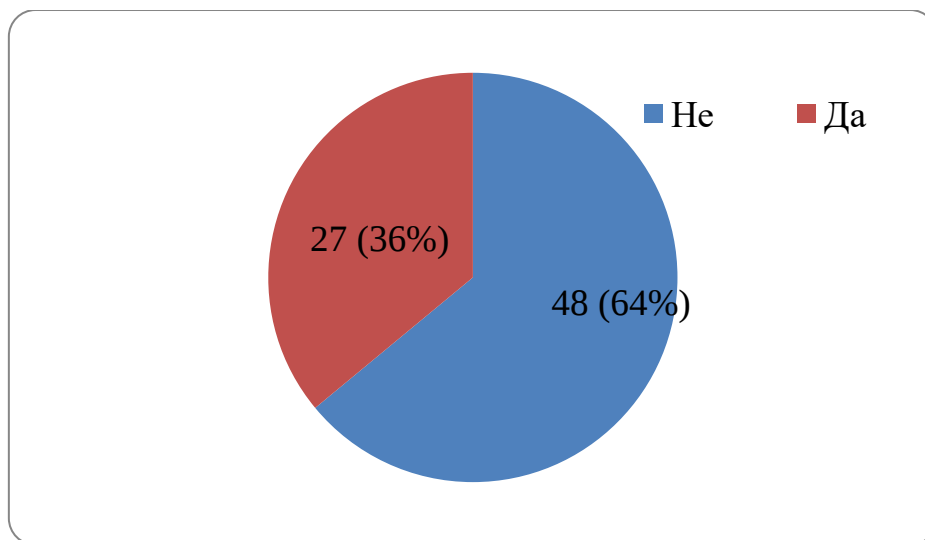
	ЕЛАПЕ		АПЕ		Укупно		p*
Раније операције	(n=75)		(n=75)		(n=150)		
	n	%	n	%	n	%	
Раније операције							
Не	62	82,7	67	89,3	129	86,0	0,239
Да	13	17,3	8	10,7	21	14,0	

Табела 12. Учесталост ранијих операција између група пацијената подељених према врсти изведене оперативне технике.

(ЕЛАПЕ - екстралеваторна абдоминоперинеална ексцизија ректума, АПЕ - стандардна абдоминоперинеална ексцизија ректума, p – статистичка значајност, *хи-квадрат тест)

4.9 Дистрибуција пацијената оперисаних ЕЛАПЕ оперативном техником у односу на ресекцију или презервацију врха кокцигелане кости

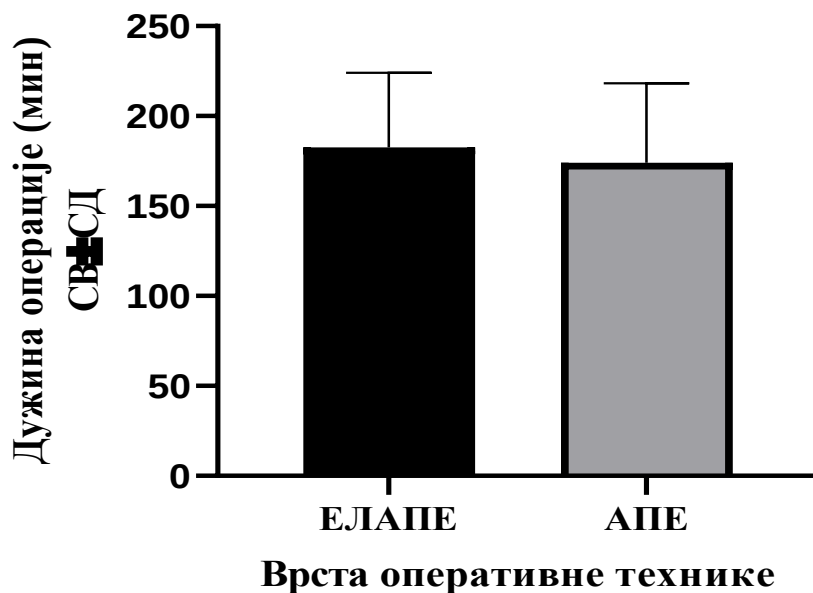
У групи пацијената оперисаних ЕЛАПЕ хируршком техником код 27 (36%) пацијената урађена је ресекција врха кокцигеалне кости, док код преосталих 48 (64%) пацијената из ове групе ресекција врха кокцигеалне кости није рађена (Графикон 3).



Графикон 1. Дистрибуција пацијената оперисаних ЕЛАПЕ оперативном техником у односу на ресекцију или презервацију врха кокцигелане кости.

4.10 Просечна дужина трајања операције у минутима

Између група пацијената подељених према врсти примењене операције није уочена статистички значајна разлика у просечној дужини трајања операције. Просечно трајање ЕЛАПЕ било је $182,67 \pm 41,56$ минута, док је просечно трајање АПЕ било $174,00 \pm 44,20$ минута (Графикон 4).

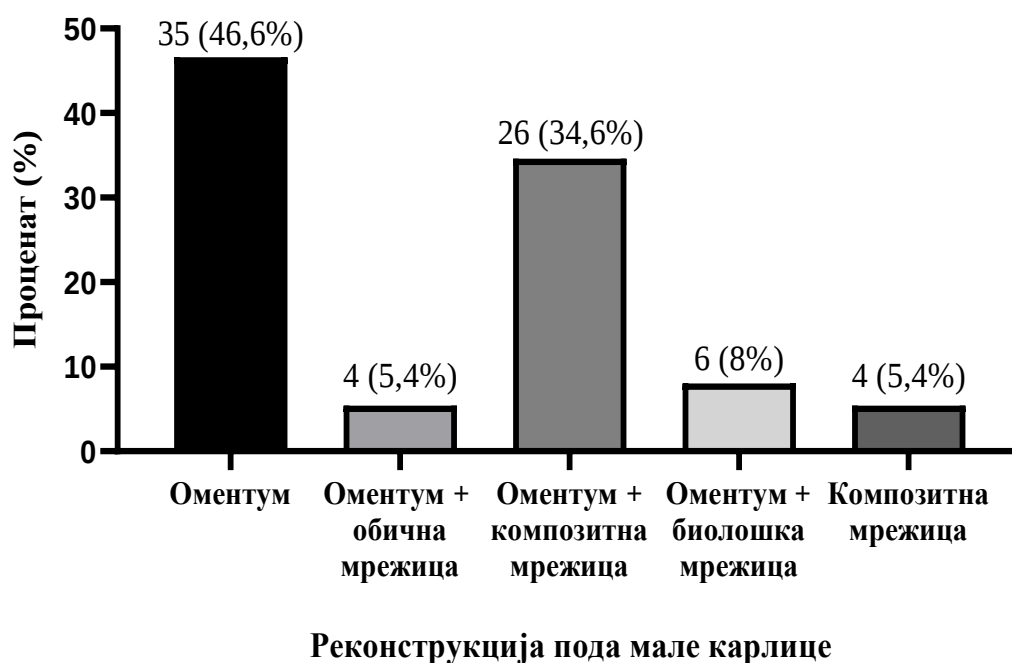


Графикон 4. Просечна дужина трајања операције у минутима између група пацијената подељених према врсти примењене оперативне технике.

СВ – средња вредност, СД – стандардна девијација (Мен-Витнијев тест)

4.11 Дистрибуција пацијената оперисаних ЕЛАПЕ оперативном техником у односу на реконструкцију пода мале карлице

Графикон 5 приказује да је унутар групе пацијената оперисаних ЕЛАПЕ оперативном техником реконструкција оментумом урађена код 35 (46,6%) пацијената, комбинована реконструкција оментумом + мрежицом урађена је код 4 (5,4%) пацијента, реконструкција оментумом са композитном мрежицом урађена је код 26 (34,6%) пацијената, реконструкција оментумом у комбинацији са биолошком мрежицом урађена је код 6 (8%) пацијената, а реконструкција композитном мрежицом урађена је код 4 (5,4%) пацијента (Графикон 5).



Графикон 2. Дистрибуција пацијената оперисаних ЕЛАПЕ оперативном техником у односу на реконструкцију пода мале карлице.

4.12 Учесталост раних компликација

Табела 13 показује да су се компликације настале у постоперативном периоду током хоспитализације и непосредно након отпуста пацијента јавиле код 36 (24%) пацијената, док се ране постоперативне компликације нису појавиле код 114 (76%) пацијената. Осам пацијената (5,3%) имало је инфекцију лапаротомијске ране, 14 (9,3%) инфекцију перинеалне ране, 2 (1,3%) дехисценцију лапаротомије, 2 (1,3%) дехисценцију коже перинеалне ране, 2 (1,3) пацијента имало је дехисценцију и некрозу дела коже и перинеалне ране, 3 (2%) пацијента била су фебрилна непосредно након операције, 3 (2%) пацијента су имали илеус и двоје пацијената (1,3%) имало је ретенцију мокраће. Између група пацијената подељених према учесталости и врсти раних компликација није уочена статистички значајна разлика (Табела 13).

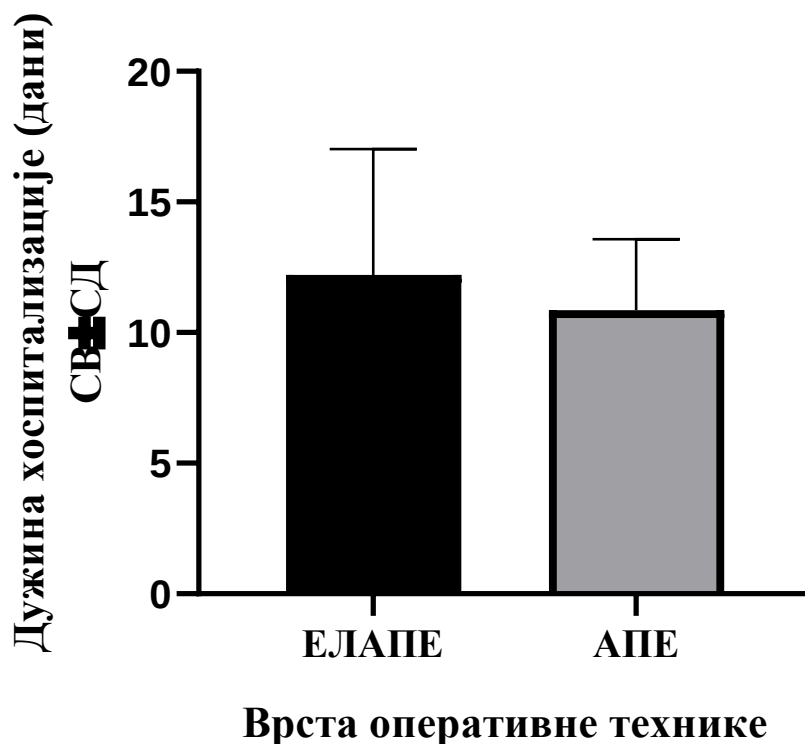
	ЕЛАПЕ		АПЕ		Укупно		p*
Ране постоперативне компликације	(n=75)		(n=75)		(n=150)		
	n	%	n	%	n	%	
Ране компликације							
Без компликација	56	74,7	58	77,3	114	76,0	
Инфекција							
лапаротомијске ране	4	5,3	4	5,3	8	5,3	
Инфекција перинеалне ране	8	10,7	6	8,0	14	9,3	
Дехисценција лапаротомије	0	0,0	2	2,7	2	1,3	
Дехисценција коже							
перинеалне ране	1	1,3	1	1,3	2	1,3	
Дехисценција и некроза							
дела коже и преинеалне ране	2	2,7	0	0,0	2	1,3	
Фебрилност	1	1,3	0	0,0	3	2,0	
Илеус	3	4,0	0	0,0	3	2,0	
Ретенција мокраће	0	0,0	2	2,7	2	1,3	

Табела 13. Учесталост компликација између група пацијената подељених према врсти изведене оперативне технике.

(ЕЛАПЕ - екстралеваторна абдоминоперинеална ексцизија ректума, АПЕ - стандардна абдоминоперинеална ексцизија ректума, p – статистичка значајност, *хи-квадрат тест)

4.13 Просечна дужина трајања хоспитализације у данима

Између група пацијената подељених према врсти примењене оперативне технике није уочена статистички значајна разлика у просечној дужини трајања хоспитализације. Просечно трајање хоспитализације у групи ЕЛАПЕ било је $12,20 \pm 4,83$ дана, док је просечно трајање хоспитализације у групи АПЕ било $10,85 \pm 2,72$ дана (Графикон 6).



Графикон 6. Просечна дужина трајања хоспитализације у данима између група пацијената подељених према врсти примењене оперативне технике.

СВ – средња вредност, СД – стандардна девијација (Мен-Витнијев тест)

4.14 Дистрибуција пацијената према патохистолошком Т стадијуму

Патохистолошки Т1 стадијум имало је двоје пацијената (1,3%), Т2 стадијум имало је 50 пацијената (33,3%), Т3 стадијум 86 (57,3%), Т4 стадијум имало је 8 пацијената (5,3%), док је комплетну хистолошку регресију имало 4 пацијената (2,7%). Између група пацијената подељених према врсти примењене оперативне технике уочена је висока статистички значајна разлика у постоперативном Т стадијуму болести ($p = 0,018$). Пацијенти из групе ЕЛАПЕ имали су значајно ређе Т2 стадијум (25,3%) у односу на пацијенте из групе АПЕ (41,3%). Такође, пацијенти из групе ЕЛАПЕ чешће су имали Т4 стадијум (10,7%) у односу на пацијенте из групе АПЕ (0%) (Табела 14).

	ЕЛАПЕ		АПЕ		Укупно		p*
Патохистолошки Т стадијум	(n=75)		(n=75)		(n=150)		
	n	%	n	%	n	%	
Т стадијум							
T1	1	1,3	1	1,3	2	1,3	0,018
T2	19	25,3	31	41,3	50	33,3	
T3	44	58,7	42	56,0	86	57,3	
T4	8	10,7	0	0,0	8	5,3	
Комплетна хистолошка регресија	3	4,0	1	1,3	4	2,7	

Табела 14. Дистрибуција пацијената према патохистолошком Т стадијуму између група пацијената подељених према врсти изведене оперативне технике.

(ЕЛАПЕ - екстралеваторна абдоминоперинеална ексцизија ректума, АПЕ - стандардна абдоминоперинеална ексцизија ректума, p – статистичка значајност, *хи-квадрат тест)

4.15 Дистрибуција пацијената према патохистолошком Н стадијуму

Од укупног броја пацијената 80 пацијента (53,3%) имало је Н0 постоперативни патохистолошки стадијум болести, 48 пацијената (32%) Н1 стадијум, 17 пацијената (11,3%) имало је Н2 стадијум, док код 5 пацијената (3,3%) нису нађени лимфни нодуси. Између група пацијената подељених према врсти примењене оперативне технике није уочена статистички значајна разлика у односу на постоперативни патохистолошки Н стадијум болести (Табела 15).

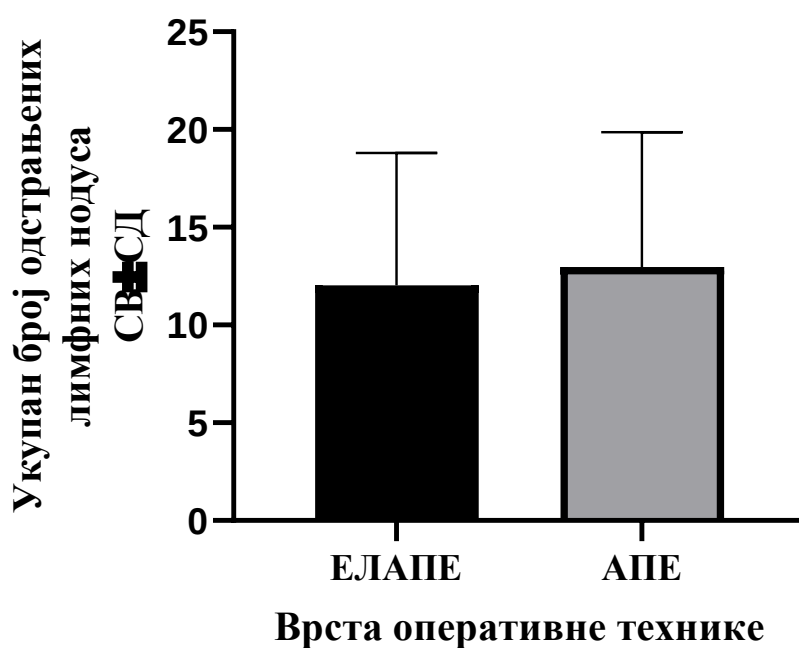
	ЕЛАПЕ		АПЕ		Укупно		p*
Патолошки Н стадијум	(n=75)		(n=75)		(n=150)		
	n	%	n	%	n	%	
Н стадијум							
Н0	40	53,3	40	53,3	80	53,3	
Н1	26	34,7	22	29,3	48	32,0	
Н2	7	9,3	10	13,3	17	11,3	0,786
Нису нађени лимфни нодуси	2	2,7	3	4,0	5	3,3	

Табела 15. Дистрибуција пацијената према патохистолошком Н стадијуму између група пацијената подељених према врсти изведене оперативне технике.

(ЕЛАПЕ - екстралеваторна абдоминоперинеална ексцизија ректума, АПЕ - стандардна абдоминоперинеална ексцизија ректума, p – статистичка значајност, *хи-квадрат тест)

4.16 Просечан укупан број одстрањених лимфних нодуса

Између група пацијената подељених према врсти примењене оперативне технике није уочена статистички значајна разлика у просечном укупном броју одстрањених лимфних нодуса. Просечан укупан број одстрањених лимфних нодуса у групи ЕЛАПЕ износио је $12,04 \pm 6,76$ нодуса, док је укупан просечан број одстрањених лимфних нодуса у групи АПЕ био $12,80 \pm 6,64$ нодуса (Графикон 7).

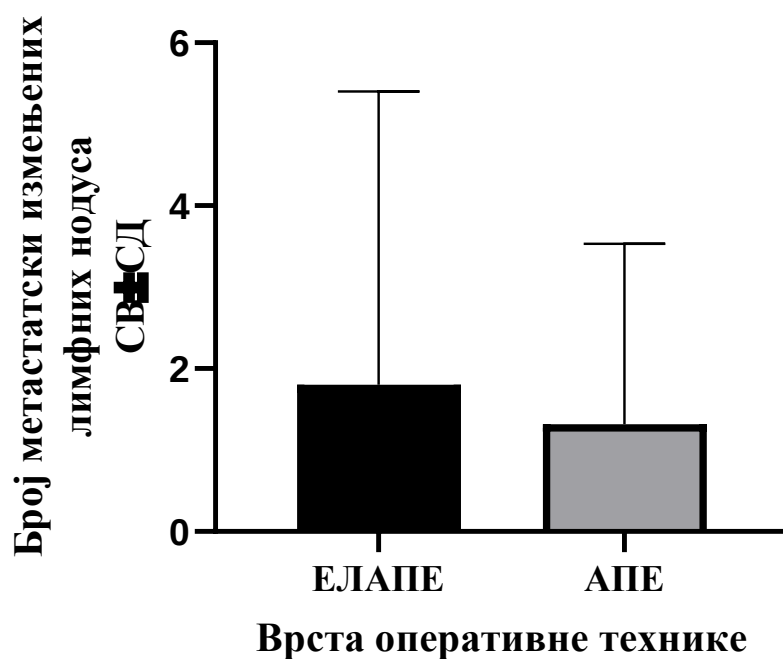


Графикон 7. Просечан укупан број одстрањених лимфних нодуса између група пацијената подељених према врсти примењене оперативне технике.

СВ – средња вредност, СД – стандардна девијација (Мен-Витнијев тест)

4.17 Просечан број метастатски измењених лимфних нодуса

Између група пацијената подељених према врсти примењене оперативне технике није уочена статистички значајна разлика у просечном броју метастатски измењених лимфних нодуса. Просечан број метастатски измењених лимфних нодуса у групи ЕЛАПЕ износио је $1,80 \pm 3,60$ нодуса, док је просечан број метастатски измењених лимфних нодуса у групи АПЕ био $1,32 \pm 2,21$ нодуса (Графикон 8).



Графикон 8. Просечан број метастатски измењених лимфних нодуса између група пацијената подељених према врсти примењене оперативне технике.

CB – средња вредност, СД – стандардна девијација (Мен-Витнијев тест)

4.18 Учесталост степена диферентованости (градуса) тумора

Од укупног броја пацијената 90 (65,3%) имало је тумор ниског градуса (градус 1 и 2) тј. добро и средње диферентован тумор, док је 52 (34,7%) пацијента имало тумор високог градуса тј. лоше диферентован тумор. Између група пацијената подељених према врсти примењене оперативне технике није уочена статистички значајна разлика у односу на градус тумора (Табела 16).

Степен диферентованости (градус) тумора	ЕЛАПЕ		АПЕ		Укупно		p*
	(n=75)		(n=75)		(n=150)		
	n	%	n	%	n	%	
Градус тумора							
Добро и средње диферентован	54	72,0	44	58,7	98	65,3	0,086
Лоше диферентован	21	28,0	31	41,3	52	34,7	

Табела 16. Учесталост степена диферентованости (градуса) тумора између група пацијената подељених према врсти изведене оперативне технике.

(ЕЛАПЕ - екстралеваторна абдоминоперинеална ексцизија ректума, АПЕ - стандардна абдоминоперинеална ексцизија ректума, p – статистичка значајност, *хи-квадрат тест)

4.19 Учесталост интраоперативне перфорације препарата

Од укупног броја пацијената 113 (75,3%) није имало интраоперативну перфорацију. Девет пацијената (6%) имало је патолошку интраоперативну перфорацију, док је 28 (18,7%) пацијената имало јатрогену интраоперативну перфорацију. Између група пацијената подељених према врсти примењене оперативне технике уочена је висока статистички значајна разлика ($p < 0,001$) у односу на учесталост и врсту интраоперативне перфорације. Значајно је већи број пацијената из групе оперисаних АПЕ техником имао интраоперативну перфорацију (40%) у односу на пацијенте оперисане ЕЛАПЕ техником (9,3%). Такође, патолошка (6,7%) и јатрогена интраоперативна перфорација (33,3%) биле су чешће у групи пацијената оперисаних АПЕ техником у односу на групу пацијената оперисаних ЕЛАПЕ техником (5,3% у односу на 4%) (Табела 17).

	ЕЛАПЕ		АПЕ		Укупно		
Интраоперативна перфорација	(n=75)		(n=75)		(n=150)		p*
	n	%	n	%	n	%	
Интраоперативна перфорација							
Без ИОП	68	90,7	45	60,0	113	75,3	
Патолошка ИОП	4	5,3	5	6,7	9	6,0	<0,001
Јатрогена ИОП	3	4,0	25	33,3	28	18,7	

Табела 17. Учесталост интраоперативне перфорације између група пацијената подељених према врсти изведене оперативне технике.

(ЕЛАПЕ - екстралеваторна абдоминоперинеална ексцизија ректума, АПЕ - стандардна абдоминоперинеална ексцизија ректума, ИОП – интраоперативна перфорација, p – статистичка значајност, *хи-квадрат тест)

4.20 Учесталост позитивне циркуферентне ресекционе маргине

Табела 18 показује да је 25 (16,7%) пацијената имало позитивну циркуферентну ресекциону маргину, док је преосталих 125 (83,3%) пацијената имало негативну циркуферентну ресекциону маргину. Између група пацијената подељених према врсти примењене оперативне технике уочена је статистички значајна разлика ($p = 0,016$) у односу на учесталост позитивности циркуферентне ресекционе маргине. Значајно је мањи број пацијената из групе оперисаних ЕЛАПЕ техником имало позитивну циркуферентну маргину (9,3%) у односу на групу пацијената оперисану АПЕ техником (24%) (Табела 18).

	ЕЛАПЕ		АПЕ		Укупно		p*
Циркумферентна ресекциона маргина	(n=75)		(n=75)		(n=150)		
	n	%	n	%	n	%	
ЦРМ							
Негативна ЦРМ	68	90,7	57	76,0	125	83,3	0,016
Позитивна ЦРМ	7	9,3	18	24,0	25	16,7	

Табела 18. Учесталост позитивне циркуферентне ресекционе маргине између група пацијената подељених према врсти изведене оперативне технике.

(ЕЛАПЕ - екстралеваторна абдоминоперинеална ексцизија ректума, АПЕ - стандардна абдоминоперинеална ексцизија ректума, ЦРМ - циркуферентна ресекциона маргина, p – статистичка значајност, *хи-квадрат тест)

4.21 Дистрибуција пацијената према постоперативном ТНМ стадијуму болести

Табела 19 показује да 1 (0,7%) пацијент био у стадијуму 0, 39 (26,2%) у стадијуму I, 30 (26,2%) у стадијуму IIa, један пацијент (0,7%) у стадијуму IIb и 3 (2%) пацијента у стадијуму IIc. У стадијуму IIIa било је 32 (21,5%) пацијената, 26 (17,4%) је било у стадијуму IIb, док је 5 (3,4%) пацијент био у стадијуму IIc, а комплетну хистолошку регресију је имало 3 (2%) пацијената. Између група пацијената подељених према врсти примењене оперативне технике уочена је статистички значајна разлика ($p = 0,016$) у односу на учесталост ТНМ стадијума болести. Значајно је већи број пацијената из групе оперисаних ЕЛАПЕ техником било у IIb (21,3%) и IIc (1,3%) у односу на групу пацијената оперисану АПЕ техником (13,5%, 0% и 0%) (Табела 19).

ТНМ стадијум болести	ЕЛАПЕ		АПЕ		Укупно		p*
	(n=75)		(n=75)		(n=150)		
	n	%	n	%	n	%	
Стадијум болести							
Стадијум 0	0	0,0	1	1,4	1	0,7	0,016
Стадијум I	16	21,3	23	31,1	39	26,2	
Стадијум IIa	21	28,0	18	24,3	39	26,2	
Стадијум IIб	1	1,3	0	0,0	1	0,7	
Стадијум IIц	3	4,0	0	0,0	3	2,0	
Стадијум IIIa	10	13,3	22	29,7	32	21,5	
Стадијум IIIб	16	21,3	10	13,5	26	17,4	
Стадијум IIIц	5	6,6	0	0,0	5	3,4	
Комплетна хистолошка регресија	3	4,0	0	0,0	3	2,0	

Табела 19. Дистрибуција пацијената према ТНМ стадијуму болести између група пацијената подељених према врсти изведене оперативне технике

(ЕЛАПЕ - екстралеваторна абдоминоперинеална ексцизија ректума, АПЕ - стандардна абдоминоперинеална ексцизија ректума, ЦРМ - циркуферентна ресекциона маргина, p – статистичка значајност, *хи-квадрат тест)

4.22 Учесталост касних компликација

Касне компликације након отпуста пацијената из болнице су се јавиле код 22 (14,7%) пацијената, а без компликација је било преосталих 128 (85,3%) пацијената. Сексуалну дисфункцију је имало 4 (2,7%) пацијената, бол у малој карлици се јавио код 4 (2,7%) пацијента, перистомална хернија код 6 (4%) пацијената, перианална хернија код 2 (1,3%) пацијената, илеус због прираслица код 3 (2%) пацијента и вентрална постинцизионахернија код 5 (3,3%) пацијената. Између група пацијената подељених према врсти примењене оперативне технике није уочена статистички значајна разлика у односу на учесталост и врсту касних компликација (Табела 20).

	ЕЛАПЕ		АПЕ		Укупно		
Касне компликације	(n=75)		(n=75)		(n=150)		p*
	n	%	n	%	n	%	
Касне компликације							
Без компликација	65	86,7	63	84,0	128	85,3	
Сексуална дисфункција	1	1,3	3	4,0	4	2,7	
Бол у малој карлици	1	1,3	0	0,0	4	2,7	
Перистомална хернија	2	2,7	4	5,3	6	4,0	
Перинеална хернија	1	1,3	1	1,3	2	1,3	0,753
Илеус због прираслица	2	2,7	1	1,3	3	2,0	
Вентрална постинцизиона хернија	3	4,0	2	2,7	5	3,3	
Крварећи улкус желуца	0	0,0	1	1,3	1	0,7	

Табела 20. Учесталост касних компликација између група пацијената подељених према врсти изведене оперативне технике

(ЕЛАПЕ - екстралеваторна абдоминоперинеална ексцизија ректума, АПЕ - стандардна абдоминоперинеална ексцизија ректума, p – статистичка значајност, *хи-квадрат тест)

4.23 Учесталост локалних рецидива

Од укупног броја пацијената 23 (15,3%) је имало локални рецидив. Између група пацијената подељених према врсти примењене оперативне технике уочена је статистички значајна разлика ($p = 0,023$) у односу на учесталост локалног рецидива. Локални рецидив био је значајно чешћа појава у групи пацијената оперисаних АПЕ оперативном техником (21,3%) у односу на групу пацијената оперисаних са ЕЛАПЕ оперативном техником (9,3%) (Табела 21).

	ЕЛАПЕ		АПЕ		Укупно		
Локални рецидив	(n=75)		(n=75)		(n=150)		p*
	n	%	n	%	n	%	
Локални рецидив							
Не	68	90,7	59	78,7	127	84,7	0,023
Да	7	9,3	16	21,3	23	15,3	

Табела 21. Учесталост локалних рецидива између група пацијената подељених према врсти изведене оперативне технике.

(ЕЛАПЕ - екстралеваторна абдоминоперинеална ексцизија ректума, АПЕ - стандардна абдоминоперинеална ексцизија ректума, p – статистичка значајност, *хи-квадрат тест)

4.24 Учесталост релапса болести у виду метастаза

Од укупног броја пацијената 47 (31,3%) је имало удаљене метастазе. Метастазе у јетри имало је 15 (10%) пацијената, у плућима 16 (10,7%) пацијената и у јетри и плућима 16 (10,7%) пацијената. Између група пацијената подељених према врсти примењене оперативне технике није уочена статистички значајна разлика у односу на учесталост релапса болести у виду метастаза (Табела 22).

	ЕЛАПЕ		АПЕ		Укупно		p*
Релапс болести у виду метастаза	(n=75)		(n=75)		(n=150)		
	n	%	n	%	n	%	
Удаљене метастазе							
Не	51	68,0	52	69,3	103	68,7	0,375
Да, у јетри	6	8,0	9	12,0	15	10,0	
Да, у плућима	7	9,3	9	12,0	16	10,7	
Да, у јетри и плућима	11	14,7	5	6,7	16	10,7	

Табела 22. Учесталост релапса болести у виду метастаза између група пацијената подељених према врсти изведене оперативне технике.

(ЕЛАПЕ - екстралеваторна абдоминоперинеална ексцизија ректума, АПЕ - стандардна абдоминоперинеална ексцизија ректума, p – статистичка значајност, *хи-квадрат тест)

4.25 Морталитет

Од укупног броја пацијената 49 (32,7%) је умрло, док је 101 (67,3%) преживело. Између група пацијената подељених према врсти примењене оперативне технике није уочена статистички значајна разлика у односу на исход у виду метастаза (Табела 23).

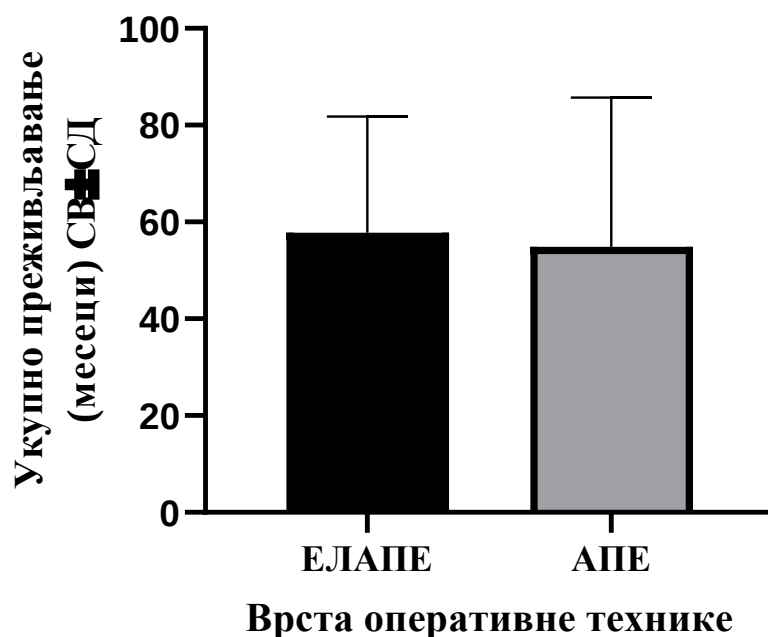
Исход	ЕЛАПЕ		АПЕ		Укупно		p*
	(n=75)		(n=75)		(n=150)		
	п	%	п	%	п	%	
Исход							
Мртав	24	32,0	25	33,3	49	32,7	0,862
Жив	51	68,0	50	66,7	101	67,3	

Табела 23. Морталитет између група пацијената подељених према врсти изведене оперативне технике.

(ЕЛАПЕ - екстралеваторна абдоминоперинеална ексцизија ректума, АПЕ - стандардна абдоминоперинеална ексцизија ректума, p – статистичка значајност, *хи-квадрат тест)

4.26 Просек укупног преживљавања у месецима

Графикон 9 приказује да је просечно време укупног преживљавања у групи пацијената оперисаних ЕЛАПЕ било $57,79 \pm 24,02$ месеци, док је у групи пацијената оперисаних АПЕ техником просечно време укупног преживљавања било $54,84 \pm 30,87$ месеци. Између група пацијената подељених према врсти примењене оперативне технике није уочена значајна разлика у просечним вредностима укупног преживљавања (Графикон 9).

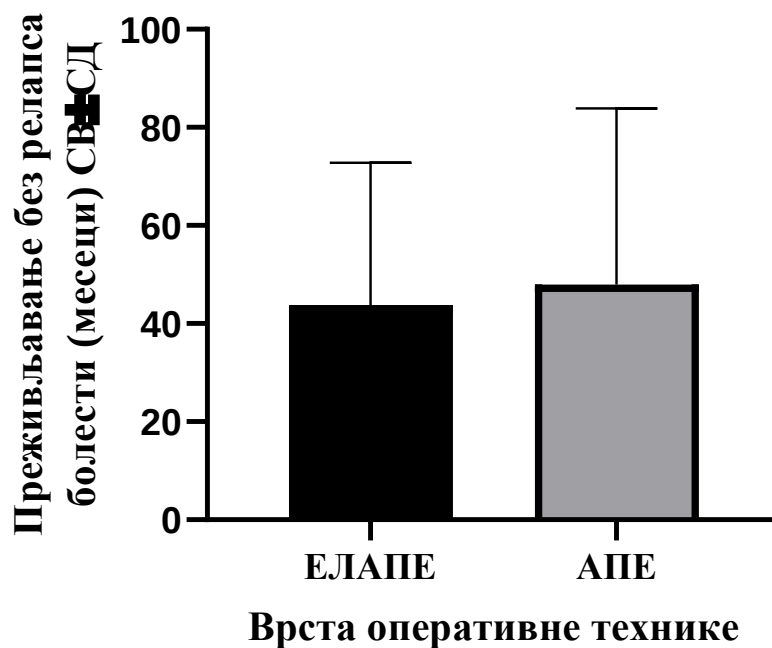


Графикон 9. Просек укупног преживљавања у месецима.

СВ – средња вредност, СД – стандардна девијација (Мен-Витнијев тест)

4.27 Просек преживљавања без релапса болести

Графикон 10 приказује да је просечно време преживљавања без релапса болести у групи пацијената оперисаних ЕЛАПЕ било $43,75 \pm 29,03$ месеци, док је у групи пацијената оперисаних АПЕ техником просечно време преживљавања без релапса болести било $47,99 \pm 35,88$ месеци. Између група пацијената подељених према врсти примењене оперативне технике није уочена значајна разлика у просечним вредностима преживљавања без релапса болести (Графикон 10).

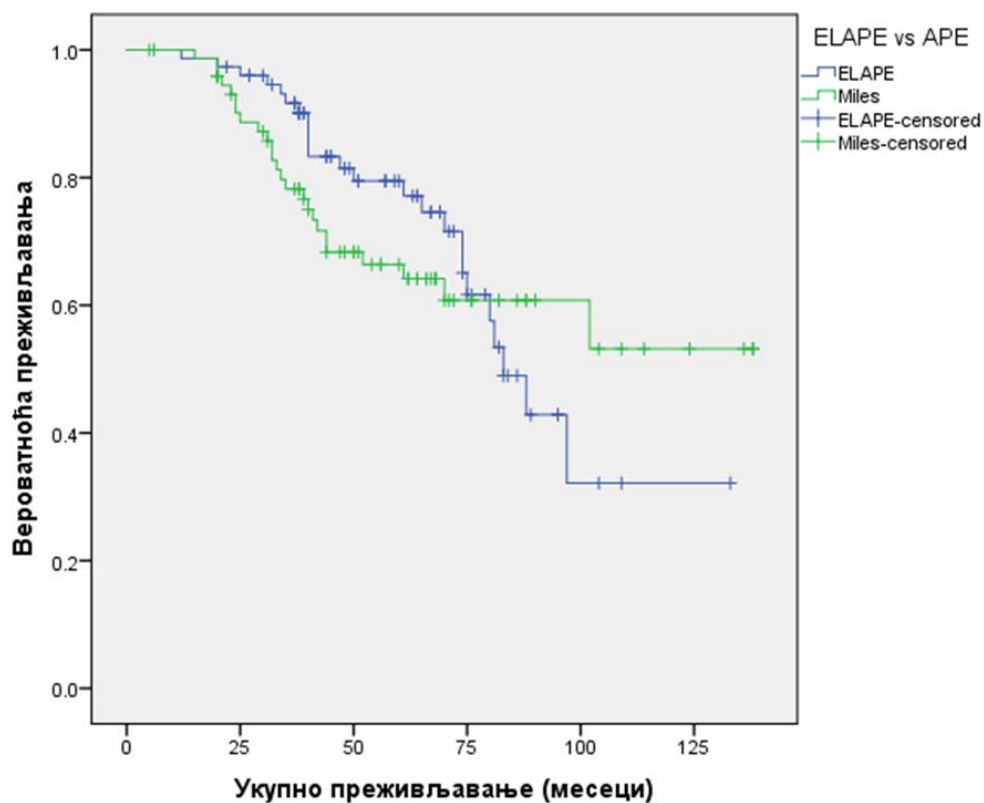


Графикон 10. Просек преживљавања без релапса болести у месецима између група пацијената подељених према врсти примењене оперативне технике.

СВ – средња вредност, СД – стандардна девијација (Мен-Витнијев тест)

4.28 Поређење времена укупног преживљавања

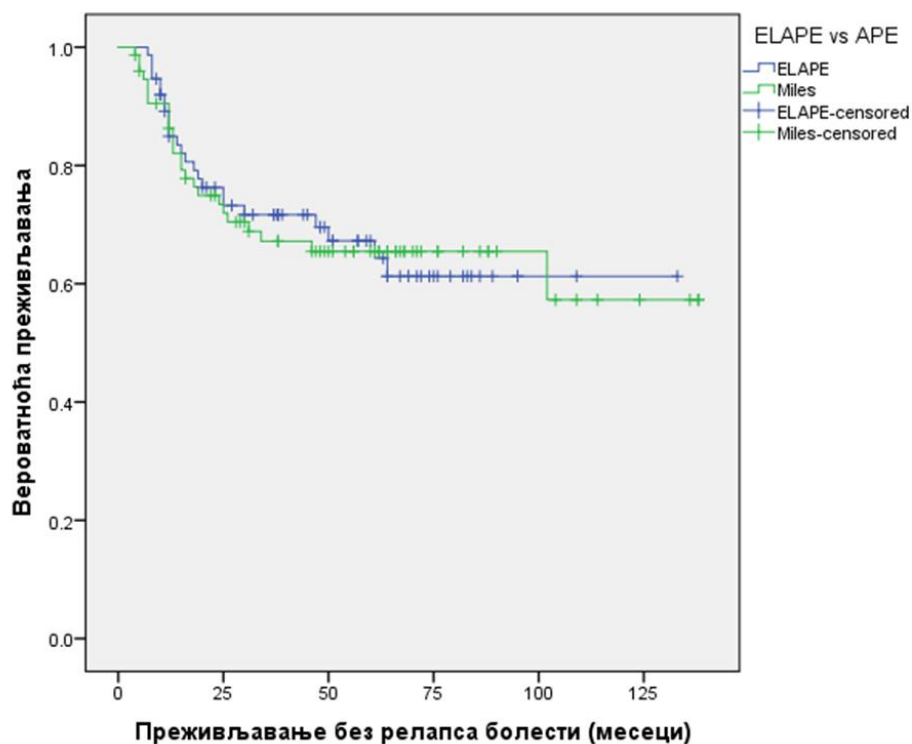
Карпан-Мејер анализа поређења укупног преживљавања пацијената између група пацијената подељених према врсти примењене оперативне технике није показала постојање значајне разлике између криви у вероватноћи преживљавања (Log Rank = 0,207; $p = 0,649$) (Графикон 11).



Графикон 11. Поређење времена укупног преживљавања између група пацијената оперисаних ЕЛАПЕ и АПЕ оперативном техником (Kaplan-Meier).

4.29 Поређење времена преживљавања без релапса болести

Карпан-Мејер анализа поређења преживљавања без релапса болести пацијената између група пацијената подељених према врсти примењене оперативне технике није показала постојање значајне разлике између криви у вероватноћи преживљавања (Log Rank = 0,007; $p = 0,934$) (Графикон 12).



Графикон 12. Поређење времена преживљавања без релапса болести између група пацијената оперисаних ЕЛАПЕ и АПЕ оперативном техником (Kaplan-Meier).

4.30 Мултиваријантна Кокс регресиона анализа фактора ризика за краће укупно преживљавање пацијената након операције карцинома ректума

Табела 24 приказује резултате мултиваријантне пропорционалне Кокс регресионе анализе. Виша старост (OR=1,038, [CI=1,004-1,073], $p=0,027$), виши преоперативни Т стадијум тј. Т0 до Т2 у односу на Т3 и Т4 (OR=2,772, [CI=1,239-6,201], $p=0,013$), вишипатохистолошки Т стадијум тј. Т0 до Т2 у односу на Т3 и Т4 (OR=0,384, [CI=0,148-1,000], $p=0,050$), виши TNM стадијум болести тј. нулти и први стадијум у односу на други стадијум (OR=0,095, [CI=0,019-0,466], $p=0,004$), и позитивност циркумферентне ресекционе маргине (OR=3,355, [CI=1,494-7,533], $p=0,004$), су идентификовани као статистички значајни предиктори краћег укупног преживљавања пацијената (Табела 24).

Мултиваријантна анализа	B	OR [95% CI]	p
Виша старост	0,037	1,038 [1,004-1,073]	0,027
Нижи АСА скор	-0,313	0,731 [0,181-2,962]	0,661
Чешћа инфилтрација суседних органа	-0,182	0,834 [0,354-1,962]	0,677
Виши преоперативни Т стадијум (Т0 до Т2 у односу на Т3 и Т4)	1,020	2,772 [1,239-6,201]	0,013
Учесталије интраоперативне компликације	-0,265	0,767 [0,361-1,632]	0,492
Ресекција врха кокцигеалне кости	-0,708	0,493 [0,189-1,286]	0,148
Виши патохистолошки Т стадијум (Т1 до Т2 у односу на Т3 и Т4)	0,957	0,384 [0,148-1,000]	0,050
Виши TNM стадијум болести (нулти и први стадијум у односу на други стадијум)	-2,358	0,095 [0,019-0,466]	0,004
Позитивност циркумферентне ресекционе маргине	1,210	3,355 [1,494-7,533]	0,003

Табела 24. Мултиваријантна Кокс регресиона анализа фактора ризика за краће укупно преживљавање пацијената након операције карцинома ректума.

*B – количник OR -odds ratio- означава ризик тј. однос укрупњених шанси; *CI- confidence interval – интервал поверења),

*статистички значајне вредности, $p<0,050$, су boldоване.

4.31 Мултиваријантна Кокс регресиона анализа фактора ризика за краће преживљавање без релапса болести пацијената након операције карцинома ректума

Табела 25 приказује резултате мултиваријантне пропорционалне Кокс регресионе анализе. Виша старост (OR=1,036, [CI=1,003-1,069], $p=0,030$), виши преоперативни Т стадијум тј. T0 до T2 у односу на T3 и T4 (OR=2,371, [CI=1,081-5,201], $p=0,031$), виши TNM стадијум болести тј. нулти и први стадијум у односу на други стадијум (OR=0,164, [CI=0,035-0,780], $p=0,023$), и позитивност циркумферентне ресекционе маргине (OR=2,933, [CI=1,388-6,198], $p=0,005$), су идентификовани као статистички значајни предиктори краћег преживљавања без релапса болести пацијената (Табела 25).

Мултиваријантна анализа	B	OR [95% CI]	p
Виша старост	0,035	1,036 [1,003-1,069]	0,030
Нижи АСА скор	0,752	2,122 [0,530-8,495]	0,288
Чешћа инфилтрација суседних органа	-0,127	0,881 [0,381-2,037]	0,767
Виши преоперативни Т стадијум (T0 до T2 у односу на T3 и T4)	0,863	2,371 [1,081-5,201]	0,031
Учесталије интраоперативне компликације	-0,211	0,810 [0,377-1,741]	0,589
Ресекција врха кокцигеалне кости	-0,591	0,554 [0,212-1,444]	0,227
Виши патохистолошки Т стадијум (T1 до T2 у односу на T3 и T4)	-0,508	0,601 [0,231-1,568]	0,298
Виши TNM стадијум болести (нулти и први стадијум у односу на други стадијум)	-1,806	0,164 [0,035-0,780]	0,023
Позитивност циркумферентне ресекционе маргине	1,076	2,933 [1,388-6,198]	0,005

Табела 25. Мултиваријантна Кокс регресиона анализа фактора ризика за краће преживљавање без релапса болести пацијената након операције карцинома ректума.

*B – количник OR -odds ratio- означава ризик тј. однос укрштених шанси; *CI- confidence interval – интервал поверења),
 *статистички значајне вредности, $p<0,050$, су болдоване.

5. Дискусија

Кроз историју хирургије, развој и увођење нових хируршких техника у оперативном лечењу ниског карцинома ректума као што је абдоминоеринеална ексцизија (АПЕ), предње ниска ресекција ректума (ЛАР) и тотална мезоректална ексцизија (ТМЕ) резултирали су нижом стопом рецидива, смањење постоперативне уринарне и сексуалне дисфункције и општег побољшања стопе преживљавања (183-185).

Карцином дисталног ректума захтева са хируршког аспекта ампутацију ректума, која је сама по себи веома захтевна, а код локално узрапредовалих карцинома ректума често доводи до интраоперативне перфорације препарата, позитивне циркумферентне маргине и Р1 интраоперативног статуса који су лоши прогностички фактори за рани локални релапс болести. Стандардна ампутација ректума подразумева абдоминоперинеалну ексцизију по *Miles-u*. Прва абдоминоперинеална ампутација ректума урађена је 1884. од стране *Vincent Czerny-a* који је сакралном приступу додао абдоминални део операције. Затим је *Ernest Miles* наведен приступ популаризовао почетком 20. века. Дотадашње перинеалне ексцизије ниског карцинома ректума су давале поприлично лоше резултате у виду раног рецидива, када Мајлс долази на идеју да лапаротомију дода перинеалном приступу. Своју технику је објавио у оригиналном раду у *Lancet-u* из 1908. године. Наредном великом историјском значају у развоју ректалне хирургије је допринео *Bill Heald* 1982. године увођењем тоталне мезоректалне ексцизије која је значајно утицала на напредак хирургије ректума у виду прецизности оперативне технике и бољих онколошких резултата. Почетком 21. века екстралеваторна абдоминоперинеална ексцизија као техника је промовисана и популаризована од стране проф. Т. Холм Универзитета у Каролинској, Шведска, и усвојена је углавном у Западној Европи и Азији. Увођење ЕЛАПЕ хируршке технике представља новину у хируршком приступу након скоро једног века стандардне Мајлсове процедуре. Након едукације у Шведској од стране хирурга са Клинике за хируршку онкологију ЕЛАПЕ се од 2011. године примењује као стандардна оперативна техника у Институту за онкологију Војводине (156, 186-193).

Ова студија представља прво свеобухватно истраживање у Републици Србији на тему значаја екстралеваторне абдоминоперинеалне ексцизије (ЕЛАПЕ) у хируршком лечењу пацијената са карциномом ректума (6, 165).

5.1 Карактеристике пацијената, преоперативни стејџинг и примена неoadјувантне терапије

5.1.1 Пол, старост и АСА статус пацијената

Више од половине пацијената од укупно 150 који су учествовали у истраживању је било мушког пола. Просечна старост била је 62,15 година. Између група пацијената ЕЛАПЕ хирушка техника је статистички значајно чешће коришћена у млађој групи пацијената старости од 32 до 60 година (64%) у односу на АПЕ технику (25,3%),

($p < 0,001$). У свету карцином колоректума у односу на пол, је трећи узрок смртности код мушкараца, одмах након плућа и простате, док се код жена налази на другом месту, након карцинома дојке. Стопа инциденце колоректалног карцинома расте са годинама старости, код мушкараца од 70. године, код жена од 75. године живота. Студија *Bailey* и сарадника је указала да је задњих 15 година примећен пораст броја оболелих од колоректалног карцинома код особа које су млађе од 40 година, са трендом пада код старијих пацијената. Студија *Purim* и сарадника која је обухватила популација са 17 географских подручја Америке показала је да је средња старост у тренутку дијагностиковања била 71 година, док је највише пацијента било 65 година старости. Подаци указују да је дистрибуција према полу указала да мушкарци чешће оболевају од карцинома ректума (194-196).

У нашем истраживању АСА 2 скор је значајно чешће уочен код пацијената оперисаних ЕЛАПЕ техником 81,3%, док је АСА 3 скор био значајно чешћи код пацијената оперисаних АПЕ техником 25,3% ($p = 0,032$). У ретроспективној кохортној студији *Hanif* и сарадника ЕЛАПЕ хируршком техником су били подвргнути само пацијенти АСА 1 и АСА 2 статуса. У нашој студији 10,7% пацијената је било АСА 3 статуса. Проне позиција пацијента није контраиндикација за пацијента са коморбидитетима и АСА 3 статуса. Контраиндикације за проне позицију су повреде кичме и карлице, повишен интракранијални притисак, тешка хемодинамска нестабилност и теже форме респираторних коморбидитета (173, 197).

5.1.2 Преоперативни стејдинг и примена неoadјуванте терапије

Након урађене колоноскопије и патохистолошке потврде ниског карцинома ректума пацијенти су упућивани на онколошку комисију за туморе колоректалне регије Института за онкологију Војводине коју чине три члана: хирург, интерниста-онколог и радијациони онколог када је одређиван преоперативни ТНМ стадијум пацијента на основу чега су пацијенти упућивани на оперативно лечење или примену преоперативне радиотерапије. Пацијенти из групе ЕЛАПЕ су имали чешће преоперативни Т2 стадијум (34,7%) и Т4 (21,3%) стадијум болести, док су пацијенти из АПЕ групе чешће имали Т3 стадијум (69,3%), $p = 0,008$. ЕЛАПЕ хируршком техником статистички значајније у нашој студији су били подвргнути пацијенти са инфилтрацијом околних структура (16 пацијената из ЕЛАПЕ и 3 пацијента из АПЕ групе), $p = 0,009$. У студији *Carpelan* и сарадника укључено је 42 пацијента оперисаних ЕЛАПЕ и 27 АПЕ техником. Сви пацијенти су преоперативним стејдином верификовани у Т3 и Т4 стадијуму болести. Доказана је тенденција нижих интраоперативних перфорација, циркумферентних ресекционих маргина и локалних рецидива у ЕЛАПЕ групи пацијената али није постојала статистичка значајност. Показали су бенефит за конформност хирурга у корист ЕЛАПЕ хируршке технике код мушких гојазних пацијената (162, 172).

Уколико су преоперативним стејдингом верификован Т3, Н1/2 или Т4 стадијум болести пацијенти су упућивани на примену неoadјувантне радиотерапије. У нашој студији уочена је високо статистички значајна разлика у односу на учесталост примене и дозе примењене радиотерапије ($p = 0,009$). Пацијенти оперисани ЕЛАПЕ хируршком техником су статистички значајније примили неoadјувантну зрачну терапију и то по

дугом протоколу (64%) у односу на пацијенте оперисани АПЕ техником (42,7%). Т4 стадијум болести са инфилтрациом вагине, утеруса и простате је верификован код 19 (14,7%) пацијената. Инфилтрацију леватора ани имало 10 (6,7%) пацијената. Из предходно наведених резултата очигледно је да је ЕЛАПЕ техника чешће коришћена код пацијената са локално узанапредовалим карциномом ректума. Многе студије ван Србије су доказале супериорност ЕЛАПЕ технике баш код ове групе пацијената. Екстралеваторни приступ у овом случају има доста позитивних страна, односно сигурније извођење „en-block“ ресекције због инфилтације околних структура. У студији *Lehtonen* и сарадника објављеној фебруара 2019. године укључено је укупно 206 пацијената оперисаних ЕЛАПЕ и АПЕ хируршком техником. ЕЛАПЕ техником су били подвргнути пацијенти са преоперативним Т3 тумором са угроженим маргинама и Т4 тумором док су пацијенти са Т1,2 и Т3 тумором без угрожених маргина били подвргнути АПЕ техником. Резултати указују да је у ЕЛАПЕ групи код пацијената са преоперативним Т3 тумором са угроженим маргинама и Т4 тумором статистички значајније мање било интраоперативних перфорација, позитивних циркумферентних ресекционих маргина и стопа локалних рецидива (172, 198).

5.2 Оперативна техника, хоспитализација и компликације

Честе дилеме ЕЛАПЕ хирушке технике су време трајања саме оперативне процедуре због окретања пацијента у проне позицију. Дискусије на ту тему подразумевају колико само окретање пацијента ремети просечно време трајања операције. Добро уигран хируршко-анестезиолошки тим окретање пацијента може извршити за врло кратко време које неће реметити дужину трајања саме операције у односу на конвенционалну-абдоминоперинеалну ексцизију. Просечно трајање ЕЛАПЕ операције износио је 182 минута, док је просечно трајање АПЕ операције износио 174 минута. У нашој студији није уочена статистички значајна разлика у просечној дужини трајања операције. У мета анализи *Qi XY* и сарадника у коју је укључено 17 студија са укупно 4049 пацијената (2248 ЕЛАПЕ и 1801 АПЕ) показано је да је статистички значајно време трајања операције било у ЕЛАПЕ групи ($p=0,001$). Анализама подгрупа показано је да ЕЛАПЕ има дуже време трајања операције у Европи, док у Азији није било статистички значајне разлике (174).

У студији *Campos-Lobato* и сарадника укључено је 168 пацијената подењених у две групе у односу на положај приликом извођења перинеалне фазе у проне положају оперисано је 81 пацијент, док је у стандарном положају оперисано 87 пацијената. Доказано је да позиција пацијента током перинеалног дела абдоминоперинеалне ресекције не утиче на периоперативни морбидитет и онколошке исходе (199).

Приликом перинеалне фазе операције у проне позицији код екстралеваторне ампутације ректума врх кокцигеалне кости се може уклонити ради адекватнијег приступа постериорно. Ово је изузетно значајно код локално узанапредовалих тумора и гојазних пацијената јер нам уклањање врха коцигеалне кости омогућава адекватније видно поље, бољу манипулацију и мању могућност јатрогене повреде самог препарата ректума. У нашој студији ресекција врха кокцигеалне кости од укупно 75 пацијената је урађена код 27 (36%), док је код преопсталих 48 (64%) није рађена ресекција врха

кокцигеалне кости. Хронични бол у малој карлици се јавио код укупно 4 (2,7%) пацијената, док из групе оперисаних ЕЛАПЕ техником код 1 (1,3%) пацијента. Честе су дискусије да због ресекције врха кокцигеалне кости се јавља већи проценат хроничног бола постоперативно што у нашој студији није био случај. У студији *Colov* и сарадника са укупно 445 пацијената оперисаних ЕЛАПЕ и АПЕ техником хронични перинеални бол је био повезан са применом неадјуванте хемиоирадијације, а не са врстом оперативне технике. У ретропективној студији *Welsch* и сарадника анализирано је 30 пацијената оперисаних ЕЛАПЕ техником код којих је уклоњен врх кокцигеалне кости код којих је инциденца постоперативног хроничног перинеалног бола износила 50% (164, 200, 201).

Просечно трајање хоспитализације пацијената оперисаних ЕЛАПЕ хирушком техником је износило 12,20 дана, док је просечно трајање хоспитализације у групи АПЕ било 10,85 дана. Није уочена статистички значајна разлика у просечној дужини хоспитализације. У студији *Asplund* и сарадника у којој је су пацијенти били подељени у две групе (ЕЛАПЕ и АПЕ) по 79 пацијената, дуже време хоспитализације је уочено у групи пацијената оперисаних ЕЛАПЕ техником, $p=0,05$ (177).

Ране постоперативне компликације током хоспитализације и непосредно након отпуста јавиле су се код 36 (24%) пацијената. Кане компликације су се јавиле код укупно 22 (14,7%) пацијената. Екстралеваторна ампутација ректума подразумева ексцизију леватора и већи дефект перинеалног дела ране. Од 75 пацијената оперисаних ЕЛАПЕ техником током периода праћења код 1 (1,3%) пацијента се јавила перинеална хернија. У нашој студији није уочена статистички значајна разлика у инциденци раних и касних компликација између пацијената подељених према врсти оперативне технике. У студији *Oostenbroek* и сарадника у којој је укључено 56 пацијената није уочена разлика у хирушким компликацијама између ЕЛАПЕ и АПЕ. Студија *Habr-Gama* и сарадника је показала статистички значајно мање дехисценција перинеалне ране код пацијената оперисаних ЕЛАПЕ техником ($p=0,01$) (202, 203).

5.3 Реконструкција пода мале карлице

Након уклањања препарата ректума са туморском променом следи фаза реконструкције перинеалне ране која се код ЕЛАПЕ хирушке технике може урадити оментумом или комбинацијом са обичном, композитном и биолошком мрежицом као и мускуло-кутаним флаповима (глутеус максимус флап, ректус абдоминалис флап или грацилис флап). У нашој студији код 35 пацијената (46,6%) реконструкција је урађена примарном сутуром и оментумом, док је код преосталих 40 пацијената урађена у комбинацији са мрежицом. У студији *Zaheer Ahmad* и сарадника објављеној 2021. године није било значајне статистичке разлике у раним и касним компликацијама перинеалне ране у односу на примарну сутуру и реконструкцију биолошком мрежицом ($p=0,213$). У мета анализи *Tao* и сарадника је укључено укупно пет студија, укључујући две рандомизоване контролисане студије и три опсервационо контролисане студије, са 650 пацијената оперисаних ЕЛАПЕ хирушком техником (399 случајева у групи са реконструкцијом биолошком мрежицом и 251 случај у групи са примарном сутуром без мрежице). Пацијенти којима је реконструкција рађена биолошком мрежицом су имали

статистички значајно мањи проценат перинеалних хернија ($p < 0,001$). У студији *Sancho-Muriel* и сарадника укључено је 139 пацијената. Примарна сутура је урађена код код 59 (42,4%), а реконструкција биолошком мрежицом код 80 (57,5%) пацијената. У наведеној студији употреба биолошке мрежице није редуковала стопу перинеалних хернија у односу на примарну сутуру, али је одложила њену појаву. У ревијалној студији *Foster* и сарадника укључено је 11 кохортних студија у којима су били укључени пацијенти оперисани екстралеваторном ампултацијом ректума са репарацијом пода мале карлице мрежицом и флаповима. Није нађена статистички значајна разлика између наведених група пацијената у стопама перинеалних компликација и формирања перинеалне херније (204-207).

5.4 Патолошки стејџинг и прогностички фактори

Након оперативног лечења и обраде препарата од стране патолога одређивана је постоперативна ТНМ класификација, прогностички фактори као и стадијум болести након чега су пацијенти упућивани на онколошку комисију за туморе колоректалне рагије ради даљег модалитета онколошког лечења и праћења. У нашим резултатима високо статистички значајно пацијенти оперисани ЕЛАПЕ хирушком техником су имали Т4 (10,7%) стадијум, док су пацијенти из групе АПЕ имали значајно више Т2 (41,3%) локални стадијум болести ($p = 0,018$). Из претходно наведеног можемо закључити да су локално унапредовали тумори, делом након неoadјувантног лечења, више били присутни у групи пацијената третирани ЕЛАПЕ техником. Такође у нашем истраживању статистички значајно су пацијенти оперисани ЕЛАПЕ техником били у *IIIb* (21,3%) и *IIIc* (6,6%) у односу на АПЕ технику (13,5%, 0% и 0%), $p = 0,016$. *Lehtonen* и сарадници у студији објављеној фебруара 2019. године ЕЛАПЕ хируршку технику препоручују код локално унапредовалих карцинома ректума (Т3 и Т4). *Habr-Gama* и сарадници 2017. године у свом истраживању такође препоручују екстралеваторну технику код ове групе пацијената због знатно бољег квалитета ресецираног ткива у односу на конвенцијалну технику (198, 203).

Према светским водичима за дијагностику и лечење карцинома ректума стандард за адекватно одређивање стадијума болести је минимум 12 прегледаних лимфних чворова што представља мерило хируршког и патолошког квалитета рада. У нашој студији просечан укупан број одстрањених лимфних нодуса у групи ЕЛАПЕ износио је 12,04 нодуса, док је укупан просечан број одстрањених лимфних нодуса у групи АПЕ био 12,80. Из претходно наведеног можемо закључити да је на нашем узорку задовољена препорука која говори у прилог квалитета рада. *Baxter* и сарадници су у својој популационој студији на 116.995 оперисаних због колоректалног карцинома указали на утицај броја позитивних лимфних чворова на преживљавање и исход болести. У нашој студији просечан број метастатских измењених лимфних нодуса у групи ЕЛАПЕ износио је 1,80 нодуса, док је просечан број метастатски измењених лимфних нодуса у групи АПЕ био 1,32, што нам говори у прилог томе да између ове две групе пацијената број позитивних лимфних нодуса није утицао на разлику у преживљавању (208-210).

Најважнији прогностички фактори који су уско повезани са локалним релапсом болести односно појавом локалног рецидива су позитивна циркумферентна маргина и

интраоперативна перфорација препарата. *Gosens* и сарадници су 2017. године у серији од 201 пацијената са локално узнатредовалим карциномом ректума доказали да је стопа рецидива у случају позитивне циркумферентне маргине износио 37% у односу на групу пацијената без захватања ЦРМ у само 8% случајева. *Jörgren* и сарадници су доказали 2010. године да је инцидентална перфорација у хирургији карцинома ректума важан фактор ризика лошег онколошког исхода и треба је узети у обзир у дискусији која се тиче постоперативног адјувантног лечења као и режима праћења (211, 212).

Интраоперативна перфорација препарата подразумева дефекте на препарату ректума након хируршког поступка. Може бити патолошка и јатрогена. Патолошке перфорације су повезане са перфорацијама у пределу самог тумора узроковане самим патолошким процесом док јатрогена перфорација подразумева дефект начињен од стране хирурга. Перфорација препарата уколико је присутна повезана је са чешћом појавом локланог рецидива и спада у лоше прогностичке факторе. У нашој студији од укупног броја пацијената 9 (6%) је имало патолошку интраоперативну перфорацију препарата, док је јатрогену перфорацију имало 28 (18,7%) пацијената. Уочена је висока статистички значајна разлика ($p=0,001$) у односу на учесталост и врсту интраоперативне перфорације. Пацијенти из групе АПЕ су статистички значајно чешће имали јатрогену интраоперативну перфорацију препарата и то код 25 (33,3%) пацијента у односу на 3 (4%) пацијента оперисаних ЕЛАПЕ хируршком техником. Мета анализа *Wang* и сарадника показала је да је стопа интраоперативне перфорације била статистички значајно мања у групи пацијената оперисаних ЕЛАПЕ техником, $p=0,03$. У студији *Negoï* и сарадника у којој је поређено 1736 пацијената оперисаних ЕЛАПЕ техником и 1320 пацијената оперисаних конвенцијалном абдоминоперинеалном ексцизијом доказано је да је ЕЛАПЕ био повезан са значајном нижом стопом интраоперативне перфорације препарата, док статистичка значајност није уочена у стопи инциденце позитивне циркумферентне маргине и локалног рецидива (164, 180, 213-215).

Циркумферентна ресекциона маргина је адвентицијална маргина која представља раздаљину између најближих подручја туморског ткива и мезоректалне фасције. Под туморским ткивом се подразумева сам карцином, туморски депозити укључујући интранодални и интраваскуларни туморски депозит. Циркумферентна ресекциона маргина настаје као последица хируршке ресекције периректалног масног ткива и сматра се најважнијим фактором локалне контроле болести. Маргина код које је удаљеност од тумора мања од 1 мм сматра се позитивном. *Rickles* и сарадници су у својој студији објављеној 2015. године јасно указали да и поред напретка хирургије и хируршке технике позитивна циркумферентна ресекциона маргина је и даље присутна у високом проценту у Сједињеним Америчким Државама. *Tang* и сарадници су доказали да позитивна циркумферентна маргина представља снажан лош прогностички фактор у смислу преживљавања код пацијената са карциномом ректума. У нашем истраживању 25 (16,7%) пацијената је имало позитивну циркумферентну ресекциону маргину. Уочена је статистички значајна разлика ($p=0,016$) у односу на учесталост позитивне циркумферентне маргине. Значајно мањи број пацијената из групе оперисаних ЕЛАПЕ техником је имало позитивну циркумферентну ресекциону маргину

(9,3%) у односу на групу пацијената оперисаних АПЕ техником (24%). У мета анализи објављеној од стране *Zhang* и сарадника у којој су укључене 17 студија са 3479 учесника (1915 ЕЛАПЕ и 1564 АПЕ) доказано је да ЕЛАПЕ хирушка техника има значајно мањи ризик од позитивне циркуферентне ресекционе маргине у односу на АПЕ технику у периоду праћења од 3 године. У рандомизираним клиничким трајаљима *Han* и сарадника упоређивани су терапијски ефекти између пацијената који су били подвргнути конвенционалном АПЕ и ЕЛАПЕ, а резултати су показали да је било значајно мање пацијената са позитивним ЦРМ у ЕЛАПЕ групи у поређењу са АПЕ групом (5,7% наспрам 28,1%, $p=0,013$), и да је стопа локалног рецидива у ЕЛАПЕ групи била значајно нижа у односу на АПЕ групу (2,8% наспрам 18,8%, $p=0,048$), без значајног повећања компликација. Поредећи њихове резултате са резултатима наше студије можемо закључити да је проценат позитивних циркуферентних маргина подељених између две групе оперисаних пацијената сличан (160, 215-219).

5.5 Локални рецидив

Локални рецидив карцинома ректума представља релапс болести у виду појаве туморске промене у малој карлици након радикалног хируршког лечења. Усавршавање хируршке технике и примена неoadјувантне радиотерапије су допринели знатном смањењу стопе локалног релапса болести. Нижа локализација карцинома ректума, лоша хирушка техника, локално ширење у периректалну маст, присуство муцинозне компоненте тумора и захваћеност локорегионалних лимфних чворова су статистички повезани са већом стопом локалних рецидива. Постоји неколико различитих класификација локалних рецидива. Може се класификовати на рецидив у односу месту јављања у малој карлици, степена фиксираности за бочне зидове мале карлице и у односу на инфилтрацију околних структура. Лечење подразумева мултидисциплинарни приступ који подразумева хируршко оперативно лечење када је могуће постићи R0 уз одсуство метастаза и адјувантно лечење које подразумева примену различитих протокола хемио и радиотерапије.

У кохортној ретроспективној студији *Okamura* и сарадника објављеној 2023. године укључено је 332 оперисаних пацијента са карциномом ректума. Укупна стопа локалног рецидива је износила 23,5%. Није уочена значајна статистичка разлика између група пацијената који су примали неoadјуванту радиотерапију, системску хемотерапију и пацијената код којих је иницијално изведен радикални хируршки третман у броју локалних рецидива. У нашој студији од укупног броја пацијената 23 (15,3%) је имало локални рецидив који је статистички значајно био чешћа појава у групи пацијената оперисаних АПЕ техником и то у 21,3% случајева у односу на групу пацијента оперисаних ЕЛАПЕ хирушким техником (9,3%), $p=0,023$. У поређењу са предходно наведеном студијом проценат рецидива на нашем узорку је процентуално мањи. Цилиндричан препарат као резултат ЕЛАПЕ технике омогућава уклањање више ткива у околини тумора, што је од изузетне важности код локално унапредовалих карцинома ректума и директно је повезано са смањеном стопом појаве локалног релапса. Мета анализа *Yu* и сарадника, објављена 2013. године је показала да је локални рецидив у ЕЛАПЕ групи пацијената био статистички значајно нижи него у АПЕ групи ($p=0,008$).

У мултицентричној студији *Shen* и сарадника објављеној 2020. године пацијенти са локално унапредовалим карциномом ректума који су подвргнути ЕЛАПЕ хируршком процедуром стопа локалног рецидива је износила 3,80% наспрам 11,25% у корист ЕЛАПЕ хируршке технике што је процентуално мање него у нашој студији. У ревијалном раду *Tao* и сарадника објављеним 2020. године многе студије су потврдиле да је ЕЛАПЕ повезан са нижом стопом локалних рецидива и бољом прогнозом од конвенцијалне АПЕ. Мета анализа *Qi* и сарадника је обухватила 17 студија са 4049 пацијената, од којих је 2248 (55,5%) подвргнуто ЕЛАПЕ хируршкој техници, а 1801 (44,5%) АПЕ. Није било статистичких разлика у погледу позитивности циркуферентне маргине (13,0% наспрам 16,2%, $p=0,15$). ЕЛАПЕ је био повезан са нижом стопом интраоперативне перфорације (6,6% наспрам 11,3%, $p<0,001$) и локалним рецидивом (8,8% наспрам 11,3%, $p<0,001$ у поређењу са АПЕ. Поредећи резултате са нашом студијом можемо закључити да смо у нашем узорку много више имали локалних рецидива у АПЕ групи, док у ЕЛАПЕ групи та разлика је доста мања (160, 172, 174, 182, 220-226).

5.6 Преживљавање

Током периода праћења укупно 103 (68,7%) пацијената није развило релапс болести у виду удаљених метастаза. Није уочена статистички значајна разлика на учесталост релапса болести у виду метастаза. Студија *Jankowski* и сарадника у којој је укључено 138 пацијената радикално операисаних због карцинома ректума показала је да су се удаљене метастазе јавиле код 25% пацијената док се у нашој студији метастазе јавиле код 31,4%. Укупно време преживљавања без релапса болести (локални рецидив и метастазе) у групи ЕЛАПЕ износио је 43,75 месеци, у групи АПЕ 47,99 месеци. *Kaplan-Meier* анализа преживљавања није показала постојање статистички значајне разлике. У студији *Zhang* и сарадника у којој је поређено 68 пацијената оперисаних ЕЛАПЕ и 46 пацијената АПЕ техником уочено је статистички значајније боље преживљавање без прогресије болести у групи ЕЛАПЕ пацијената ($p=0,001$) (227, 228).

Просечно време укупног преживљавања у групи ЕЛАПЕ је било 57,79 месеци, док је у групи АПЕ износио 54,84 месеци. *Kaplan-Meier* анализа преживљавања није показала постојање статистички значајне разлике. У студији *Bebenek*-а у којој је праћено укупно 82 пацијента оперисаних абдоиносакралном ампултацијом локално унапредовалих карцинома ректума (Т3 и Т4) укупно петогодишње преживљавање је износило 68,3%. Мултицентрична студија *Shen* и сарадника показала је да пацијенти који су били подвргнути ЕЛАПЕ-у имају значајно дуже укупно преживљавање (медијана 41,5 месеци према 29,8 месеци, $p=0,028$), преживљавање без релапса болести (медијана 38,5 месеци према 29,3 месеци, $p=0,027$) и локално преживљавање без рецидива (3,80%) наспрам 11,25%, $p=0,027$), него пацијенти оперисани стандардном АПЕ. Поредећи са просечним преживљавањем у нашој студији можемо закључити да су пацијенти у нашем узорку имали дуже време укупног преживљавања и преживљавања без релапса болести у обе групе. Проспективна студија *Stelzner* и сарадника са периодом праћења од 5 година такође је указала да ЕЛАПЕ може смањити стопу локалног рецидива и

повећати петогодишњу стопу преживљавања, и дала препоруку да је ЕЛАПЕ метода избора за ниски карцином ректума (220, 229, 230).

6. Закључак

Лоши прогностички фактори за релапс болести и преживљавање као што су виши постоперативни Т стадијум и виши стадијум болести су у нашем истраживању указали да су се статистички значајније јављали у групи пацијената оперисаних ЕЛАПЕ техником. Мултиваријантна Кокс регресиона анализа је показала да су баш наведени фактори ризика значајни предиктори краћег укупног преживљавања и преживљавања без релапса болести. Са друге стране, прогностички фактори директно везани за хируршку технику (интраоперативна перфорација препарата, позитивна циркумферентна ресекциона маргина и локални рецидив) су статистички значајно чешће верификовани у групи пацијената оперисаних стандардном абдоминоперинеалном ексцизијом. Главни параметри везани за саму хируршку технику указали су да је ЕЛАПЕ хируршка техника супериорнија од конвенцијалне ампулације ректума. Укупно преживљавање и преживљавање без релапса болести није указало на статистички значајну разлику између наведених оперативних техника, али као што смо навели када будемо имали податке за униформно петогодишње праћење за сваког укљученог пацијента резултати ће бити релевантнији.

Освртом на предходно наведено можемо закључити:

1. Екстралеваторна абдоминоперинеална ексцизија ректума статистички значајније има мање позитивних циркумферентних ресекционих маргина у односу на стандардну абдоминоперинеалну ексцизију.
2. Број интраоперативних перфорација препарата је значајно статистички мањи код екстралеваторне абдоминоперинеалне ексцизије ректума у односу на стандардну абдоминоперинеалну ексцизију.
3. Екстралеваторна и стандардна абдоминоперинеална ексцизија ректума имају сличну учесталост постоперативних хируршких компликација.
4. Екстралеваторна абдоминоперинеална ексцизија статистички значајније има мању стопу локалних рецидива у односу на стандардну абдоминоперинеалну ексцизију.
5. Нисмо доказали боље укупно онколошко преживљавање и преживљавање без релапса болести код пацијената оперисаних екстралеваторном абдоминоперинеалном ексцизијом у односу на стандардну абдоминоперинеалну ексцизију.

На основу резултата нашег истраживања сматрамо да је екстралеваторна ампулација ректума (ЕЛАПЕ) хируршка метода избора за лечење локално узнапредовалог ниског карцинома ректума.

7. Литература

1. Siegel RL, Wagle NS, Cercek A, Smith RA, Jemal A. Colorectal cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin.* 2023;73(3):233-54.
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424.
3. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-49.
4. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Parkin DM, Piñeros M, Znaor A, Bray F. Cancer statistics for the year 2020: An overview. *Int J Cancer.* 2021.
5. O'Leary AD, Sweeney EC. Lymphoglandular complexes of the colon: structure and distribution. *Histopathology.* 1986;10(3):267-83.
6. Batut I-. [Internet]. [updated 2024-02-19. Available from: <https://www.batut.org.rs/download/publikacije/ZdravljeStanovnistva2019.pdf>.
7. Vekic B, Dragojevic-Simic V, Jakovljevic M, Kalezic M, Zagorac Z, Dragovic S, et al. A Correlation Study of the Colorectal Cancer Statistics and Economic Indicators in Selected Balkan Countries. *Front Public Health.* 2020;8:29.
8. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer.* 2015;136(5):E359-86.
9. Arnold M, Sierra MS, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Gut.* 2017;66(4):683-91.
10. Baidoun F, Elshiw K, Elkeraie Y, Merjaneh Z, Khoudari G, Sarmini MT, et al. Colorectal Cancer Epidemiology: Recent Trends and Impact on Outcomes. *Curr Drug Targets.* 2021;22(9):998-1009.
11. Center MM, Jemal A, Ward E. International trends in colorectal cancer incidence rates. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009;18(6):1688-94.
12. Calvert PM, Frucht H. The genetics of colorectal cancer. *Ann Intern Med.* 2002;137(7):603-12.
13. Corrêa Lima MP, Gomes-da-Silva MH. Colorectal cancer: lifestyle and dietary factors. *Nutr Hosp.* 2005;20(4):235-41.
14. Dixon LB, Balder HF, Virtanen MJ, Rashidkhani B, Männistö S, Krogh V, et al. Dietary patterns associated with colon and rectal cancer: results from the Dietary Patterns and Cancer (DIETSCAN) Project. *Am J Clin Nutr.* 2004;80(4):1003-11.
15. Bouvard V, Loomis D, Guyton KZ, Grosse Y, Ghissassi FE, Benbrahim-Tallaa L, et al. Carcinogenicity of consumption of red and processed meat. *Lancet Oncol.* 2015;16(16):1599-600.
16. Slaterry ML. Physical activity and colorectal cancer. *Sports Med.* 2004;34(4):239-52.
17. Clinton SK, Giovannucci EL, Hursting SD. The World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research Third Expert Report on Diet, Nutrition, Physical Activity, and Cancer: Impact and Future Directions. *J Nutr.* 2020;150(4):663-71.
18. Pham NM, Mizoue T, Tanaka K, Tsuji I, Takakoshi A, Matsuo K, et al. Physical activity and colorectal cancer risk: an evaluation based on a systematic review of epidemiologic evidence among the Japanese population. *Jpn J Clin Oncol.* 2012;42(1):2-13.
19. Robsahm TE, Aagnes B, Hjartåker A, Langseth H, Bray FI, Larsen IK. Body mass index, physical activity, and colorectal cancer by anatomical subsites: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Eur J Cancer Prev.* 2013;22(6):492-505.
20. Giovannucci E. Modifiable risk factors for colon cancer. *Gastroenterol Clin North Am.* 2002;31(4):925-43.
21. Hoffmeister M, Jansen L, Stock C, Chang-Claude J, Brenner H. Smoking, lower gastrointestinal endoscopy, and risk for colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014;23(3):525-33.

22. Tsoi KK, Pau CY, Wu WK, Chan FK, Griffiths S, Sung JJ. Cigarette smoking and the risk of colorectal cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7(6):682-8.e1-5.
 23. Huxley RR, Ansary-Moghaddam A, Clifton P, Czernichow S, Parr CL, Woodward M. The impact of dietary and lifestyle risk factors on risk of colorectal cancer: a quantitative overview of the epidemiological evidence. *Int J Cancer*. 2009;125(1):171-80.
 24. Liang PS, Chen TY, Giovannucci E. Cigarette smoking and colorectal cancer incidence and mortality: systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer*. 2009;124(10):2406-15.
 25. Gong J, Hutter C, Baron JA, Berndt S, Caan B, Campbell PT, et al. A pooled analysis of smoking and colorectal cancer: timing of exposure and interactions with environmental factors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2012;21(11):1974-85.
 26. Johnson CM, Wei C, Ensor JE, Smolenski DJ, Amos CI, Levin B, Berry DA. Meta-analyses of colorectal cancer risk factors. *Cancer Causes Control*. 2013;24(6):1207-22.
 27. Binefa G, Rodríguez-Moranta F, Teule A, Medina-Hayas M. Colorectal cancer: from prevention to personalized medicine. *World J Gastroenterol*. 2014;20(22):6786-808.
 28. Kim ER, Chang DK. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: the risk, pathogenesis, prevention and diagnosis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(29):9872-81.
 29. Mattar MC, Lough D, Pishvaian MJ, Charabaty A. Current management of inflammatory bowel disease and colorectal cancer. *Gastrointest Cancer Res*. 2011;4(2):53-61.
 30. Stadler ZK, Battaglin F, Middha S, Hechtman JF, Tran C, Cercek A, et al. Reliable Detection of Mismatch Repair Deficiency in Colorectal Cancers Using Mutational Load in Next-Generation Sequencing Panels. *J Clin Oncol*. 2016;34(18):2141-7.
 31. Grady WM, Markowitz SD. The molecular pathogenesis of colorectal cancer and its potential application to colorectal cancer screening. *Dig Dis Sci*. 2015;60(3):762-72.
 32. Ren J, Li G, Ge J, Li X, Zhao Y. Is K-ras gene mutation a prognostic factor for colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Dis Colon Rectum*. 2012;55(8):913-23.
 33. Aelvoet AS, Buttitta F, Ricciardiello L, Dekker E. Management of familial adenomatous polyposis and MUTYH-associated polyposis; new insights. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2022;58-59:101793.
 34. Half E, Bercovich D, Rozen P. Familial adenomatous polyposis. *Orphanet J Rare Dis*. 2009;4:22.
 35. McGarrity TJ, Amos CI, Baker MJ. Peutz-Jeghers Syndrome. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, et al., editors. *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle
- Copyright © 1993-2024, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.; 1993.
36. Sugita A, Koganei K, Tatsumi K. Management of Pouch Neoplasia. *Dis Colon Rectum*. 2022;65(S1):S129-s35.
 37. Phen C, Rojas I. Paediatric polyposis syndromes: burden of disease and current concepts. *Curr Opin Pediatr*. 2021;33(5):509-14.
 38. Sheedy SP, Bartlett DJ, Lightner AL, Trenkner SW, Bruining DH, Fidler JL, et al. Judging the J pouch: a pictorial review. *Abdom Radiol (NY)*. 2019;44(3):845-66.
 39. Ooi BS, Remzi FH, Gramlich T, Church JM, Preen M, Fazio VW. Anal transitional zone cancer after restorative proctocolectomy and ileoanal anastomosis in familial adenomatous polyposis: report of two cases. *Dis Colon Rectum*. 2003;46(10):1418-23; discussion 22-3.
 40. Tonelli F, Ficari F, Bargellini T, Valanzano R. Ileal pouch adenomas and carcinomas after restorative proctocolectomy for familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum*. 2012;55(3):322-9.
 41. Tacheci I, Kopacova M, Bures J. Peutz-Jeghers syndrome. *Curr Opin Gastroenterol*. 2021;37(3):245-54.

42. Sandru F, Petca A, Dumitrascu MC, Petca RC, Carsote M. Peutz-Jeghers syndrome: Skin manifestations and endocrine anomalies (Review). *Exp Ther Med*. 2021;22(6):1387.
43. Rebuzzi F, Ulivi P, Tedaldi G. Genetic Predisposition to Colorectal Cancer: How Many and Which Genes to Test? *Int J Mol Sci*. 2023;24(3).
44. Hryhorowicz S, Kaczmarek-Ryś M, Lis-Tanaś E, Porowski J, Szuman M, Grot N, et al. Strong Hereditary Predispositions to Colorectal Cancer. *Genes (Basel)*. 2022;13(12).
45. Abdel-Rahman WM, Peltomäki P. Molecular basis and diagnostics of hereditary colorectal cancers. *Ann Med*. 2004;36(5):379-88.
46. Lung MS, Trainer AH, Campbell I, Lipton L. Familial colorectal cancer. *Intern Med J*. 2015;45(5):482-91.
47. Jirásek V. [Digestive tract polyposis]. *Vnitr Lek*. 2013;59(7):559-65.
48. Sammour T, Hayes IP, Hill AG, Macrae FA, Winter DC. Familial colorectal cancer syndromes: an overview of clinical management. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;9(6):757-64.
49. Pellat A, Netter J, Perkins G, Cohen R, Coulet F, Parc Y, et al. [Lynch syndrome: What is new?]. *Bull Cancer*. 2019;106(7-8):647-55.
50. Trujillo-Rojas MA, Ayala-Madrigal ML, Gutiérrez-Angulo M, González-Mercado A, Moreno-Ortiz JM. Diagnosis of patients with Lynch syndrome lacking the Amsterdam II or Bethesda criteria. *Hered Cancer Clin Pract*. 2023;21(1):21.
51. Coffin E, Dhooge M, Abou Ali E, Dermine S, Lavole J, Palmieri LJ, et al. [Identification and management of patients with Lynch syndrome]. *Presse Med*. 2019;48(9):904-14.
52. Cohen SA, Pritchard CC, Jarvik GP. Lynch Syndrome: From Screening to Diagnosis to Treatment in the Era of Modern Molecular Oncology. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2019;20:293-307.
53. Vasen HF. Review article: The Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer). *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26 Suppl 2:113-26.
54. Ramsoekh D, Van Leerdam ME, Wagner A, Kuipers EJ. Review article: Detection and management of hereditary non-polyposis colorectal cancer (Lynch syndrome). *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26 Suppl 2:101-11.
55. Lipton LR, Johnson V, Cummings C, Fisher S, Risby P, Eftekhari Sadat AT, et al. Refining the Amsterdam Criteria and Bethesda Guidelines: testing algorithms for the prediction of mismatch repair mutation status in the familial cancer clinic. *J Clin Oncol*. 2004;22(24):4934-43.
56. Planck M, Rambech E, Möslin G, Müller W, Olsson H, Nilbert M. High frequency of microsatellite instability and loss of mismatch-repair protein expression in patients with double primary tumors of the endometrium and colorectum. *Cancer*. 2002;94(9):2502-10.
57. Biller LH, Syngal S, Yurgelun MB. Recent advances in Lynch syndrome. *Fam Cancer*. 2019;18(2):211-9.
58. Wong HL, Christie M, Gately L, Tie J, Lee B, Semira C, et al. Mismatch repair deficiency assessment by immunohistochemistry: for Lynch syndrome screening and beyond. *Future Oncol*. 2018;14(26):2725-39.
59. Peltomäki P, Nyström M, Mecklin JP, Seppälä TT. Lynch Syndrome Genetics and Clinical Implications. *Gastroenterology*. 2023;164(5):783-99.
60. Carethers JM, Stoffel EM. Lynch syndrome and Lynch syndrome mimics: The growing complex landscape of hereditary colon cancer. *World J Gastroenterol*. 2015;21(31):9253-61.
61. Umar A, Boland CR, Terdiman JP, Syngal S, de la Chapelle A, Rüschoff J, et al. Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96(4):261-8.
62. Kouraklis G, Misiakos EP. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome): criteria for identification and management. *Dig Dis Sci*. 2005;50(2):336-44.
63. Win A, Ouakrim D, Jenkins M. Risk profiling: Familial colorectal cancer. *Cancer Forum*. 2014;38:15-25.
64. Johns LE, Houlston RS. A systematic review and meta-analysis of familial colorectal cancer risk. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(10):2992-3003.

65. Wilschut JA, Steyerberg EW, van Leerdam ME, Lansdorp-Vogelaar I, Habbema JD, van Ballegooijen M. How much colonoscopy screening should be recommended to individuals with various degrees of family history of colorectal cancer? *Cancer*. 2011;117(18):4166-74.
66. Chapuis P, Bokey L, Fahrer M, Sinclair G, Bogduk N. Mobilization of the rectum: anatomic concepts and the bookshelf revisited. *Dis Colon Rectum*. 2002;45(1):1-8; discussion -9.
67. Heald RJ, Moran BJ. Embryology and anatomy of the rectum. *Semin Surg Oncol*. 1998;15(2):66-71.
68. Chang Y, Liu HL, Jiang HH, Li AJ, Wang WC, Peng J, et al. [Anatomical relationship between fascia propria of the rectum and visceral pelvic fascia in the view of continuity of fasciae]. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi*. 2019;22(10):949-54.
69. Review of Atlas of Human Anatomy, 4th Edition, by Frank Netter. *Int Semin Surg Oncol*. 2007 Dec 16;4:28. .
70. Zhang C, Ding ZH, Yu J, Wang YN, Hu YF, Li HZ, Li GX. [Anatomic observation of annular distribution of perirectal fascia and space around the mesorectum]. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi*. 2011;14(11):882-6.
71. Heald RJ, Moran BJ, Brown G, Daniels IR. Optimal total mesorectal excision for rectal cancer is by dissection in front of Denonvilliers' fascia. *Br J Surg*. 2004;91(1):121-3.
72. Flati G, Porowska B, Procaccianti F. Optimal total mesorectal excision for rectal cancer is by dissection in front of Denonvilliers' fascia (*Br J Surg* 2004; 91: 121-123). *Br J Surg*. 2004;91(9):1202.
73. Pata F, Sgró A, Ferrara F, Vigorita V, Gallo G, Pellino G. Anatomy, Physiology and Pathophysiology of Haemorrhoids. *Rev Recent Clin Trials*. 2021;16(1):75-80.
74. Guntz M, Parnaud E, Bernard A, Chome J, Regnier J, Toulemonde JL. [Vascularization of the anal canal]. *Bull Assoc Anat (Nancy)*. 1976;60(170):527-38.
75. Jones OM, Smeulders N, Wiseman O, Miller R. Lateral ligaments of the rectum: an anatomical study. *Br J Surg*. 1999;86(4):487-9.
76. Havenga K, DeRuiter MC, Enker WE, Welvaart K. Anatomical basis of autonomic nerve-preserving total mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg*. 1996;83(3):384-8.
77. Wang GJ, Gao CF, Wei D, Wang C, Meng WJ. Anatomy of the lateral ligaments of the rectum: a controversial point of view. *World J Gastroenterol*. 2010;16(43):5411-5.
78. García-Armengol J, García-Botello S, Martínez-Soriano F, Roig JV, Lledó S. Review of the anatomic concepts in relation to the retrorectal space and endopelvic fascia: Waldeyer's fascia and the rectosacral fascia. *Colorectal Dis*. 2008;10(3):298-302.
79. Tzelvels L, Protogerou V, Varkarakis I. Denonvilliers' Fascia: The Prostate Border to the Outside World. *Cancers (Basel)*. 2022;14(3).
80. Patel SG, Karlitz JJ, Yen T, Lieu CH, Boland CR. The rising tide of early-onset colorectal cancer: a comprehensive review of epidemiology, clinical features, biology, risk factors, prevention, and early detection. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022;7(3):262-74.
81. Burnett-Hartman AN, Lee JK, Demb J, Gupta S. An Update on the Epidemiology, Molecular Characterization, Diagnosis, and Screening Strategies for Early-Onset Colorectal Cancer. *Gastroenterology*. 2021;160(4):1041-9.
82. Li KX, MacDougall D. CADTH Rapid Response Reports. Fecal Occult Blood Testing in Acute Care Settings: A Review of Clinical Utility. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health

Copyright © 2019 Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.; 2019.

83. Hreinsson JP, Bjarnason I, Bjornsson ES. The outcome and role of drugs in patients with unexplained gastrointestinal bleeding. *Scand J Gastroenterol*. 2015;50(12):1482-9.
84. Simon K. Colorectal cancer development and advances in screening. *Clin Interv Aging*. 2016;11:967-76.
85. Wallace MB. New Strategies to Improve Polypectomy During Colonoscopy. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2017;13(10 Suppl 3):1-12.

86. Hedrick TL, Zaydfudim VM. Management of Synchronous Colorectal Cancer Metastases. *Surg Oncol Clin N Am.* 2022;31(2):265-78.
87. Adams SJ, Stone E, Baldwin DR, Vliegenthart R, Lee P, Fintelmann FJ. Lung cancer screening. *Lancet.* 2023;401(10374):390-408.
88. Tharwat M. Ultrasonography of the liver in healthy and diseased camels (*Camelus dromedaries*). *J Vet Med Sci.* 2020;82(4):399-407.
89. Shaukat A, Levin TR. Current and future colorectal cancer screening strategies. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2022;19(8):521-31.
90. Hong Y, Zhong L, Lv X, Liu Q, Fu L, Zhou D, Yu N. Application of spectral CT in diagnosis, classification and prognostic monitoring of gastrointestinal cancers: progress, limitations and prospects. *Front Mol Biosci.* 2023;10:1284549.
91. Shamali M, Vilmann P, Johansen NR, Konradsen H. Virtual reality interventions to reduce psychological distress during colonoscopy: a rapid review. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2023;17(11):1149-57.
92. Jayasinghe M, Prathiraja O, Caldera D, Jena R, Coffie-Pierre JA, Silva MS, Siddiqui OS. Colon Cancer Screening Methods: 2023 Update. *Cureus.* 2023;15(4):e37509.
93. Horvat N, Carlos Tavares Rocha C, Clemente Oliveira B, Petkovska I, Gollub MJ. MRI of Rectal Cancer: Tumor Staging, Imaging Techniques, and Management. *Radiographics.* 2019;39(2):367-87.
94. Boot J, Gomez-Munoz F, Beets-Tan RGH. Imaging of rectal cancer. *Radiologe.* 2019;59(Suppl 1):46-50.
95. Rodríguez-Fraile M, Cózar-Santiago MP, Sabaté-Llobera A, Caresia-Aróztegui AP, Delgado Bolton RC, Orcajo-Rincon J, et al. FDG PET/CT in colorectal cancer. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol (Engl Ed).* 2020;39(1):57-66.
96. Ladabaum U, Dominitz JA, Kahi C, Schoen RE. Strategies for Colorectal Cancer Screening. *Gastroenterology.* 2020;158(2):418-32.
97. O'Sullivan DE, Sutherland RL, Town S, Chow K, Fan J, Forbes N, et al. Risk Factors for Early-Onset Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022;20(6):1229-40.e5.
98. Frieler M, Moore M, Longacre ML. Primary and Secondary Prevention Interventions to Reduce Risk Factors Associated with Colorectal Cancer in High-Risk Groups: a Systematic Literature Review. *J Cancer Educ.* 2023;38(3):738-51.
99. Kanth P, Inadomi JM. Screening and prevention of colorectal cancer. *Bmj.* 2021;374:n1855.
100. Jain S, Maque J, Galoosian A, Osuna-Garcia A, May FP. Optimal Strategies for Colorectal Cancer Screening. *Curr Treat Options Oncol.* 2022;23(4):474-93.
101. Mahmoud NN. Colorectal Cancer: Preoperative Evaluation and Staging. *Surg Oncol Clin N Am.* 2022;31(2):127-41.
102. Puppa G, Maisonneuve P, Sonzogni A, Masullo M, Capelli P, Chilosi M, et al. Pathological assessment of pericolonic tumor deposits in advanced colonic carcinoma: relevance to prognosis and tumor staging. *Mod Pathol.* 2007;20(8):843-55.
103. Goldstein NS, Turner JR. Pericolonic tumor deposits in patients with T3N+MO colon adenocarcinomas: markers of reduced disease free survival and intra-abdominal metastases and their implications for TNM classification. *Cancer.* 2000;88(10):2228-38.
104. Faerden AE, Sjo OH, Bukholm IR, Andersen SN, Svindland A, Nesbakken A, Bakka A. Lymph node micrometastases and isolated tumor cells influence survival in stage I and II colon cancer. *Dis Colon Rectum.* 2011;54(2):200-6.
105. Ueno H, Nagtegaal ID, Quirke P, Sugihara K, Ajioka Y. Tumor deposits in colorectal cancer: Refining their definition in the TNM system. *Ann Gastroenterol Surg.* 2023;7(2):225-35.
106. Tong GJ, Zhang GY, Liu J, Zheng ZZ, Chen Y, Niu PP, Xu XT. Comparison of the eighth version of the American Joint Committee on Cancer manual to the seventh version for colorectal cancer: A retrospective review of our data. *World J Clin Oncol.* 2018;9(7):148-61.
107. Yang Y, Wang Y, Wang Z. Construction of a new clinical staging system for colorectal cancer based on the lymph node ratio: A validation study. *Front Surg.* 2022;9:929576.

108. Weiser MR. AJCC 8th Edition: Colorectal Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2018;25(6):1454-5.
109. Jin M, Frankel WL. Lymph Node Metastasis in Colorectal Cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. 2018;27(2):401-12.
110. Chen K, Collins G, Wang H, Toh JWT. Pathological Features and Prognostication in Colorectal Cancer. *Curr Oncol*. 2021;28(6):5356-83.
111. Marzouk O, Schofield J. Review of histopathological and molecular prognostic features in colorectal cancer. *Cancers (Basel)*. 2011;3(2):2767-810.
112. Abulafi AM, Williams NS. Local recurrence of colorectal cancer: the problem, mechanisms, management and adjuvant therapy. *Br J Surg*. 1994;81(1):7-19.
113. Omranipour R, Mahmoodzadeh H, Safavi F. Prevalence of local recurrence of colorectal cancer at the Iranian Cancer Institute. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(20):8587-9.
114. Friel CM, Cromwell JW, Marra C, Madoff RD, Rothenberger DA, Garcia-Aguilar J. Salvage radical surgery after failed local excision for early rectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2002;45(7):875-9.
115. Andreoni B, Chiappa A, Bertani E, Bellomi M, Orecchia R, Zampino M, et al. Surgical outcomes for colon and rectal cancer over a decade: results from a consecutive monocentric experience in 902 unselected patients. *World J Surg Oncol*. 2007;5:73.
116. Aust DE. [WHO classification 2010 for the lower gastrointestinal tract: what is new?]. *Pathologe*. 2011;32 Suppl 2:326-31.
117. Weiser MR. AJCC 8th Edition: Colorectal Cancer. *Annals of Surgical Oncology*. 2018;25(6):1454-5.
118. Harris EI, Lewin DN, Wang HL, Lauwers GY, Srivastava A, Shyr Y, et al. Lymphovascular invasion in colorectal cancer: an interobserver variability study. *Am J Surg Pathol*. 2008;32(12):1816-21.
119. Qin L, Heng Y, Deng S, Gu J, Mao F, Xue Y, et al. Perineural invasion affects prognosis of patients undergoing colorectal cancer surgery: a propensity score matching analysis. *BMC Cancer*. 2023;23(1):452.
120. Zlobec I, Bächli M, Galuppini F, Berger MD, Dawson HE, Nagtegaal ID, Lugli A. Refining the ITBCC tumor budding scoring system with a "zero-budding" category in colorectal cancer. *Virchows Arch*. 2021;479(6):1085-90.
121. Kawachi H, Eishi Y, Ueno H, Nemoto T, Fujimori T, Iwashita A, et al. A three-tier classification system based on the depth of submucosal invasion and budding/sprouting can improve the treatment strategy for T1 colorectal cancer: a retrospective multicenter study. *Mod Pathol*. 2015;28(6):872-9.
122. Pai RK, Cheng YW, Jakubowski M, Shadrach BL, Plesec TP, Pai RK. Colorectal carcinomas with submucosal invasion (pT1): analysis of histopathologic and molecular factors predicting lymph node metastasis. *Mod Pathol*. 2017;30(3):469.
123. Maffei V, Nicolè L, Cappellesso R. RAS, Cellular Plasticity, and Tumor Budding in Colorectal Cancer. *Frontiers in Oncology*. 2019;9:1255.
124. Boland CR, Goel A. Microsatellite instability in colorectal cancer. *Gastroenterology*. 2010;138(6):2073-87.e3.
125. Zeinalian M, Hashemzadeh-Chaleshtori M, Salehi R, Emami MH. Clinical Aspects of Microsatellite Instability Testing in Colorectal Cancer. *Adv Biomed Res*. 2018;7:28.
126. Rantanen P, Keränen A, Barot S, Ghazi S, Liljegren A, Nordenvall C, et al. The prognostic significance of microsatellite instability in colorectal cancer: a Swedish multi-center study. *Int J Colorectal Dis*. 2023;38(1):197.
127. Kang S, Na Y, Joung SY, Lee SI, Oh SC, Min BW. The significance of microsatellite instability in colorectal cancer after controlling for clinicopathological factors. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(9):e0019.
128. Wankhede D, Yuan T, Kloor M, Halama N, Brenner H, Hoffmeister M. Clinical significance of combined tumour-infiltrating lymphocytes and microsatellite instability status in colorectal cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2024;9(7):609-19.

129. El Agy F, El Bardai S, El Otmani I, Benbrahim Z, Karim MH, Mazaz K, et al. Mutation status and prognostic value of KRAS and NRAS mutations in Moroccan colon cancer patients: A first report. *PLoS One*. 2021;16(3):e0248522.
130. Mahdi Y, Khmou M, Souadka A, Agouri HE, Ech-Charif S, Mounjid C, Khannoussi BE. Correlation between KRAS and NRAS mutational status and clinicopathological features in 414 cases of metastatic colorectal cancer in Morocco: the largest North African case series. *BMC Gastroenterol*. 2023;23(1):193.
131. Golshani G, Zhang Y. Advances in immunotherapy for colorectal cancer: a review. *Therap Adv Gastroenterol*. 2020;13:1756284820917527.
132. Caputo F, Santini C, Bardasi C, Cerma K, Casadei-Gardini A, Spallanzani A, et al. BRAF-Mutated Colorectal Cancer: Clinical and Molecular Insights. *Int J Mol Sci*. 2019;20(21).
133. Guerrero RM, Labajos VA, Ballena SL, Macha CA, Lezama MS, Roman CP, et al. Targeting BRAF V600E in metastatic colorectal cancer: where are we today? *Ecanermedicalscience*. 2022;16:1489.
134. Florescu-Țenea RM, Kamal AM, Mitruț P, Mitruț R, Ilie DS, Nicolaescu AC, Mogoantă L. Colorectal Cancer: An Update on Treatment Options and Future Perspectives. *Curr Health Sci J*. 2019;45(2):134-41.
135. Kumar A, Gautam V, Sandhu A, Rawat K, Sharma A, Saha L. Current and emerging therapeutic approaches for colorectal cancer: A comprehensive review. *World J Gastrointest Surg*. 2023;15(4):495-519.
136. AlQudah M, Salmo E, Haboubi N. The effect of radiotherapy on rectal cancer: a histopathological appraisal and prognostic indicators. *Radiat Oncol J*. 2020;38(2):77-83.
137. Schrag D, Shi Q, Weiser MR, Gollub MJ, Saltz LB, Musher BL, et al. Preoperative Treatment of Locally Advanced Rectal Cancer. *N Engl J Med*. 2023;389(4):322-34.
138. Fakih M. Biologic therapies in colorectal cancer: indications and contraindications. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2015:e197-206.
139. Kalyan A, Kircher S, Shah H, Mulcahy M, Benson A. Updates on immunotherapy for colorectal cancer. *J Gastrointest Oncol*. 2018;9(1):160-9.
140. Feeney G, Sehgal R, Sheehan M, Hogan A, Regan M, Joyce M, Kerin M. Neoadjuvant radiotherapy for rectal cancer management. *World J Gastroenterol*. 2019;25(33):4850-69.
141. Papaccio F, Roselló S, Huerta M, Gambardella V, Tarazona N, Fleitas T, et al. Neoadjuvant Chemotherapy in Locally Advanced Rectal Cancer. *Cancers (Basel)*. 2020;12(12).
142. Johnson G, Park J, Helewa RM, Goldenberg BA, Nashed M, Hyun E. Total neoadjuvant therapy for rectal cancer: a guide for surgeons. *Can J Surg*. 2023;66(2):E196-e201.
143. Giunta EF, Bregni G, Pretta A, Deleporte A, Liberale G, Bali AM, et al. Total neoadjuvant therapy for rectal cancer: Making sense of the results from the RAPIDO and PRODIGE 23 trials. *Cancer Treat Rev*. 2021;96:102177.
144. Ouyang GL, Meng WJ, Shu P, Deng XB, Wu B, Jiang D, et al. [Analysis on efficacy and safety of total neoadjuvant therapy in patients with locally advanced rectal cancer with high risk factors]. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi*. 2019;22(4):349-56.
145. Byun HK, Koom WS. A practical review of watch-and-wait approach in rectal cancer. *Radiat Oncol J*. 2023;41(1):4-11.
146. López-Campos F, Martín-Martín M, Fornell-Pérez R, García-Pérez JC, Die-Trill J, Fuentes-Mateos R, et al. Watch and wait approach in rectal cancer: Current controversies and future directions. *World J Gastroenterol*. 2020;26(29):4218-39.
147. Lee C, Park IJ, Lim SB, Yu CS, Kim JC. The watch-and-wait strategy versus radical resection for rectal cancer patients with a good response ($\leq$ T2) after neoadjuvant chemoradiotherapy. *Ann Surg Treat Res*. 2022;103(6):350-9.
148. Sharma A, Hartley J, Monson JR. Local excision of rectal tumors. *Surg Oncol*. 2003;12(1):51-61.
149. Lirici MM, Hüscher CG. Techniques and technology evolution of rectal cancer surgery: a history of more than a hundred years. *Minim Invasive Ther Allied Technol*. 2016;25(5):226-33.

150. Komen N, Dewint P, Van den Broeck S, Pauli S, de Schepper H. Rectal cancer surgery : what's in a name? *Acta Gastroenterol Belg.* 2019;82(1):67-74.
151. Stitzenberg KB, Barnes E. Advances in Rectal Cancer Surgery. *Clin Colorectal Cancer.* 2022;21(1):55-62.
152. Oh BY. Advances in surgery for locally advanced rectal cancer. *Ann Coloproctol.* 2022;38(4):279-80.
153. Votava J, Kachlik D, Hoch J. Total mesorectal excision - 40 years of standard of rectal cancer surgery. *Acta Chir Belg.* 2020;120(4):286-90.
154. Perry WB, Connaughton JC. Abdominoperineal resection: how is it done and what are the results? *Clin Colon Rectal Surg.* 2007;20(3):213-20.
155. Ridolfi TJ, Berger N, Ludwig KA. Low Anterior Resection Syndrome: Current Management and Future Directions. *Clin Colon Rectal Surg.* 2016;29(3):239-45.
156. Kratzer GL. Miles' resection for cancer of the rectum. *J Am Geriatr Soc.* 1976;24(4):189-91.
157. Stocchi L, Wolff BG. Operative techniques for radical surgery for rectal carcinoma: can surgeons improve outcomes? *Surg Oncol Clin N Am.* 2000;9(4):785-98; discussion 99-800.
158. Delibegovic S. Introduction to Total Mesorectal Excision. *Med Arch.* 2017;71(6):434-8.
159. Lin M, Chen W, Huang L, Ni J, Yin L. The anatomy of lateral ligament of the rectum and its role in total mesorectal excision. *World J Surg.* 2010;34(3):594-8.
160. Han JG, Wang ZJ, Wei GH, Gao ZG, Yang Y, Zhao BC. Randomized clinical trial of conventional versus cylindrical abdominoperineal resection for locally advanced lower rectal cancer. *Am J Surg.* 2012;204(3):274-82.
161. West NP, Anderin C, Smith KJ, Holm T, Quirke P. Multicentre experience with extralevator abdominoperineal excision for low rectal cancer. *Br J Surg.* 2010;97(4):588-99.
162. Carpelan A, Karvonen J, Varpe P, Rantala A, Kaljonen A, Grönroos J, Huhtinen H. Extralevator versus standard abdominoperineal excision in locally advanced rectal cancer: a retrospective study with long-term follow-up. *Int J Colorectal Dis.* 2018;33(4):375-81.
163. Koszarowski T, Lotkowski K, Oszacki J. [Surgical treatment of cancer of the colon]. *Pol Przegl Chir.* 1956;28(8):745-52.
164. Holm T. Abdominoperineal Excision: Technical Challenges in Optimal Surgical and Oncological Outcomes after Abdominoperineal Excision for Rectal Cancer. *Clin Colon Rectal Surg.* 2017;30(5):357-67.
165. Đermanović A, Radovanović Z, Lukić D, Đurić M, Kresoja M, Golijanin D. Extralevator abdominoperineal excision for low rectal cancer: oncological outcome after five-year follow-up. *S Afr J Surg.* 2021;59(4):164-8.
166. Carrato A. Adjuvant treatment of colorectal cancer. *Gastrointest Cancer Res.* 2008;2(4 Suppl):S42-6.
167. Baxter NN, Kennedy EB, Bergsland E, Berlin J, George TJ, Gill S, et al. Adjuvant Therapy for Stage II Colon Cancer: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2022;40(8):892-910.
168. Taieb J, Gallois C. Adjuvant Chemotherapy for Stage III Colon Cancer. *Cancers (Basel).* 2020;12(9).
169. Kobayashi H, Kotake K, Sugihara K. Impact of adjuvant chemotherapy in patients with curatively resected stage IV colorectal cancer. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(17):e696.
170. Makhoul R, Alva S, Wilkins KB. Surveillance and Survivorship after Treatment for Colon Cancer. *Clin Colon Rectal Surg.* 2015;28(4):262-70.
171. Dou R, He S, Deng Y, Wang J. Comparison of guidelines on rectal cancer: exception proves the rule? *Gastroenterol Rep (Oxf).* 2021;9(4):290-8.
172. Tao Y, Han JG, Wang ZJ. Extralevator abdominoperineal excision for advanced low rectal cancer: Where to go. *World J Gastroenterol.* 2020;26(22):3012-23.
173. Hanif Z, Bradley A, Hammad A, Mukherjee A. Extralevator abdominoperineal excision (Elape): A retrospective cohort study. *Ann Med Surg (Lond).* 2016;10:32-5.

174. Qi XY, Cui M, Liu MX, Xu K, Tan F, Yao ZD, et al. Extralevator abdominoperineal excision versus abdominoperineal excision for low rectal cancer: a meta-analysis. *Chin Med J (Engl)*. 2019;132(20):2446-56.
175. Kamali D, Sharpe A, Musbahi A, Reddy A. Oncological and quality of life outcomes following extralevator versus standard abdominoperineal excision for rectal cancer. *Ann R Coll Surg Engl*. 2017;99(5):402-9.
176. De Nardi P, Summo V, Vignali A, Capretti G. Standard versus extralevator abdominoperineal low rectal cancer excision outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(9):2997-3006.
177. Asplund D, Haglind E, Angenete E. Outcome of extralevator abdominoperineal excision compared with standard surgery: results from a single centre. *Colorectal Dis*. 2012;14(10):1191-6.
178. Flor-Lorente B, Frasson M, Montilla E. Extralevator abdominoperineal resection in the prone position. *Cir Esp*. 2014;92 Suppl 1:30-9.
179. Chen Z, Chi P, Guan G, Lin H, Lu X, Huang Y, et al. [Extralevator abdominoperineal excision with transpelvic levator dissection: a report of 36 cases]. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi*. 2014;17(1):60-4.
180. Negoii I, Hostiuc S, Paun S, Negoii RI, Beuran M. Extralevator vs conventional abdominoperineal resection for rectal cancer-A systematic review and meta-analysis. *Am J Surg*. 2016;212(3):511-26.
181. Chen Y, Chi P. [Meta-analysis of extralevator abdominoperineal excision for rectal cancer]. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi*. 2017;20(3):326-32.
182. Yu HC, Peng H, He XS, Zhao RS. Comparison of short- and long-term outcomes after extralevator abdominoperineal excision and standard abdominoperineal excision for rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis*. 2014;29(2):183-91.
183. Shihab OC, Brown G, Daniels IR, Heald RJ, Quirke P, Moran BJ. Patients with low rectal cancer treated by abdominoperineal excision have worse tumors and higher involved margin rates compared with patients treated by anterior resection. *Dis Colon Rectum*. 2010;53(1):53-6.
184. Maurer CA, Z'Graggen K, Renzulli P, Schilling MK, Netzer P, Büchler MW. Total mesorectal excision preserves male genital function compared with conventional rectal cancer surgery. *Br J Surg*. 2001;88(11):1501-5.
185. Anderin C, Martling A, Hellborg H, Holm T. A population-based study on outcome in relation to the type of resection in low rectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2010;53(5):753-60.
186. Wei R, Crook C, Bamford R. Abdominoperineal Resection. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing

Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.; 2024.

187. Knol J, Keller DS. Total Mesorectal Excision Technique-Past, Present, and Future. *Clin Colon Rectal Surg*. 2020;33(3):134-43.
188. Heald RJ, Ryall RD. Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet*. 1986;1(8496):1479-82.
189. Shihab OC, Heald RJ, Holm T, How PD, Brown G, Quirke P, Moran BJ. A pictorial description of extralevator abdominoperineal excision for low rectal cancer. *Colorectal Dis*. 2012;14(10):e655-60.
190. Campos FG, Habr-Gama A, Nahas SC, Perez RO. Abdominoperineal excision: evolution of a centenary operation. *Dis Colon Rectum*. 2012;55(8):844-53.
191. Heald RJ, Husband EM, Ryall RD. The mesorectum in rectal cancer surgery--the clue to pelvic recurrence? *Br J Surg*. 1982;69(10):613-6.
192. Lange MM, Rutten HJ, van de Velde CJ. One hundred years of curative surgery for rectal cancer: 1908-2008. *Eur J Surg Oncol*. 2009;35(5):456-63.
193. Miles WE. A method of performing abdomino-perineal excision for carcinoma of the rectum and of the terminal portion of the pelvic colon (1908). *CA Cancer J Clin*. 1971;21(6):361-4.

194. Meyer JE, Narang T, Schnoll-Sussman FH, Pochapin MB, Christos PJ, Sherr DL. Increasing incidence of rectal cancer in patients aged younger than 40 years: an analysis of the surveillance, epidemiology, and end results database. *Cancer*. 2010;116(18):4354-9.
195. Bailey CE, Hu CY, You YN, Bednarski BK, Rodriguez-Bigas MA, Skibber JM, et al. Increasing disparities in the age-related incidences of colon and rectal cancers in the United States, 1975-2010. *JAMA Surg*. 2015;150(1):17-22.
196. Purim O, Gordon N, Brenner B. Cancer of the colon and rectum: potential effects of sex-age interactions on incidence and outcome. *Med Sci Monit*. 2013;19:203-9.
197. Edgcombe H, Carter K, Yarrow S. Anaesthesia in the prone position. *Br J Anaesth*. 2008;100(2):165-83.
198. Lehtonen T, Räsänen M, Carpelan-Holmström M, Lepistö A. Oncological outcomes before and after the extralevator abdominoperineal excision era in rectal cancer patients treated with abdominoperineal excision in a single centre, high volume unit. *Colorectal Dis*. 2019;21(2):183-90.
199. de Campos-Lobato LF, Stocchi L, Dietz DW, Lavery IC, Fazio VW, Kalady MF. Prone or lithotomy positioning during an abdominoperineal resection for rectal cancer results in comparable oncologic outcomes. *Dis Colon Rectum*. 2011;54(8):939-46.
200. Colov EP, Klein M, Gögenur I. Wound Complications and Perineal Pain After Extralevator Versus Standard Abdominoperineal Excision: A Nationwide Study. *Dis Colon Rectum*. 2016;59(9):813-21.
201. Welsch T, Mategakis V, Contin P, Kulu Y, Büchler MW, Ulrich A. Results of extralevator abdominoperineal resection for low rectal cancer including quality of life and long-term wound complications. *Int J Colorectal Dis*. 2013;28(4):503-10.
202. Oostenbroek M, Coetzee E, Boutall A, Baigrie R, Goldberg P. Comparative study of extralevator vs. conventional abdominoperineal excision in a single centre in the developing world. *S Afr J Surg*. 2016;54(4):34-9.
203. Habr-Gama A, São Julião GP, Mattacheo A, de Campos-Lobato LF, Aleman E, Vailati BB, et al. Extralevator Abdominal Perineal Excision Versus Standard Abdominal Perineal Excision: Impact on Quality of the Resected Specimen and Postoperative Morbidity. *World J Surg*. 2017;41(8):2160-7.
204. Zaheer Ahmad N, Abbas MH, Al-Naimi N, Parvaiz A. Meta-analysis of biological mesh reconstruction versus primary perineal closure after abdominoperineal excision of rectal cancer. *Int J Colorectal Dis*. 2021;36(3):477-92.
205. Tao Y, Wang ZJ, Han JG. [Biological mesh versus primary closure for pelvic floor reconstruction following extralevator abdominoperineal excision: a meta-analysis]. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi*. 2021;24(10):910-8.
206. Sancho-Muriel J, Ocaña J, Cholewa H, Nuñez J, Muñoz P, Flor B, et al. Biological mesh reconstruction versus primary closure for preventing perineal morbidity after extralevator abdominoperineal excision: a multicentre retrospective study. *Colorectal Dis*. 2020;22(11):1714-23.
207. Foster JD, Pathak S, Smart NJ, Branagan G, Longman RJ, Thomas MG, Francis N. Reconstruction of the perineum following extralevator abdominoperineal excision for carcinoma of the lower rectum: a systematic review. *Colorectal Dis*. 2012;14(9):1052-9.
208. Schmoll HJ, Van Cutsem E, Stein A, Valentini V, Glimelius B, Haustermans K, et al. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. a personalized approach to clinical decision making. *Ann Oncol*. 2012;23(10):2479-516.
209. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershengwald JE, Brookland RK, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin*. 2017;67(2):93-9.
210. Baxter NN, Virnig DJ, Rothenberger DA, Morris AM, Jessurun J, Virnig BA. Lymph node evaluation in colorectal cancer patients: a population-based study. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(3):219-25.
211. Gosens MJ, Klaassen RA, Tan-Go I, Rutten HJ, Martijn H, van den Brule AJ, et al. Circumferential margin involvement is the crucial prognostic factor after multimodality treatment in patients with locally advanced rectal carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2007;13(22 Pt 1):6617-23.

212. Jörgren F, Johansson R, Damber L, Lindmark G. Oncological outcome after incidental perforation in radical rectal cancer surgery. *Int J Colorectal Dis.* 2010;25(6):731-40.
213. Slanetz CA, Jr. The effect of inadvertent intraoperative perforation on survival and recurrence in colorectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 1984;27(12):792-7.
214. Wang Q, Xu C, Wang J, Ren Q, Cao J. [Advantage of extralevator abdominoperineal excision comparing to the conventional abdominoperineal excision for low rectal cancer: a Meta-analysis]. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2017;42(3):320-7.
215. Zhang Y, Wang D, Zhu L, Wang B, Ma X, Shi B, et al. Standard versus extralevator abdominoperineal excision and oncologic outcomes for patients with distal rectal cancer: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(52):e9150.
216. Liu Q, Luo D, Cai S, Li Q, Li X. Circumferential resection margin as a prognostic factor after rectal cancer surgery: A large population-based retrospective study. *Cancer Med.* 2018;7(8):3673-81.
217. Detering R, Rutgers MLW, Bemelman WA, Hompes R, Tanis PJ. Prognostic importance of circumferential resection margin in the era of evolving surgical and multidisciplinary treatment of rectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Surgery.* 2021;170(2):412-31.
218. Rickles AS, Dietz DW, Chang GJ, Wexner SD, Berho ME, Remzi FH, et al. High Rate of Positive Circumferential Resection Margins Following Rectal Cancer Surgery: A Call to Action. *Ann Surg.* 2015;262(6):891-8.
219. Tang XY, Huang MX, Han SQ, Chang Y, Li ZP, Kao XM, et al. The Circumferential Resection Margin Is a Prognostic Predictor in Colon Cancer. *Front Oncol.* 2020;10:927.
220. Shen Z, Bu Z, Li A, Lu J, Zhu L, Chong CS, et al. Multicenter study of surgical and oncologic outcomes of extra-levator versus conventional abdominoperineal excision for lower rectal cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2020;46(1):115-22.
221. Adloff M, Arnaud JP, Schloegel M, Thibaud D. Factors influencing local recurrence after abdominoperineal resection for cancer of the rectum. *Dis Colon Rectum.* 1985;28(6):413-5.
222. Yuan HY, Li Y, Yang GL, Bei DJ, Wang K. Study on the causes of local recurrence of rectal cancer after curative resection: analysis of 213 cases. *World J Gastroenterol.* 1998;4(6):527-9.
223. Rokan Z, Simillis C, Kontovounisios C, Moran BJ, Tekkis P, Brown G. Systematic review of classification systems for locally recurrent rectal cancer. *BJS Open.* 2021;5(3).
224. Mantello G, Galofaro E, Bisello S, Chiloiro G, Romano A, Caravatta L, Gambacorta MA. Modern Techniques in Re-Irradiation for Locally Recurrent Rectal Cancer: A Systematic Review. *Cancers (Basel).* 2023;15(19).
225. Watanabe J, Shoji H, Hamaguchi T, Miyamoto T, Hirano H, Iwasa S, et al. Chemoradiotherapy for Local Recurrence of Rectal Cancer: A Single Center Study of 18 Patients. *In Vivo.* 2019;33(4):1363-8.
226. Okamura R, Itatani Y, Fujita Y, Hoshino N, Okumura S, Nishiyama K, et al. Postoperative recurrence in locally advanced rectal cancer: how does neoadjuvant treatment affect recurrence pattern? *World J Surg Oncol.* 2023;21(1):247.
227. Zhang H, Li G, Cao K, Zhai Z, Wei G, Ye C, et al. Long-term outcomes after extra-levator versus conventional abdominoperineal excision for low rectal cancer. *BMC Surg.* 2022;22(1):242.
228. Jankowski M, Bała D, Las-Jankowska M, Wysocki WM, Nowikiewicz T, Zegarski W. Overall treatment outcome - analysis of long-term results of rectal cancer treatment on the basis of a new parameter. *Arch Med Sci.* 2020;16(4):825-33.
229. Stelzner S, Hellmich G, Sims A, Kittner T, Puffer E, Zimmer J, et al. Long-term outcome of extralevator abdominoperineal excision (ELAPE) for low rectal cancer. *Int J Colorectal Dis.* 2016;31(10):1729-37.
230. Bebenek M. Abdominosacral amputation of the rectum for low rectal cancers: ten years of experience. *Ann Surg Oncol.* 2009;16(8):2211-7.

Биографија аутора

Рођен 24.03.1988.године у Лозници где је завршио основну школу и гимназију. На медицински факултет Универзитета у Београду уписао се 11.07.2007.године. Дипломирао је 12.07.2013.године, завршио приправнички стаж и положио стручни испит за доктора медицине 24.02.2014.године.

У радни однос на одређено време на одељење хирургије Опште болнице у Лозници примљен је 08.04.2014.године.

У стални радни однос као клинички лекар на одељење хирургије Опште болнице у Лозници примљен је 15.10.2015.године. Специјализацију из Опште хирургије уписао је 19.05.2016.године на Медицинском факултету Универзитета у Новом Саду.

У стални радни однос на радном месту лекара на специјализацији из опште хирургије на Клиници за оперативну онкологију Института за онкологију у Сремској Каменици примљен је 15.11.2017.године.

Специјализацију из Опште хирургије завршио је 17.06.2021.године на Медицинском факултету Универзитета у Новом Саду.

Докторске студије Клиничке и експерименталне хирургије на Медицинском факултету Универзитета у Крагујевцу уписао је 2019.године.

Библиографија аутора

1. Kresoja-Ignjatovic M, Lukic D, **Djermanovic A**, Djuric M, Protic M. Hepatolithiasis followed by recurrent cholangitis as a consequence of inadequate hepaticojejunostomy for common bile duct injury. *Srpski arhiv za celokupno lekarstvo*. 2022;(00):101-101.
2. **Đermanović A**, Radovanović Z, Lukić D, Đurić M, Golijanin D, Ranisavljević M, Petrović N. A single institutional experience in laparoscopic colorectal surgery: Clinical and oncological outcomes over 10 years. *Arch Oncol*. 2021;27(2):19-23.
3. **Đermanović A**, Radovanović Z, Lukić D, Đurić M, Kresoja M, Golijanin D. Extralevator abdominoperineal excision for low rectal cancer: oncological outcome after five-year follow-up. *S Afr J Surg*. 2021;59(4):164-168.
4. Djuric M, Lukic D, Radovanovic Z, **Đermanovic A**, Ranisavljevic M, Gutic B. Local recurrence after surgery of locally advanced rectal cancer treated with or without preoperative chemoradiotherapy. *Arch Oncol*. 2020;26(2):30-34.
5. Nepogodiev D, Simoes J, Li E, Picciochi M, Glasbey J, Baiocchi G. et al. Timing of surgery following SARS-CoV-2 infection: an international prospective cohort study. *Anaesthesia*. 2021;76(6), 748-758.
6. SARS-CoV-2 vaccination modelling for safe surgery to save lives: data from an international prospective cohort study. *BJS*. 2021;108(9), 1056-1063.
<https://doi.org/10.1093/bjs/znab101>
7. Nepogodiev D, Simoes J, Li E, Picciochi M, Glasbey J, Baiocchi G et al. SARS-CoV-2 infection and venous thromboembolism after surgery: an international prospective cohort study. *Anaesthesia*. 2021;77(1), 28-39.
8. NIHR Global Health Unit on Global Surgery, COVIDSurg Collaborative. Elective surgery system strengthening: development, measurement, and validation of the surgical preparedness index across 1632 hospitals in 119 countries. *ScienceDirect*. 2022;1607-1617
9. Impact of postoperative cardiovascular complications on 30-day mortality after major abdominal surgery: An international prospective Cohort Study' (2024) *Anaesthesia* [Preprint].
10. Golijanin D, Radovanović Z, Radovanović D, **Đermanović A**, Starčević S, Đermanović M. (2024). Molecular subtype and risk of local recurrence after nipple sparing mastectomy for breast cancer. *Oncology Letters*, 28(2).
11. Kožik B, Todorović L, Božović A, Kolaković A, Vasiljević T, Đurić M, **Đermanović A**, Mandušić V. Expression of ZEB1 and LOXL2 in rectal carcinoma and their correlation with extramural venous invasion (EMVI): preliminary study. 60th Oncology Congress, Belgrade, Serbia, 29.11.-02.12.2023. P29.

12. Kožik B, Todorović L, Božović A, Kolaković A, Vasiljević T, **Đermanović A**, Đurić M, Mandušić V. Spatial expression of ZEB1 gene as a potential prognostic marker in rectal cancer. 2nd B&H Symposium of Laboratory Geneticists and Molecular Biologists (with intertanional participation), 10-11 May 2024, Banja Luka, Bosnia and Herzegovina, Genetics&Applications-Special Edition, P-01.
13. Kožik B, Lidija Todorović L, Božović A, Kolaković A, Vasiljević T, Đurić M, **Đermanović A**, Mandušić V. Prognostic significance of ZEB1 and LOXL2 gene expression in relation to lymph node ratio (LNR) and TNM stage in rectal cancer. ANNUAL CONGRESS OF THE EUROPEAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH (EACR 2024), 10-1 June 2024, Rotterdam, Netherlands, Abstracts. Mol Oncol, 18: 1-495.
14. Vasiljević T, Kožik B, Đurić M, Stanulović N, **Đermanović A**, Bogosavljević M. Prognostic value of separate extramural vascular invasion reporting in rectal cancer. 18TH NATIONAL CONGRESS OF SERBIAN PATHOLOGIST AND CYTOLOGISTS ASSOCIATION with international participation, 9-11 May 2024, Novi Sad, Serbia, pp39
15. Đurić M, Kožik B, Vasiljević T, **Đermanović A**, Stanulović N. Prognostic significance of pathologically detected extramural venous invasion (EMVI) in rectal carcinoma. 6th Congress of SDIR From Collaboration to Innovation in Cancer Research. Belgrade, Serbia, 28.09.-30.09.2022, P30.
16. Kresoja M, Nikolić I, Kukić B, Radovanović Z, **Đermanović A**, Protić M. Is lymph-node ratio better prognostic factor for overall survival than number of positive lymph node for stage III pancreatic cancer? Eur J SurgOncol. 2019;45(2):e70-e71.
17. Golijanin D, Radovanovic Z, Radovanovic D, **Djermanovic A**, Djuric M, Zahorjanski S, et al. Nipple-sparing mastectomy with primary breast reconstruction: Breast cancer local recurrence according to molecular subtype. European Journal of Cancer. 2022;175.

ИЗЈАВА АУТОРА О ОРИГИНАЛНОСТИ ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ

Изјављујем да докторска дисертација под насловом:

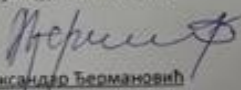
„Значај екстралеваторне абдоминоперинеалне ексцизије (ЕЛАПЕ) у хируршком лечењу пацијената са карциномом ректума“

представља оригинално ауторско дело настало као резултат сопственог истраживачког рада.

Овом Изјавом такође потврђујем:

- да сам једини аутор наведене докторске дисертације,
- да у наведеној докторској дисертацији нисам извршио повреду ауторског нити другог права интелектуалне својине других лица,

У Крагујевцу, 2024. године,

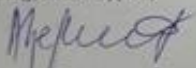

др Александар Термановић

потпис аутора

**ИЗЈАВА АУТОРА О ИСЛОВЕТНОСТИ ШТАМПАНЕ И ЕЛЕКТРОНСКЕ ВЕРЗИЈЕ ДОКТОРСKE
ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Изјављујем да су штампана и електронска верзија докторске дисертације под насловом:
„Значај екстралеваторне абдоминоперинеалне ексцизије (ЕЛАПЕ) у хируршком лечењу
пацијената са карциномом ректума“ истоветне.

У Крагујевцу, 2024. године,



др Александар Бермановић

потпис аутора

ИЗЈАВА АУТОРА О ИСКОРИШЋАВАЊУ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Ја, Александар Ђермановић,

☒ дозвољавам

не ☐ дозвољавам

Универзитетској библиотеци у Крагујевцу да начини два трајна умножена примерка у електронској форми докторске дисертације под насловом:

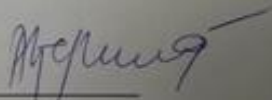
„Значај екстралеваторне абдоминоперинеалне ексцизије (ЕЛАПЕ) у хируршком лечењу пацијената са карциномом ректума“

и то у целини, као и да по један примерак тако умножене докторске дисертације учини трајно доступним јавности путем дигиталног репозиторијума Универзитета у Крагујевцу и централног репозиторијума надлежног министарства, тако да припадници јавности могу начинити трајне умножене примерке у електронској форми наведене докторске дисертације путем преузимања.

Овом Изјавом такође

☒ дозвољавам

не ☐ дозвољавам¹



¹Уколико аутор изабере да не дозволи припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци, то не искључује право припадника јавности да наведену докторску дисертацију користе у складу са одредбама Закона о ауторском и сродним правима.