

# Procjena nutritivnog unosa i potreba u bolesnika operiranih zbog kolorektalnog karcinoma

---

Supićić, Zvonimir

Master's thesis / Diplomski rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split / Sveučilište u Splitu**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:176:270845>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-22**

Repository / Repozitorij:



[Repository of the University Department for Health Studies, University of Split](#)



SVEUČILIŠTE U SPLITU

Podružnica

SVEUČILIŠNI ODJEL ZDRAVSTVENIH STUDIJA

SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ

SESTRINSTVO

**Zvonimir Supićić**

**PROCJENA NUTRITIVNOG UNOSA I POTREBA U  
BOLESNIKA OPERIRANIH ZBOG KOLOREKTALNOG  
KARCINOMA**

**Diplomski rad**

Split, 2024.

SVEUČILIŠTE U SPLITU

Podružnica

SVEUČILIŠNI ODJEL ZDRAVSTVENIH STUDIJA

SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ

SESTRINSTVO

**Zvonimir Supićić**

**PROCJENA NUTRITIVNOG UNOSA I POTREBA U  
BOLESNIKA OPERIRANIH ZBOG KOLOREKTALNOG  
KARCINOMA**

ASSESSMENT OF NUTRITIONAL INTAKE AND  
REQUIREMENTS IN PATIENTS OPERATED FOR  
COLORECTAL CANCER

**Diplomski rad / Master's Thesis**

Mentor:

**izv. prof. dr. sc. Joško Božić, dr. med.**

Split, 2024.

## TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

DIPLOMSKI RAD

Sveučilište u Splitu

Sveučilišni odjel zdravstvenih studija

Sveučilišni diplomski studij sestrinstvo

**Znanstveno područje:** biomedicina i zdravstvo

**Znanstveno polje:** kliničke medicinske znanosti

**Mentor:** izv. prof. dr. sc. Joško Božić, dr. med.

### PROCJENA NUTRITIVNOG UNOSA I POTREBA U BOLESNIKA OPERIRANIH ZBOG KOLOREKTALNOG KARCINOMA

Zvonimir Supičić, 03460072515

#### SAŽETAK

**Cilj:** Ispitati unos tekućina i proteina bolesnika operiranih zbog kolorektalnog karcinoma u prvih pet postoperativnih dana. **Ispitanici i metode:** Prikupljeni su podaci 30 ispitanika operiranih zbog nemetastatskog kolorektalnog karcinoma na Klinici za kirurgiju KBC Split u razdoblju godine dana. Određivan je tjelesni sastav BIA vagom te kontrolirani serumski albumini i proteini predoperativni i peti postoperativni dan. U tom razdoblju vođen je informativni intervju o unosu hrane, tekućine te nutritivne potpore. **Rezultati:** U odnosu na predoperativni dan, peti postoperativni dan nije utvrđena značajna razlika u tjelesnom sastavu, kao ni vrijednosti laboratorijskih nalaza, osim porasta vrijednosti serumskih albumina. Pacijenti su unosili značajno manju količinu proteina od izračunatih potreba svih pet postoperativnih dana. Unos tekućine bio je najveći prvi, a najmanji peti postoperativni dan. Svih pet postoperativnih dana, količina unesene tekućine bila je manja od izračunatih potreba. **Rasprava:** Pacijenti nisu unosili dostatnu količinu proteina i tekućine u postoperacijskom razdoblju što se podudara s rezultatima sličnih istraživanja. Smanjen unos tekućine pripisujemo restriktivnoj nadoknadi intravenozne tekućine u sklopu ERAS protokola. Porast vrijednosti serumskih albumina moguć je zbog primjene intravenskih otopina ljudskih albumina kako bi se spriječile postoperativne komplikacije. **Zaključak:** Unos proteina i bistrih tekućina u prvih pet postoperativnih dana nakon operacije kolorektalnog karcinoma nije u skladu s izračunatim potrebama pacijenata.

**Ključne riječi:** ERAS protokol; kolorektalni karcinom; operacija; proteini; tekućine

**Rad sadrži:** 64 stranica; 6 slika; 7 tablica

**Jezik izvornika:** hrvatski

## BASIC DOCUMENTATION CARD

MASTER THESIS

**University of Split**  
**University Department for Health Studies**  
**University graduate study of Nursing**

**Scientific area:** Biomedicine and Health care

**Scientific field:** Clinical Medical Sciences

**Supervisor:** izv. prof. dr. sc. Joško Božić, dr. med.

### **ASSESSMENT OF NUTRITIONAL INTAKE AND REQUIREMENTS IN PATIENTS OPERATED FOR COLORECTAL CANCER**

Zvonimir Supičić, 03460072515

#### **SUMMARY**

**Objective:** Assessment of fluid and protein intake in patients operated for colorectal cancer in the first five postoperative days. **Subjects and methods:** Data was collected from 30 patients operated for non-metastatic colorectal cancer at the Surgical Clinic, University Hospital of Split over a period of one year. Body composition was determined with a BIA scale, while serum albumins and proteins were analyzed preoperatively and on the fifth postoperative day. During that period, an informative interview was conducted on food, liquid and nutritional support intake. **Results:** Compared to the preoperative day, on the fifth postoperative day, no significant difference was found in the body composition, as well as the values of the laboratory results, except for the increase in serum albumin values. Patients consumed a significantly lower amount of protein than their calculated needs on all five postoperative days. Fluid intake was highest on the first and lowest on the fifth postoperative day. On all five postoperative days, the amount of fluid intake was less than their calculated needs. **Discussion:** Patients did not consume a sufficient amount of protein and fluid in the postoperative period, which matches with the results of similar studies. We attribute the reduced fluid intake to restrictive intravenous fluids as part of the ERAS protocol. An increase in the value of serum albumins is possible due to the administration of intravenous solutions of human albumins to prevent postoperative complications. **Conclusion:** The intake of protein and clear liquids in the first five postoperative days after colorectal cancer surgery is not in accordance with the calculated needs of patients.

**Keywords:** ERAS protocol; colorectal cancer; fluids; proteins; surgery

**Thesis contains:** 64 pages; 6 figures; 7 tables

**Original in:** Croatian

# SADRŽAJ

1.	UVOD.....	1
1.1.	EPIDEMIOLOGIJA KOLOREKTALNOG KARCINOMA.....	1
1.1.	ETIOLOGIJA KOLOREKTALNOG KARCINOMA.....	2
1.1.1.	Patogeneza kolorektalnog karcinoma.....	3
1.1.2.	Rizični čimbenici.....	4
1.1.3.	Polipi debelog crijeva.....	5
1.2.	PATOHISTOLOGIJA KOLOREKTALNOG KARCINOMA.....	7
1.3.	KLINIČKA SLIKA KOLOREKTALNOG KARCINOMA.....	8
1.4.	DIJAGNOSTIKA KOLOREKTALNOG KARCINOMA.....	10
1.4.1.	Invazivne metode.....	10
1.4.2.	Neinvazivne metode.....	11
1.5.	STADIJ KOLOREKTALNOG KARCINOMA.....	13
1.6.	LIJEČENJE KOLOREKTALNOG KARCINOMA.....	16
1.6.1.	Kirurško liječenje kolorektalnog karcinoma.....	17
1.7.	POSTOPERATIVNI OPORAVAK BOLESNIKA NAKON RESEKCIJE CRIJEVA.....	20
1.7.1.	Protokol poboljšanog oporavka nakon operacije (ERAS).....	21
1.7.2.	Analiza bioelektrične impedancije.....	23
2.	CILJ RADA.....	27
2.1.	HIPOTEZA ISTRAŽIVANJA.....	27
3.	ISPITANICI I METODE.....	28
3.1.	UZORAK ISPITANIKA.....	28
3.2.	METODE PRIKUPLJANJA PODATAKA.....	29

3.3.	ETIČKA NAČELA .....	30
3.4.	METODE OBRADY PODATAKA .....	30
4.	REZULTATI .....	32
5.	RASPRAVA.....	40
6.	ZAKLJUČCI .....	43
7.	LITERATURA .....	44
8.	ŽIVOTOPIS .....	54
	PRILOZI .....	55

## POPIS KRATICA

CRC - kolorektalni karcinom (engl. *Colorectal Cancer*)

MSI - mikrosatelitska nestabilnost (engl. *Microsatellite Instability*)

APC - adenomska polipoza debelog crijeva (engl. *Adenomatous Polyposis Coli*)

CIN - kromosomska nestabilnost (engl. *Chromosomal Instability*)

FAP - obiteljska (familijarna) adenomatozna polipoza (engl. *Familial Adenomatous Polyposis*)

MMR – Geni za popravak DNA (engl. *DNA Mismatch Repair*)

IBD - upalne bolesti crijeva (engl. *Inflammatory Bowel Disease*)

FIT - fekalni imunokemijski test (engl. *Fecal Immunochemical Test*)

gFOBT - gvajak test fekalne okultne krvi (engl. *Guaiac Fecal Occult Blood Test*)

CT - kompjuterizirana tomografija (engl. *Computerised Tomography*)

MRI - magnetska rezonanca (engl. *Magnetic Resonance Imaging*)

EUS - endoskopska ultrasonografija (engl. *Endoscopic Ultrasound*)

TRUS - transrektalna ultrasonografija (engl. *Transrectal Ultrasound*)

5-FU - 5-fluoracil (engl. *5-Fluorouracile*)

APR - abdominoperinealna resekcija (engl. *Abdominoperineal Resection*)

TAE - transanalna ekscizija (engl. *Transanal Excision*)

TEM - transanalna endoskopska mikrokirurgija (engl. *Transanal Endoscopic Microsurgery*)

TME - totalna mezoanalna ekscizija (engl. *Total Mesoanal Excision*)

CA19-9 - karbohidrantni antigen 19-9 (engl. *Carbohydrate Antigen 19-9*)

ACS - Američko onkološko društvo (engl. *American Cancer Society*)



ERAS - protokol poboljšano oporavka nakon operacije (engl. *Enhanced Recovery After Surgery*)

TBW - ukupna tjelesna voda (engl. *Total Body Water*)

AJCC - Američko društvo za rak (engl. *American Joint Committee on Cancer*)

BMI - indeks tjelesne mase (engl. *Body Mass Index*)

BMR - bazalni metabolizam (engl. *Basal Metabolic Rate*)

ICW - unutarstanična tekućina (engl. *Intracellular Water*)

ECW - izvanstanična tekućina (engl. *Extracellular Water*)

FFM - bezmasna tjelesna masa (engl. *Fat Free Mass*)

BONEM - masa koštanog tkiva (engl. *Bone Mass*)

PMM - postotak mišićnog tkiva (engl. *Muscle Mass Percentage*)

FATM - masa masnog tkiva (engl. *Fat Mass*)

VFATL - razina visceralne masti (engl. *Visceral Fat Level*)

FATP - postotak masnog tkiva (engl. *Body Fat Percentage*)

METAAGE - metabolička dob (engl. *Metabolic Age*)

PhA - fazni kut (engl. *Phase Angle*)

# 1. UVOD

Nezarazne bolesti uzrok su većine smrtnih slučajeva u svijetu, a predviđa se da će karcinom biti vodeći uzrok smrti 21. stoljeća. Kolorektalni karcinom (engl. *colorectal cancer*, CRC) je vodeći uzrok smrti povezane s rakom u svijetu. Procjenjuje se da je u svijetu 2020. godine otkriveno 1,9 milijuna novih slučajeva CRC-a i više od 930.000 smrtnih slučajeva uzrokovanih CRC-om (1). Stopa smrtnosti uvelike je obilježena stupnjem ekonomskog razvoja, stoga je CRC naširoko prepoznat kao pokazatelj socioekonomskog razvoja države. Na porast morbiditeta utječu stil života, tjelesna masnoća i način prehrane. Postoje uvjerljivi dokazi da tjelesna aktivnost ima zaštitni učinak. Rizik od razvoja CRC-a povećava se čestom konzumacijom crvenog i prerađenog mesa te alkoholnih pića. Zapadnjački način života, osim napretka civilizacije i gospodarskog razvoja, sa sobom nosi i povećanu konzumaciju životinjskih masti, prerađenog mesa i rafiniranih žitarica te nisku tjelesnu aktivnost. Posljedica ovakvog života je visceralna pretilost koja nepovoljno utječe na prognozu CRC-a (2). Obzirom da je za displaziju prekursorskih lezija u CRC potrebno nekoliko godina, ranom dijagnostikom povećavaju se izgledi uspješnog liječenja i produljenja životnog vijeka bolesnika (3).

## 1.1. EPIDEMIOLOGIJA KOLOREKTALNOG KARCINOMA

Kolorektalni karcinom je treći najčešći karcinom u svijetu. 2020. godine dijagnosticirano je 1,9 milijuna bolesnika te zabilježeno 930 000 smrtnih slučajeva s 2,27% rizikom od početka bolesti između 0. i 74. godine života (4, 5). Najviše novih slučajeva CRC-a uočava se u razvijenim zemljama (55%) (6). Među njima, najveću incidenciju bilježe Australija, Novi Zeland te dijelovi Europe (40,6 na 100 000 muškaraca), a najnižu Afričke zemlje i južna Azija (4,4 na 10 000 žena). Sličan se uzorak zamjećuje u stopi smrtnosti s

najviše smrtnih slučajeva u istočnoj Europi (20,2 na 100 000 muškaraca), a najmanje u južnoj Aziji (2,5 na 100 000 žena) (5). Unatoč rapidnom napretku u polju zdravstva te implementaciji nacionalnih probirnih programa, smrtnost uzrokovana CRC-om u razvijenim zemljama je svega 33% (6). Iako je probir kolorektalnog karcinoma pridonio blagom smanjenju dijagnoza uznapredovalog stadija bolesti, većina slučajeva se identificira tek nakon pojave simptoma. Visoka incidencija uz sve bolje ishode liječenja dovodi do visoke prevalencije ove bolesti. Broj smrtnih slučajeva od CRC-a 2018. godine procjenjuje se na 880 000, sa 30% porastom u posljednjih petnaest godina te 25% porastom do 2030. godine (4). U konačnici, predviđa se porast oboljelih od CRC-a na 3,2 milijuna novih slučajeva te 1,6 milijuna smrtnih slučajeva do 2040. godine, sa najviše novooboljelih u visoko razvijenim zemljama (5).

CRC je drugi najučestaliji karcinom u Hrvatskoj kod žena (1532 slučaja, 13% svih dijagnoza raka u Hrvatskoj) te treći kod muškaraca (2174, 16%). Prema podacima Registra za rak, 2021. godine u Hrvatskoj je od CRC-a oboljelo 3706 osoba, od ukupno 24834 dijagnosticiranih karcinoma (7). Prosječna dob oboljelih je bila 69 godina. Nadalje, u Hrvatskoj, CRC je uzrok smrti uzrokovane rakom kod 6,7% muškaraca te 10,5% žena. U posljednjih deset godina, trend mortaliteta je stabilan, međutim, u posljednjih dvadeset godina incidencija CRC-a je u porastu za 1% godišnje. Važno je naglasiti da se Hrvatska nalazi na devetom mjestu po pojavnosti CRC-a u Europskoj Uniji, a na drugom mjestu po smrtnosti. Navedeni rezultati ukazuju na prostora za napredak na svim razinama zdravstvene zaštite (8, 9).

## **1.1. ETIOLOGIJA KOLOREKTALNOG KARCINOMA**

Epidemiologija, patohistologija i genetski mehanizmi razvoja kolorektalnog karcinoma su relativno dobro ispitani za razliku od drugih karcinoma (10). Etiologija CRC-a je multifaktorijalna (11). Kliničke studije dokazuju da je kolorektalni karcinom uzrokovan

interakcijom između čimbenika prehrane i genetske predispozicije (12). Većina oboljelih se javlja sporadično bez genetske predispozicije ili pozitivne obiteljske anamneze (13).

### 1.1.1. Patogeneza kolorektalnog karcinoma

CRC nastaje višestupanjskim karcinogenim procesom, koji započinje promjenama zdravog u hiperproliferativni epitel, zatim dolazi do razvoja adenoma koji je prekursor karcinoma (14). Čini se da su dvije trećine novih slučajeva CRC-a sporadični, a genetske promjene potaknute su etiološkim čimbenicima poput dobi, izloženosti okolišu i životnih navika. Iako gotovo jedna trećina slučajeva ima tendenciju grupiranja u obitelji, tako da su prvi rođaci oboljelog pod povećanim rizikom od razvoja bolesti, ovi obiteljski klasteri mogu biti posljedica zajedničkog oblika ponašanja i izloženosti istim rizičnim čimbenicima (12, 14). Naslijeđene mutacije na nesparenim genima i APC genima zaslužni su za povećani rizik oboljenja od CRC-a. Somatske, za razliku od germinativnih mutacija ovih gena također igraju ulogu u sporadičnom nastanku CRC-a (10). Sporadični CRC se razvija akumulacijom niza abnormalnosti u tumor supresorskim genima i onkogenima. Prema teoriji sekvence adenom-karcinom, u kojoj APC mutacija služi kao početni događaj, nakon čega slijedi nakupljanje višestrukih mutacija gena, kao što su KRAS, SMAD4, TP53, itd. Prema ovom modelu, najmanje sedam različitih mutacija je potrebno za patogenezu CRC. Najčešći sindromi koji uzrokuju CRC su Lynchov sindrom i obiteljska adenomatozna polipoza (FAP). Lynchov sindrom je najčešći nasljedni karcinomski sindrom, a čini približno 3% svih slučajeva. Povezan je s mutacijama na četiri gena za popravak *mismatch repair* gena (MMR). Pojedinci s mutacijom germinativne linije u jednom od tih gena imaju značajan rizik od razvoja CRC-a (70% za muškarce i 40% za žene). S druge strane, FAP je povezan s mutacijama u APC genu, klasificiranom kao tumor-supresorski gen. Ove osobe mogu imati stotine adenoma te je stoga jednostavan za otkrivanje. Obzirom na razvoj velikog broja adenoma u ranoj životnoj dobi, FAP donosi 100% rizik od razvoja CRC-a (13).

Bilo da se radi o sporadičnom ili nasljednom CRC-u, tri su genetska puta koji dovode do njegovog nastanka. Oko 70% slučajeva sporadičnog CRC-a razvija se duž puta kromosomske nestabilnosti (engl. *chromosomal instability pathway*, CIN) (14). CIN put je karakteriziran nakupljanjem numeričkih i strukturnih kromosomskih abnormalnosti što dovodi do aneuploidnog kariotipa, gubitka heterozigotnosti na lokusima tumor supresorskih gena te kromosomskih preraspodjela. Nakupljanje mutacija na specifičnim onkogenima i tumor-supresorskim genima, ključno je za aktivaciju CIN puta karcinogeneze (15).

Drugi genski put u nastanku CRC-a je put mikrosatelitne nestabilnosti (engl. *microsatellite instability*, MSI). Ovaj put je zaslužan za 15% sporadičnih CRC-a. Za razliku od Lynchovog sindroma, koji je posljedica mutacija gena germinativne linije MMR gena, nedostatak MMR-a u sporadičnim slučajevima uglavnom je posljedica utišavanja MMR gena (13, 14).

Treći genski put prepoznat u razvoju CRC-a je epigenetska promjena metilacijom promotora ljudskih gena što dovodi do utišavanja tumor supresorskih gena u CRC-u (16).

### **1.1.2. Rizični čimbenici**

Dokazano je da osobe koje su preboljele neki oblik raka, boluju od upalnih bolesti crijeva (Crohnova bolest, ulcerozni kolitis), dijabetesa melitusa ili su bile liječene od polipa debelog crijeva imaju značajno viši rizik od razvoja CRC-a. (11). Važnu ulogu u etiologiji bolesti igraju životne navike pojedinca. Istraživanja dokazuju da su pretilost, fizička neaktivnost, pušenje, konzumacija alkohola te neprikladni obrasci prehrane (nizak udio vlakana, voća i povrća i kalcija te visok udio crvenog i prerađenog mesa) rizični čimbenici za nastanak CRC-a (11). Hrana bogata mastima ima kancerogeni efekt zbog pojačane sekrecije žučnih kiselina prilikom njene probave. Mikrobnog metabolizam žučne kiseline pokreće tumorogenezu debelog crijeva (17). Također, pojedina istraživanja pronašla su poveznicu između konzumacije crvenog mesa i CRC-a te navode kako unosom 100 g

crvenog mesa dnevno povisujemo šansu od obolijevanja za 1,6 puta, zbog heterocikličkih amina u kuhanom crvenom mesu koji direktno uzrokuju mutacije na DNA (18).

Osim ovih promjenjivih obrazaca ponašanja, nepromjenjive karakteristike poput mikrobioma crijeva, dobi, spola i socioekonomskog statusa također utječu na rizik od oboljenja (11). Kronična upala potiče rast i progresiju karcinoma, a osobe oboljele od upalnih bolesti crijeva (engl. *inflammatory bowel disease*, IBD) imaju dva do šest puta veći rizik od razvoja CRC-a u usporedbi sa zdravim osobama. Također, bolesnici sa IBD-om obolijevaju od CRC-a u znatno mlađoj dobi od sporadičnih slučajeva (11, 19).

### **1.1.3. Polipi debelog crijeva**

Prekusorske lezije gotovo svih sporadičnih CRC-a su kolorektalni adenomi. Ove tipično asimptomatske lezije često se pronađu tijekom kolonoskopije koja se izvodi zbog nepovezanih simptoma ili u sklopu probira na CRC-a. Najmanje 25% muškaraca i 15% žena koji se podvrgnu kolonoskopskom pregledu imaju jedan ili više adenoma (20). Dvije trećine polipa debelog crijeva su adenomatozni (21). Kolorektalni adenomatozni polipi razvijaju se kod 40% osoba starijih od 60 godina. Svi polipi debelog crijeva nisu adenomi, a više od 90% adenoma ne napreduje do raka. Diferencijalna dijagnoza koja uzima u obzir različite vrste kolorektalnih polipa i točna identifikacija onih koji će napredovati do raka ostaje izazov (22).

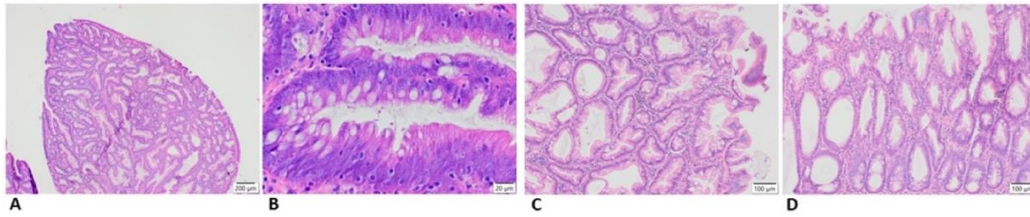
Kolorektalne polipe možemo klasificirati kao neoplastične, hiperplastične, hamartomatozne i upalne. Neoplastični polipi su od prvotne važnosti zbog potencijala malignog razvoja u CRC. Stoga ih je važno identificirati u najranijoj fazi kako bi se jednostavnim ambulantnim postupkom uklonili te se zaustavio razvoj karcinoma (23). Neoplastični (adenomatozi) kolorektalni polipi su benigni tumori koji potječu od epitelnih stanica debelog crijeva koje izlučuju sluz. Anatomski, adenomi se mogu pronaći bilo gdje u debelom crijevu. Veliki adenomi, skloniji razvoju u karcinome, dominantno nastaju u lijevom debelom crijevu. Većinom nisu simptomatski, stoga se dijagnosticiraju zahvaljujući

probirnim kolonoskopijama. Moguće je krvarenje iz većih polipa, stoga je u slučaju hematokezije potrebno krenuti u ranu dijagnostiku. Također, mogu opstruirati lumen crijeva uslijed čega se javljaju bolovi i distenzija trbuha te poremećaji u pražnjenju crijeva. Ovi simptomi također ukazuju na potrebu za dijagnostičkim zahvatima (24).

Prema histološkom obliku, adenomatozni polipi se subklasificiraju kao tubularni, vilozni ili tubulovilozni. Tubularni adenom ima izgled razgranatih tubularnih žlijezda. Ovo je najčešći histološki podtip (60-80% slučajeva). Vilozni adenomi na mikroskopskom pregledu imaju dugačke izbočine nalik prstima (vilusi) te su najrjeđi podtip neoplastičnih adenoma (5-10% slučajeva). Tubulovilozni adenomi imaju elemente obaju prethodno navedenih staničnih uzoraka. 10-25% polipa su tubulovilozni (11).

Smatra se da učestalost invazivnog karcinoma u polipu ovisi o njegovoj veličini i histološkom tipu. Prema tome, displazija kod tubularnog adenoma manjeg od 1 cm je manja od 5%, a viloznog adenoma većeg od 2 cm doseže rizik preko 50% (24).

Do sada su se adenomi smatrali jednim prekursorima CRC-a, za razliku od hiperplastičnih polipa kod kojih nije prepoznat maligni potencijal. Međutim, sada je poznato da nazubljeni polipi, do sada zvani hiperplastični polipi, dio heterogene obitelji neoplazmi nazubljenih lezija, imaju maligni potencijal (*Slika 1.*). Osim nazubljenih polipa, slična molekularna i morfološka obilježja pokazuju ostale neoplazme iz obitelji nazubljenih lezija poput sesilnih nazubljenih polipa i tradicionalnih nazubljenih adenoma (25). Do sada smatrane bezopasnim, nazubljene lezije prekursori su jedne trećine CRC-a (26). Patohistološki prikaz navedenih histoloških tipova kolorektalnog karcinoma prikazan je na slici 1.



**Slika 1.** Patohistološki prikaz adenomatoznih (A, B) i nazubljenih (C, D) lezija u debelom crijevu (11)

## 1.2. PATOHISTOLOGIJA KOLOREKTALNOG KARCINOMA

Oko polovice CRC-a nastaje u rektumu i sigmoidnom dijelu crijeva, 20% u slijepom crijevu (cekumu) i uzlaznom debelom crijevu, 15% u silaznom debelom crijevu i 15% u poprečnom debelom crijevu.

Makroskopski gledano, karcinomi nastali u uzlaznom crijevu i cekumu imaju najčešće polipozan izgled, no mogu sličiti tanjuru ili biti ulcerirani. Ovakvi karcinomi najčešće ne izazivaju opstrukciju lumena te se obično otkriju u uznapredovaloj fazi. Karcinomi nastali u silaznom crijevu su uglavnom prstenastog izgleda, dovode do opstrukcije lumena crijeva, a time i ranije pokazuju simptome. Karcinomi lijeve i desne strane debelog crijeva nerijetko razvojem prodiru u stijenku i probijaju serozu, infiltrirajući okolno masno tkivo (27).

Mikroskopski promatrano, CRC se može klasificirati kao dobro diferencirani, umjereno dobro diferencirani ili slabo diferencirani na temelju očuvanja normalne žljezdane arhitekture i citoloških značajki. Slabo diferencirani karcinomi građeni su od pojedinačnih stanica, solidnih nakupina ili tračaka atipičnih, polimorfnih stanica. Kod ovakvih karcinoma, žlijezde se stvaraju u manje od 50% slučajeva (27, 28). Slaba diferencijacija vjerojatno je histološki marker ozbiljnih genetskih mutacija, međutim loša diferencijacija je i dalje nedovoljno ispitana. Otprilike 20% CRC-a je slabo diferencirano. Dobro diferencirani karcinomi građeni su od više od 50% žlijezda obloženih pseudostratificiranim, visokocilindričnim epitelom kakav nalazimo u epitelu adenoma (28).



Zbog izraženog nakupljanja intracelularnog mucina, 15% CRC-a se klasificira kao mucinozni ili koloidni. Izvanstanična sluz koju luče mucinozni kolorektalni adenokarcinomi raslojavaju slojeve crijevne stijenke. Podvrsta mucinoznih karcinoma su karcinomi sa stanicama izgleda poput prstena pečatnjaka. Stanice ovih karcinoma građene su od obilne citoplazme koja potiskuje jezgru na periferiju i nalikuje na prsten pečatnjak. Ovo biološko ponašanje može biti rezultat disekcije izvanstaničnog mucina izvan stijenke karcinoma, čime se potiče lokalna ekstazija. Oni se ubrajaju u slabo diferencirane karcinome, vrlo su agresivni te imaju lošu prognozu (27, 29).

CRC se širi izravno kroz stijenku crijevne sluznice u okolna tkiva. Međutim, moguće je i limfogeno širenje u regionalne limfne čvorove, hematogeno venom porte u jetru te širenje karcinoma smještenih u rektumu putem donje šuplje vene u pluća (27).

### **1.3. KLINIČKA SLIKA KOLOREKTALNOG KARCINOMA**

Početni simptomi CRC-a najčešće prolaze nezapaženi. Stoga se do 31% oboljelih dijagnosticira tek hitnom kirurškom obradom uslijed perforacije ili opstrukcije crijeva (30). Teorijski modeli sugeriraju da rak prolazi kroz tri faze; nevidljivu asimptomatsku, vidljivu asimptomatsku i na kraju simptomatsku fazu koja se smatra indikativnom za uznapredovalu bolest (31).

Simptomi i znakovi CRC-a mogu se javiti kao individualni ili grupni. Individualni simptomi imaju nisku prediktivnu vrijednost, stoga skupine simptoma ukazuju na malignu patologiju (30). Nerijetko su simptomi karakteristični za primarno mjesto karcinoma, kao što su: rektalno krvarenje izazvano karcinomatoznim ulceracijama sluznice, promjena navike pražnjenja crijeva i bol u trbuhu (31). Krvarenje iz debelog crijeva uzrok je sideropenične anemije, koja je zajedno sa umorom i slabošću najčešći simptom desnostranih karcinoma, dok je anemija u kombinaciji sa opstrukcijom simptom ljevostranog karcinoma.

Sideropenična anemija kod muškaraca s normalnim obrascem prehrane znači karcinom gastrointestinalnog sustava, dok se ne dokaže suprotno (27). Sustavni simptomi poput već spomenute anemije i umora te povišene tjelesne temperature i anoreksije obično ukazuju na uznapredovali stadij bolesti (31). Tumorska kaheksija je još jedan je od kasnih znakova bolesti, a obilježena je masivnim trošenjem skeletnih mišića, a može nastati neovisno o anoreksiji (32).

Osim već spomenute anemije, nerijetke su i druge abnormalnosti laboratorijskih pokazatelja u pacijenata s CRC-om. Hipoalbuminemija je nerijetka pojava kod karcinoma debelog crijeva. Obično ukazuje na loš nutritivni status bolesnika sa CRC-om. Povišenje jetrenih enzima, posebice alkalne fosfataze, često ukazuje na razvoj jetrenih presadnica. Također, razina serumske laktat dehidrogenaze može biti povišena. Proljev povezan s rakom debelog crijeva može uzrokovati dehidraciju i poremećaj elektrolita, baš kao i povraćanje koje može dovesti do hipovolemije, hipokalijemije te metaboličke acidoze (33, 34).

Kao što je već spomenuto, CRC može uzrokovati opstrukciju debelog crijeva, najčešće izazvanu intraluminalnim rastom, a rjeđe invaginacijom ili volvulusom. Pritom se javljaju simptomi bolova u trbuhu, povraćanja, opstipacije, osjetljivosti abdomena, nadimanja trbuha i slabih peristaltičkih zvukova. U nekim slučajevima, CRC može uzrokovati ishemijski kolitis dilatacijom oralnog dijela crijeva od maligne opstrukcije. Također, CRC može perforirati stijenku debelog crijeva i uzrokovati generalizirani peritonitis ili prodrijeti u okolne organe poput mjehura ili tankog crijeva gdje formira fistule. Čimbenici koji potiču perforaciju debelog crijeva uključuju poremećaj cjelovitosti sluznice uslijed transmuralne maligne ekstenzije ili ishemije, kao i povećani intraluminalni tlak uslijed opstrukcije (33).

## **1.4. DIJAGNOSTIKA KOLOREKTALNOG KARCINOMA**

Ukoliko liječnik primarne zdravstvene zaštite posumnja da pojedinac boluje od CRC-a, potrebno je obaviti fizički pregled abdomena, te analizirati povijest bolesti, obiteljsku anamnezu i rizične čimbenike kako bi se pravovremeno uputio na odgovarajuću dijagnostičku obradu (35). Drugi način otkrivanja CRC-a su programi probira karakteristični za zapadnjačke zemlje sa visokom prevalencijom CRC-a. Programi najčešće uključuju osobe između 50. i 75. godine života, ovisno o rizičnim čimbenicima i obiteljskoj anamnezi. Većina programa uključuje dijagnostičke metode poput fekalnog imunokemijskog testa (FIT), guaiac test fekalne okultne krvi (gFOBT), optičku kolonoskopiju, fleksibilnu sigmoidoskopiju te digitorektalni pregled (11).

### **1.4.1. Invazivne metode**

Invazivne endoskopske metode idealan su alat za otkrivanje karcinoma u ranoj fazi i uklanjanje prekancerogenih lezija (11).

Fleksibilna sigmoidoskopija pokazala se kao učinkovito pomagalo u smanjenju incidencije (za 33%) i smrtnosti od CRC-a (za 50%) (36). Važno je napomenuti da ukoliko fleksibilna sigmoidoskopija potvrdi adenomatozni polip aboralno, potreban je kolonoskopski pregled. Ovo je važno jer je prisustvo adenoma rektosigmoidnog kolona glavni prediktor uznapredovale neoplazme oralno(37).

Kolonoskopski pregled ima odličnu sposobnost detekcije adenoma. Istraživanja potvrđuju da je rizik od CRC-a bio značajno smanjen do 10 godina nakon kolonoskopije bez obzira na indikaciju. Također rizik je bio iznimno nizak nakon probirne kolonskopije, čak i u desnom kolonu (38). Obzirom da je prilikom optičke kolonoskopije moguće izvoditi polipektomiju i biopsiju, dokazano je da uklanjanje barem jednog adenoma većeg od 5 mm

pri kolonoskopiji s polipektomijom, incidencija kolorektalnog karcinoma pada za 80% u doglednih 10 godina (39).

Usprkos pozitivnim stranama kolonoskopskog pregleda, i dalje se ulažu veliki naponi u precizno određivanje stupnja invazije karcinoma. To nam olakšava noviji dijagnostički modalitet endoskopske ultrasonografije (EUS). Ovom se metodom, uz pomoć ultrazvučne sonde, vizualizira dubina invazije karcinoma i omogućuje daljnje planiranje liječenja CRC-a. Dokazalo se da je EUS sigurna i korisna dijagnostička metoda sa sposobnošću identifikacije dubine invazije ranog stadija CRC-a u 88% slučajeva, međutim nailazi na poteškoće kada su u pitanju oralni dijelovi poprečnog debelog crijeva (40, 41). Međutim, transanalna ultrasonografija (TRUS) je dokazana kao točna predoperativna metoda u procjeni invazije karcinoma u stijenku rektuma i odsutnosti metastaza limfnih čvorova. Brojnim studijama je potvrđeno da se točnost TRUS-a kreće od 84% do 93%, naspram minimalno invazivne kompjuterizirane tomografije (engl. *Computerized tomography*, CT) čiji je raspon točnosti između 69% i 83% (42).

#### **1.4.2. Neinvazivne metode**

Test na okultno krvarenje u stolici je prvi izbor u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. Međutim, preporučuje se samo bolesnicima s niskim rizikom oboljenja od CRC-a. Pritom se koriste visokoosjetljivi testovi temeljeni na gvajaku i imunokemijski testovi. Gvajak test fekalne okultne krvi (engl. *guaiac fecal occult blood test*, gFOBT) nije specifičan za ljudski hemoglobin, a neka hrana i lijekovi mogu utjecati na rezultate ovog testa. Stoga, prije testiranja zahtjeva određena ograničenja, dok fekalni imunokemijski test (FIT) mjeri razinu specifičnog ljudskog hemoglobina u uzorku, što ga čini pogodnijim za pacijente s niskom rizičnim simptomima CRC-a, kao i isključenju CRC-a među simptomatskim pacijentima. Nadalje, FIT je poželjniji od gFOBT-a zbog pozitivne prediktivne vrijednosti, veće osjetljivosti, veće stope sudjelovanja i jednostavnije pripreme prije testiranja (11, 43).

U Hrvatskoj je program probira uveden 2007. godine za osobe od 50. do 74. godine života koristeći se gFOBT. Odaziv je bio 19,9%. Pozitivan rezultat je primilo 6,9% sudionika, od čega se samo 66% podvrgnulo kolonoskopiji. U konačnici je CRC dijagnosticiran kod 472 pacijenta (44). Unatoč poražavajućim rezultatima odaziva u prvom ciklusu nacionalnog programa, uočava se porast odaziva u 4. ciklusu iz 2021. godine kada je odaziv na pozivno pismo bio 33%), od čega je pozitivan rezultat primilo čak 21% sudionika. U istom ciklusu 4779 sudionika podvrgnulo se kolonoskopiji, a u 1930 slučajeva učinjena je polipektomija (45).

Iako je kolonoskopija zlatni standard u dijagnostici kolorektalnog karcinoma zbog mogućnosti izravne vizualizacije sluznice crijeva i mogućih novotvorevina te biopsije i ekscizije polipa, u pojedinim slučajevima (5 do 10%) nije moguć adekvatan prikaz cekuma. Tada se koristi CT kolonografija. Iako je osjetljivošću razmjerna kolonoskopiji, nije dovoljno precizna u otkrivanju polipa manjih od 8 mm (46).

Važnu ulogu ulogu u utvrđivanju stadija karcinoma, kirurškom planiranju, terapijskim odlukama te karakterizaciji jetrenih i peritonealnih metastaza CRC-a ima magnetska rezonanca (engl. *Magnetic resonance imaging*, MRI) (47). Točnija je od CT-a u otkrivanju žarišnih metastaza u jetri zbog iznimno oštrog kontrasta između malih metastaza i zdravog jetrenog parenhima uslijed korištenja kontrastnih sredstava, poput superparamagnetskog željeznog oksida koji pojačava osjetljivost testa. Unatoč tome, CT je i dalje standardni test zbog niže cijene, veće dostupnosti stroja te šire dostupnih stručnjaka u interpretaciji slika. MRI je uglavnom rezerviran za karakterizaciju dvosmislenih jetrenih lezija otkrivenih ultrazvukom abdomena ili CT-om (48, 49). Također, posljednjih je godina MRI zamijenila transanalni ultrazvuk kao preferirana metoda za lokoregionalno određivanje novodijagnosticiranih karcinoma rektuma pri čemu pomaže u usmjeravanju kirurške strategije i utvrđuje potrebu za neoadjuvantnim terapijama vezanim uz primarni tumor i metastatsku bolest. (50).

## 1.5. STADIJ KOLOREKTALNOG KARCINOMA

Karcinom debelog crijeva širi se lokalnom invazijom na susjedne organe, limfom ili hematogenom invazijom. *Carcinoma in situ* ili displazija visokog stupnja, označava malignu neoplazma ograničena na sluznicu bez prodiranja u mišićnu sluznicu. Mala je vjerojatnost da će ova neoplazma razviti metastaze jer su limfni i vaskularni kanali ispod mišićne sluznice (51).

Najčešće se koriste dvije klasifikacije stadija CRC-a; Dukes klasifikacija i TNM klasifikacija (52). Prema Dukes klasifikaciji, invazivni CRC ima stadije od A do D. Pri tom, stadij A prodire izvan sluznice muscularisa u submukozu, ali ne i mišićnu ovojnici. Stadij B proteže se izvan submukoze u mišićnu ovojnici (muscularis propria), ali ne i perirektalno tkivo. Stadij B podijeljen je na stadij B1, pri čemu je kružni mišić granica rasta i B2 u kojem je dosegnut uzdužni mišić. Stadij C također je podijeljen na C1 koji nije metastazirao u regionalne limfne čvorove i C2 koji jest. Naposljetku, stadij D stvara udaljene metastaze (51).

Također, razinu invazije karcinoma možemo kategorizirati prema TNM klasifikaciji. Određuje se dubina granice primarnog tumora (T), prisutnost metastaza u regionalnim limfnim čvorovima (N) i prisutnost udaljenih metastaza (M). Ovu klasifikaciju najčešće koristimo pri radiološkom određivanju stadija CRC-a. TNM klasifikacijom invazivni karcinom debelog crijeva klasificira se od I. do IV. Stadija. Stadij I. odgovara Dukes klasifikaciji A ili B1 leziji; stadij II odgovara Dukes B2 leziji; stadij III odgovara Dukes C leziji, a stadij IV odgovara Dukes D leziji. Bez obzira koja je metoda klasifikacije CRC-a korištena, adekvatno korelira s prognozom raka (53). Trenutne smjernice za određivanje stadija raka koristeći TNM klasifikaciju prikazane su u *tablici 1* i *tablici 2*.

**Tablica 1.** TNM klasifikacija stadija raka prema *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) (54)

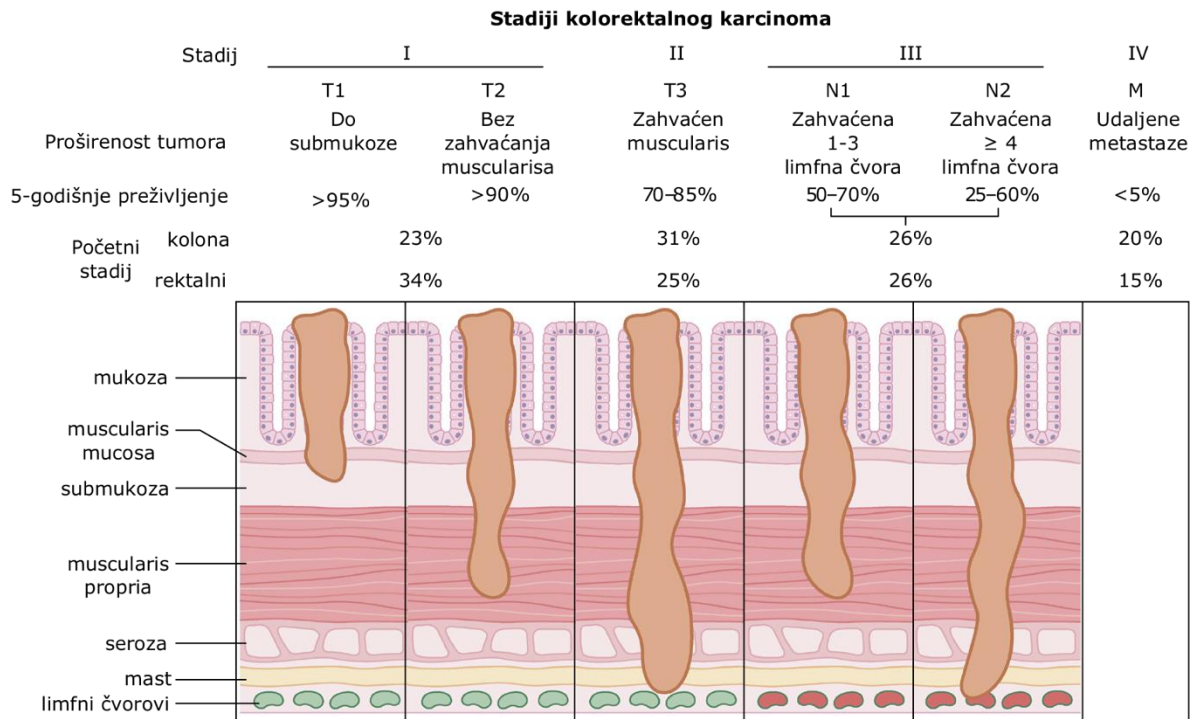
<b>TNM klasifikacija</b>	<b>Definicija</b>
<b>TX</b>	Primarni tumor se ne može procijeniti
<b>T0</b>	Nema dokaza o primarnom tumoru
<b>Tis</b>	Carcinoma in situ: intraepitalijalno ili invazija lamine proprie
<b>T1</b>	Tumor zahvaća sluznicu i submukozu
<b>T2</b>	Tumor zahvaća i mišićni sloj
<b>T3</b>	Tumor prožima mišićno tkivo i zahvaća perikolorektalna tkiva
<b>T4a</b>	Tumor prodire do površine visceralnog peritoneuma
<b>T4b</b>	Tumor direktno zahvaća ili adherira na druge organe ili strukture
<b>NX</b>	Regionalni limfni čvorovi se ne mogu procijeniti
<b>N0</b>	Nema postojećih metastaza u limfnim čvorovima
<b>N1</b>	Metastaze u 1-3 regionalna limfna čvora
<b>N1a</b>	Metastaze u 1 regionalnom limfnom čvoru
<b>N1b</b>	Metastaze u 2-3 regionalna limfna čvora
<b>N1c</b>	Tumorski depoziti u subserozi, mezenteriju ili neperitonealnim perikoličnim ili perirektalnim tkivima bez regionalne limfne metastaze
<b>N2</b>	Metastaze u 4 ili više regionalnih limfnih čvorova
<b>N2a</b>	Metastaze u 4-6 regionalnih limfnih čvorova
<b>N2b</b>	Metastaze u 7 ili više regionalnih limfnih čvorova
<b>M0</b>	Nema udaljenih metastaza
<b>M1</b>	Udaljene metastaze
<b>M1a</b>	Metastaze ograničene na jedan organ ili područje ( npr. jetra, plućno krilo, jajnik ili neregionalni limfni čvor)
<b>M1b</b>	Metastaze na više organa/područja ili peritoneum
<b>M1c</b>	Presadnica a peritonealnoj površini je identificirana sama ili s presadnicama na drugim jestima ili organima

**Tablica 2.** Stadij bolesti prema *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* (54)

<b>Stadij</b>	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>	<b>Dukes</b>	<b>MAC</b>
<b>0</b>	Tis	N0	M0	-	-
<b>I</b>	T1	N0	M0	A	A
	T2	N0	M0	A	B1
<b>IIA</b>	T3	N0	M0	B	B2
<b>IIB</b>	T4a	N0	M0	B	B2
<b>IIC</b>	T4b	N0	M0	B	B3
<b>IIIA</b>	T1-T2	N1/N1c	M0	C	C1
	T1	N2a	M0	C	C1
<b>IIIB</b>	T3-T4a	N1/N1c	M0	C	C2
	T2-T3	N2a	M0	C	C1/C2
<b>IIIC</b>	T1-T2	N2b	M0	C	C1
	T4a	N2a	M0	C	C2
	T3-T4a	N2b	M0	C	C2
	T4b	N1-N2	M0	C	C3
<b>IVA</b>	bilo koji T	bilo koji N	M1a	-	-
<b>IVB</b>	bilo koji T	bilo koji N	M1b	-	-
<b>IVC</b>	bilo koji T	bilo koji N	M1c	-	-

Petogodišnje preživljenje pacijenata bez prisutnih metastaza u limfnim čvorovima je od 97% (T1) do 63% (T4). Metastaze u limfnim čvorovima, bez obzira na invaziju karcinoma stijenke crijeva, smanjuje preživljenje na 66% (N1, jedan do tri limfna čvora), odnosno 37% (N2, četiri ili više limfnih čvorova), a prisutnost metastaza u udaljenim organima (M1), smanjuje preživljenje na 4%. Prema Dukes klasifikaciji, petogodišnje preživljenje za pacijente kojima je karcinom ograničen na stijenku crijeva (stadij A) je više od 90%. U pacijenata kod kojih je karcinom probio serozu i infiltrirao u masno tkivo (stadij B) petogodišnje preživljenje opada na 70% (27). Shematski prikaz stadija kolorektalnog karcinoma te prognoza za bolesnike prikazan je na *slici 2*.





**Slika 2.** Određivanje stadija i prognoza za bolesnika s rakom debelog crijeva (55).

## 1.6. LIJEČENJE KOLOREKTALNOG KARCINOMA

Jedina kurativna strategija u liječenju kolorektalnog karcinoma je potpuna kirurška resekcija. Unatoč činjenici da je u prosjeku 70 do 80% pacijenata pogodno za kiruršku resekciju u trenutku postavljanja dijagnoze, prosječno petogodišnje preživljenje je 50 do 60%. Dva od tri pacijenta koji se podvrgnu resekciji crijeva će doživjeti lokalni ili udaljeni recidiv karcinoma. Kod prosječno 85% pacijenata dijagnosticiran je recidiv 2,5 godine od operacijskog zahvata. Uzrok tome su okultne mikrometastaze koje dovode do recidiva bolesti koje nisu vidljive dostupnim dijagnostičkim alatima pri pregledu kada je postavljena dijagnoza. Pacijentima kojima je dijagnosticiran uznapredovali stadij karcinoma s metastazama prosječno preživljenje je šest mjeseci. Tijekom ovog razdoblja, većina

pacijenata će iskusiti psihičke i fizičke simptome povezane s karcinomom koji im otežava normalno funkcioniranje. Stoga sustavni tretman kolorektalnog karcinoma ima tri glavna cilja; adjuvantnom terapijom prevenirati recidiv nakon kompletne kirurške resekcije; palijativnom terapijom produljiti životni vijek, tretirati simptome i unaprijediti kvalitetu života pacijenata sa metastatskim karcinomom te neoadjuvantnom terapijom omogućiti sekundarnu resekciju ili povećati preživljenje bez recidiva kroz postoperativno liječenje (56).

Mogućnost liječenja karcinoma debelog crijeva ovisi o stadiju bolesti, stanju pacijenta i molekularnom sastavu karcinoma. Za karcinom rektuma standard skrbi razlikuje se od onog za karcinom debelog crijeva s obzirom na preoperativno liječenje. Bolesnici s karcinomom rektuma često primaju neoadjuvantnu kamoradioterapiju i imaju veću regresiju tumora kao odgovor na terapiju (57, 58). Tijekom godina, mogućnosti liječenja su se mijenjale od liječenja lijekom 5-fluoracilom (engl. *5-fluorouracile*, 5-FU) do kombiniranih režima koji koriste 5-FU i oksaliplatin i/ili irinotekan. Učinkovitost liječenja u metastatskom okruženju povećana je uvođenjem ciljanih tvari, kao što su antitijela protiv vaskularnog endotelnog faktora rasta A (bevecizumab), antitijela protiv receptora epidermnog faktora rasta (cetuksimab i panitumumab), anti-angiogeni inhibitor multi-kinaze (regorafenib), antiangiogeni spoj (aflibercept) (57).

### **1.6.1. Kirurško liječenje kolorektalnog karcinoma**

Unatoč napretku kemo- i radioterapije, kirurgija i dalje ostaje nezaobilazna metoda u liječenju CRC-a. Vrsta operacije razlikuje se ovisno o poziciji raka te stadiju bolesti. Jedna od metoda je već spomenuta polipektomija pri čemu se, koristeći kolonoskop, ekscidiraju polipi na sluznici crijeva i na taj način prevenira displazija polipa u tumorske stanice (59)

Standardna kirurška metoda liječenja karcinoma debelog crijeva je resekcija crijeva sa pripadajućim mezenterijem i formiranje primarne anastomoze. Točan razmjer potrebne resekcije ovisi o lokaciji karcinoma i arterijskoj opskrbi (60). Najčešći oblik resekcije

debelog crijeva je parcijalna kolektomija, odnosno hemikolektomija ili segmentalna resekcija pri čemu se uklanja dio debelog crijeva sa pripadajućim limfnim čvorovima, a preostali dijelovi se povežu anastomozom, dok bi navike u pražnjenju stolice trebale ostati kao i prije oboljenja. Hemikolektomiju možemo podijeliti na desnu i lijevu, ovisno o dijelu crijeva koji biva uklonjen. Ukoliko je karcinom pozicioniran u slijepom crijevu, provodi se ileocekotomija, pri čemu se resecira slijepo crijevo i završni dio tankog crijeva te se preostali dijelovi anastomoziraju (59). Intestinalni kontinuitet se obnavlja klasičnim šivanjem ili staplerom. Curenje anastomoze jedna je od većih komplikacija. Pojedina istraživanja tvrde kako je učestalost curenja na mjestu anastomoze rjeđa kod korištenja staplera nego kod klasičnog šava (61).

Nadalje, kada je karcinom situiran u rektumu u nekim slučajevima može se pristupiti transanalnoj eksciziji (TAE). Ovim pošteđim zahvatom se transanalno prikaže rektalna sluznica koristeći proktoskop, u nekim slučajevima kombiniran s mikroskopom pa tada govorimo o transanalnoj endoskopskoj mikrokirurgiji (TEM) (62). Kriteriji za TAE su sljedeći: Kod T1N0 tumora bez štetnih histoloških obilježja (limfovaskularna invazija, zahvaćeni rubovi ili loša diferencijacija) lokalna ekscizija bez adjuvantne terapije je dostatna. Međutim, za liječenje T1N0 lezija s nepovoljnim histološkim karakteristikama potrebno je uz lokalnu eksciziju provesti i postoperativnu kemoradioterapiju. Za T2N0 tumore, lokalnu eksciziju treba kombinirati s prije ili postoperativnom kemoradioterapijom. T3N0 tumori se mogu lokalno ekscidirati samo ako veliki komorbiditeti isključuju radikalnu operaciju ili pacijenti odbijaju radikalnu operaciju. Pacijenti s pozitivnim čvorovima (N1 ili N2) nisu kandidati za liječenje lokalnom ekscizijom jer mezorektalni limfni čvorovi ne mogu biti pouzdano uklonjeni transanalno. (63, 64).

Totalna mezorektalna ekscizija (TME) je zlatni standard u kirurgiji karcinoma rektuma, a uključuje preciznu i oštru disekciju i uklanjanje mezenterija rektuma, kao i mezenterij aboralno od karcinoma te intaktan dio. Rektalni mezenterij se oštro uklanja uz izravnu vizualizaciju s naglaskom na očuvanje autonomnog živca, potpunu hemostazu i izbjegavanje oštećenja mezorektalne ovojnice (64). Na ovaj način incidencija recidiva je smanjena na 5 do 7% naspram tradicionalne tupe disekcije sa stopom recidiva od 30% (65).

Abdominoperinealna resekcija (APR) prva je radikalna resekcija koju opisuje William Ernest Miles 1908. godine, a podrazumijeva uklanjanje anusa, rektuma i sigmoidnog crijeva, nakon čega se formira trajna kolostoma. Ovom se metodom uklanja cijeli mezokolon zdjelice i „zona širenja prema gore“ u rektalnom mezenteriju, učini se široka perinealna disekcija te se izvede anus preter (64).

Iako se uglavnom izvode kod pacijenata s upalnim bolestima crijeva, potpuna kolektomija i totalna proktokolektomija u nekim slučajevima koriste se za liječenje CRC-a, a podrazumijevaju kompletno uklanjanje debelog crijeva, sa ili bez uklanjanja rektuma, nakon čega je najčešće potrebno formiranje ileostome (59).

Obzirom da CRC nerijetko portalnom venom metastazira u jetru, često je potrebna i resekcija zahvaćenih jetrenih režnjeva. Autori Fisher i Turnbull su 1955. godine razvili takozvanu „no touch“ tehniku kojom, kako navode, ne oštećuju kompaktnu građu karcinoma pri eksciziji i na taj način preveniraju hematogeno širenje tumorskih stanica u portalni krvotok (65). Ne postoji dovoljno uvjerljiv dokaz da „no touch“ tehnika povećava šanse za preživljenje naspram radikalnije operacije (66, 67, 68).

Za praćenje uspješnosti liječenja bolesnika s CRC-om, koristi se tumorski marker karbohidratni antigen 19-9 (engl. *carbohydrate antigen 19-9*, CA19-9) i karcinoembrionalni antigen (engl. *carcinoembryonic antigen*, CEA). Nakon kirurškog uklanjanja karcinoma razina ovih tumorskih biljega u serumu pada. Ukoliko dođe do ponovnog porasta ovih markera, može nas uputiti na moguć nastanak recidiva ili postojanje udaljenih metastaza (27).

## **1.7. POSTOPERATIVNI OPORAVAK BOLESNIKA NAKON RESEKCIJE CRIJEVA**

Komplikacije nakon operacije kolorektalnog karcinoma nerijetka su pojava i povećavaju šansu od smrtnog ishoda. Danas su postoperativne komplikacije pokazatelj kvalitete zdravstvene njege pacijenta (69). Postoperativna njega bolesnika obuhvaća nadzor, prevenciju komplikacija i specifično postoperativno liječenje kirurške bolesti. Kako bi se smanjila stopa mortaliteta i morbiditeta u postoperativnom razdoblju, potrebno je identificirati rizične čimbenike, spriječiti ih te liječiti sva odstupanja od normalnog tijeka oporavka. To nam omogućuju laboratorijski testovi, kontrola vitalnih parametara i ciljani nadzor pacijenta (70).

Tjelesna temperatura važan je pokazatelj promjena u tijelu. Iako je temperatura do 38,0°C obično rezultat raspalih krvnih produkata u krvotoku bez važnijih patoloških promjena, ponekad konstantni febrilitet, posebice iznad 38,0°C, može označavati razvoj septičnog procesa. Pojava temperature 1 do 2 dana postoperativno obično je znak pneumonije, a 2 do 3 dana može biti znak urinarne infekcije. 4. do 30 .dan temperatura je nerijetko znak infekcije kirurškog mjesta. Naposljetku, povišena temperatura peti postoperativni dan najčešće ukazuje na tromboflebitis (70, 71).

Osim temperature, neizostavna je i kontrola kardiovaskularnog sustava. Monitoriranje srca i arterijskog krvnog tlaka, čije nas promjene, najčešće u vidu tahikardije i hipotenzije, mogu uputiti na pojavu boli, krvarenja ili previsoke doze analgetskih lijekova, septične promjene te dehiscijenciju anastomoze (70). Prilikom monitoriranja respiratorne funkcije bolesnika, važna je kontrola zasićenosti krvi kisikom i frekvencija disanja. Primjena kisika u kasnijoj postoperativnoj fazi je opravdana tek kada saturacija kisika padne ispod 90% kako bi se spriječila mogućnost od hiperoksemije (71). Pacijenti su upozoreni na pravilne tehnike kašljanja i iskašljavanja s pritiskom na operacijsku ranu te motivirani na redovite vježbe disanja obzirom da je dokazano da time preveniraju postoperativne respiratorne komplikacije poput pneumonije (69).

Uz kontrolu vitalnih parametara, neizostavna je inspekcija abdomena i peristaltike kako bi se utvrdila mogućnost paralitičkog ileusa, dehiscijencije rane i/ili anastomoze. Redovita kontrola operacijske rane ključna je u prvih 24 sata. Obzirom da operacije abdomena nikada nisu u potpunosti sterilne, već su kontaminirane sadržajem crijevne sluznice, potrebno je redovito previjanje operacijske rane kako bi se spriječilo razmnožavanje mikroorganizama uz kontrolu iscjetka iz rane koji nas može uputiti na intrabdominalna zbivanja. Kod neinficiranih rana preporuka je uklanjanje zavojnog materijala 48 sati od operacije obzirom da je do tada formiran fibrinski sloj te je rana zatvorena (70, 72, 73).

Naposlijetku, važno je naglasiti kontrolu drenažnog sadržaja. Abdominalni dren obično drenira serosangvinozan sadržaj i služi za zaštitu anastomoze. Preporuča se uklanjanje drena što prije moguće, odnosno peti do sedmi dan, kada je prošla najrizičnija faza za dehiscijenciju anastomoze. Serosangvinozni sadržaj prelazi u serozni nakon dva do tri dana. Ukoliko je količina sadržaja između 50 i 300 ml na dan, preporuka je ostaviti dren kako bi se preveniralo stvaranje limfnih kolekcija (limfocele) koje se sekundarno mogu inficirati. (74). Pojava svježe krvi u drenažnom sadržaju upućuje na neadekvatnu hemostazu te je potrebno hitno zbrinjavanje, dok je pojava tamnog krvavog (boje trešnje) te ponekad gnojnog sadržaja uz febrilnu epizodu moguć znak fistule anastomoze te zahtjeva radiološku potvrdu CT snimkom i operacijsku reviziju (70).

### **1.7.1. Protokol poboljšanog oporavka nakon operacije (ERAS)**

Protokol poboljšanog oporavka bolesnika nakon operacije (engl. *Enhanced recovery after surgery; Fast track surgery; ERAS*) ima za cilj smanjiti odgovor na kirurški stres i optimizirati oporavak, čime se smanjuje duljina boravka u bolnici. ERAS protokol je kombinacija multimodalnih strategija utemeljenih na dokazima, primijenjenih na konvencionalne tehnike, kako bi se smanjile postoperativne komplikacije i postigao rani oporavak. Koncept protokola prvi je predložio prof. Henrik Kehlet devedesetih godina

prošloga stoljeća, s ciljem brzog oporavka nakon kolorektalnog zahvata održavanjem funkcije organa preoperativno i smanjenjem odgovora tijela na kirurški stres karakteriziran kataboličkim učinkom. (75). Ključni elementi ERAS protokola uključuju preoperativno savjetovanje, usklađenu prehranu, standardiziran režim analgetika i anestetika te ranu mobilizaciju. Modificiranjem fiziološkog i psihološkog odgovora na veliki kirurški zahvat ERAS protokolom, dolazi do smanjenja komplikacija, poboljšane kardiopulmonalne funkcije i ranijeg oporavka rada crijeva (76).

Već nakon 12 do 16 sati gladovanja dolazi do iscrpljivanja glikogena uslijed glikogenolize, što potiče razgradnju proteina i masti te inducira glukoneogenezu. Produljeno preoperativno gladovanje povećava metabolički stres, hiperglikemiju i inzulinsku rezistenciju. Hiperglikemija je glavna varijabla koja utječe na loše cijeljenje rana i povećan rizik od postoperativnih komplikacija. Metode koje preveniraju inzulinsku rezistenciju uključuju ublažavanje boli, ranu postoperativnu prehranu i faza punjenja ugljikohidratima (76).

U svrhu prikladnog propisivanja perioperativne enteralne nutritivne potpore, prvi korak je definiranje pacijentove potrebe za istom. Na taj način se u još u preoperativnoj fazi smanjuje rizik od malnutricije unatoč očekivanom teškom katabolizmu. Pri tome se koristi metoda Procjene rizika od pothranjenosti (engl. *Nutritional Risk Screening*). Ova metoda je sastavljena od dvije cjeline. Prva cjelina se odnosi na pitanja o indeksu tjelesne mase (ITM), gubitku tjelesne mase tijekom protekla tri mjeseca, smanjenom unosu hrane u protekla dva tjedna te kliničkom stanju i težini bolesti. Potvrđan odgovor na neka od ovih pitanja zahtjeva drugu fazu upitnika kojom se evaluira postotak izgubljene tjelesne mase i težina bolesti (Kondrup). Pacijentima kod kojih je rezultatima testa potvrđena pothranjenost ili predstavljaju rizičnu skupinu za razvoj pothranjenosti, potrebno je započeti s nutritivnom potporom 7 do 14 dana prije operacije. Nutritivna potpora mora sadržavati visokoproteinske i visokoenergetske obroke i pripravke (1-1,3 g proteina/kg tjelesne mase/dan). Pacijentima s malignim bolestima preoperativno se dodaju i imunostimulirajući pripravci u dozi  $\geq 2$  g na dan. Ukoliko je došlo do gubitka apetita, pacijentima je potrebno prepisati stimulatore apetita, kao što je megestrol acetat u dozi od 400 do 800 mg na dan (77).

Uz preoperativno punjenje ugljikohidratima, rana postoperativna prehrana može poboljšati metabolički odgovor što dovodi do manje inzulinske rezistencije, smanjenog gubitka dušika te prevencije gubitka mišićne snage. Dosadašnja istraživanja ne mogu sa sigurnošću dokazati prednost postoperativnog gladovanja, dapače, rano postoperativno hranjenje smanjuje komplikacije poput upale pluća i infekcije rane, kao i incidenciju dehiscijencije anastomoze, intraabdominalnog apscesa i smrtnosti (78). Postoperativnu peroralnu prehranu poželjno je započeti unutar 6 do 24 sata od operacije. Enteralni unos tekućine 10 do 20 ml/h preporuča se započeti tijekom prvih 12 sati od operacije, ovisno o gastrointestinalnoj funkciji i individualnoj toleranciji. Potom se preporuča korištenje visokoproteinskih i visokoenergetskih pripravaka, za što su dostatne standardne komercijalne industrijske formule. Na ovaj način se stimulira motilitet crijeva, sprječava atrofija crijevne sluznice, poboljšava crijevna prokrvljenost te sprječava prodor bakterija i toksina u krvotok. Pri tom je potreban nadzor kliničkih znakova, stanja pojedinih organa poput srca, pluća i probavnog sustava te apetita. Posebnu pozornost treba obratiti na rano prepoznavanje mogućih komplikacija kao što su abdominalne kolike, nadutost, mučnina i povraćanje, proljev, gastroezofagealni refluks te ileus, kao i moguće mehaničke komplikacije vezane uz hranjenje poput aspiracije. Pacijenti su u postoperativnom razdoblju jednako skloni gubitku apetita uslijed straha i boli. Vrlo je važno definirati uzroke te ih adekvatno otkloniti kako bi se nastavilo sa planiranim protokolom nutritivne potpore. U tu svrhu također se mogu koristiti stimulatori apetita, primjerice megestrol acetat koji pozitivno utječe na liječenje tumorske kaheksije i anoreksije u dozi od 400 mg na dan (77).

### **1.7.2. Analiza bioelektrične impedancije**

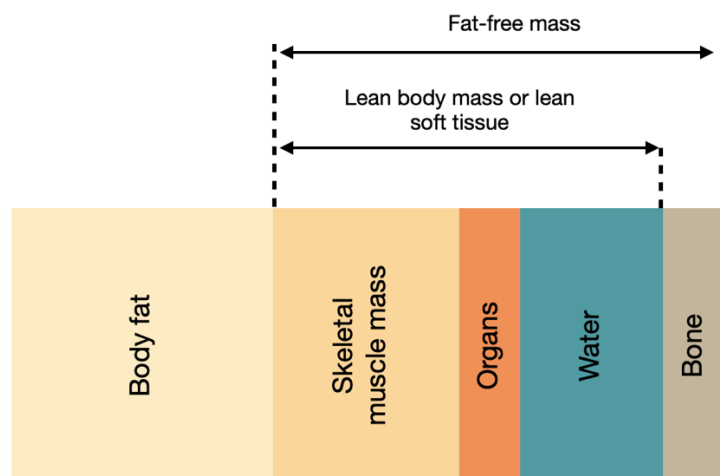
Dobar nutritivni status važan je za održavanje normalne tjelesne funkcije i sprječavanje ili ublažavanje disfunkcija izazvanih unutarnjim ili vanjskim čimbenicima. Nutritivni nedostaci često rezultiraju oštećenom funkcijom, međutim, unosi u preporučenim razinama



mogu obnoviti ili dodatno poboljšati tjelesne funkcije. Sve veći broj istraživanja otkriva da su dijeta i prehrana ključni ne samo za fiziologiju ljudskog tijela, već da imaju značajan učinak na raspoloženje i psihološko zdravlje (79).

U kirurških bolesnika prehrambene potrebe često su povećane kako bi se podržalo zacjeljivanje rana i hipermetabolizam povezan s kirurškim oporavkom. Bez odgovarajuće prehrane, opaža se gubitak mišića, imunološka disfunkcija i opadanje statusa visceralnih proteina. (80). Unatoč tome, pothranjenost ostaje problem kod kirurških i kritično bolesnih pacijenata. Učestalost pothranjenosti nakon operacije kreće se od 9 do 44%. Nekomplicirana operacija povezana je s energetske potrebe od  $1.0-1.15 \times \text{BMR}$ , dok komplicirana operacija zahtijeva  $1.25-1.4 \times \text{BMR}$  kako bi se zadovoljile potrebe pacijenta. Identificiranje optimalnih zahtjeva pacijenata na intenzivnoj njezi mnogo je teže zbog heterogene prirode ove populacije. Općenito,  $5,6 \text{ kJ (25 kcal)/kg}$  po danu je prihvatljiv i dostižan cilj, ali pacijentima sa sepsom ili traumom može biti potrebno gotovo dvostruko više energije tijekom akutne faze njihove bolesti (81).

Brzi gubitak bezmasne tjelesne mase (engl. *fat-free mass*; FFM), odnosno skeletnih mišića, posljedica je toksičnosti liječenja raka te negativno utječe na uspješnost i ishod liječenja. Pacijentima kojima je simptom raka bio gubitak tjelesne mase, najčešće je faza oporavka karakterizirana povećanjem mase masnog tkiva (engl. *fat mass*; FM), a ne FFM. U kliničkom radu neophodni su alati za praćenje gubitka FFM-a kao dijagnostičkog kriterija za pothranjenost kako bi se adekvatno prilagodila terapija i nutritivna potpora ovih bolesnika (82). U tome nam koristi analiza bioelektrične impedancije (engl. *bioelectrical impedance analysis*; BIA). BIA je naširoko korištena neinvazivna tehnika za procjenu sastava tijela kroz dvije komponente, mase bez masti i ukupne tjelesne vode (engl. *total body water*; TBW) kod subjekata bez značajnih abnormalnosti tekućine i elektrolita (83). Omjer tjelesnog sastava prikazan je na slici 3.



**Slika 3.** Odjeljci sastava tijela; razlike u procjeni masnog tkiva i nemasne mase (84)

Princip rada temelji se na činjenici da je voda odličan vodič električne struje. Dobro hidrirano tkivo, poput mišićnog, ima manji otpor električnoj struji, za razliku od masnog tkiva koje je, zbog svog sastava siromašnog vodom, dobar izolator (85). BIA uređaj isporučuje struju niskog napona koja prolazi kroz tijelo te pri tom mjeri impedanciju. Impedancija se sastoji od dvije komponente, otpora ( $R$ ) tj. otpora ionske otopine u izvanstaničnom i unutarstaničnom prostoru i kapacitancije ( $X_c$ ) koja predstavlja kapacitet staničnih membrana. Dobiveni podaci se potom unose u jednadžbe za procjenu sastava tijela. Jednadžbe sadrže podatke o impedanciji, kao i varijable visine, težine, dobi i spola. BIA uređaj može biti monofrekventan, mjereći impedanciju primjenjujući struju od  $400 \mu A$  u jednoj frekvenciji od  $50 \text{ kHz}$  ili polifrekventan, mjereći impedanciju u više frekvencija. Također, BIA se može temeljiti na pristupu cijelom tijelu ili segmentalnom pristupu. (82). Ukoliko se temelji na pristupu cijelom tijelu, ljudsko tijelo promatrano je kroz pet cilindričnih odjeljaka; trup i četiri uda. Pretpostavlja se da je impedancija proporcionalna visini i obrnuto proporcionalna površini poprečnog presjeka svakog cilindra, dok u pojmovima električne struje i strujnog kruga, izvanstanična tekućina predstavlja otpornik s kondenzatorom u paralelnom spoju, a unutarstanična tekućina je otpornik u serijskom spoju (86). Dokazano je da je ovaj model valjan kod zdravih osoba s rasponom ITM-a između  $16,0$  i  $34 \text{ kg/m}^2$ , pod

uvjetom da je hidracija normalna i da je korištena jednadžba primjenjiva na ispitivanu populaciju. Međutim, budući da ne uzima u obzir razlike u impedanciji koju predstavljaju različiti segmenti tijela, npr. trup čini oko 50% tjelesne mase ,a pridonosi samo 5 do 12% otpornosti cijelog tijela, ima ograničenu valjanost u populacijama s abnormalnostima u tjelesnom sastavu (82).

## **2. CILJ RADA**

Cilj ovog istraživanja bio je ispitati unos tekućina i proteina bolesnika operiranih zbog kolorektalnog karcinoma u prvih pet postoperativnih dana.

### **2.1.HIPOTEZA ISTRAŽIVANJA**

Temelja hipoteza ovog istraživanja je da u prvih pet dana nakon operacije zbog kolorektalnog karcinoma bolesnici unose manju količinu tekućine i proteina od predviđenih potreba.

Kako bi ispitali temeljnu hipotezu postavljena su dva specifična cilja:

- Ispitati razliku u unesenoj količini proteina i potrebnog dnevnog unosa proteina prvih pet postoperativnih dana čime će biti testirana hipoteza da bolesnici operirani zbog kolorektalnog karcinoma unose manju količinu proteina i tekućine od predviđenih potreba.
- Ispitati razliku u unesenoj količini tekućine i potrebnog dnevnog unosa tekućine prvih pet postoperativnih dana čime će biti testirana hipoteza da bolesnici operirani zbog kolorektalnog karcinoma unose manju količinu proteina i tekućine od predviđenih potreba.

### **3. ISPITANICI I METODE**

#### **3.1. UZORAK ISPITANIKA**

U ovom istraživanju prikupljeni su podatci ispitanika operiranih zbog nemetastatskog kolorektalnog karcinoma na Klinici za kirurgiju Kliničkog bolničkog centra Split u razdoblju od 11. svibnja 2023. do 21. svibnja 2024. godine. U istraživanje su uključeni pacijenti prema sljedećim kriterijima uključnja:

- Navršenih 18 godina te mlađi od 80 godina života
- PHD analizom potvrđena dijagnoza karcinoma debelog crijeva
- Nije potvrđena metastatska bolest
- Ispitanik može uzimati prehranu na usta

Pacijenti s metaboličkim i fizičkim poremećajima ili stanjima, koje mogu utjecati na rezultate mjerenja, kao i stanjima koje dovode do otežane suradljivosti, nisu uključeni u studiju. Dalje je naveden detaljan popis kriterija isključenja:

- Druge aktivne ili preboljene onkološke bolesti
- Aktivno infektološko zbivanje
- Značajna psihijatrijska ili neurološka bolest
- Značajna imunokompromitacija
- Značajna bubrežna ili jetrena insuficijencija
- Dijagnosticirano zatajenje srca
- Druge sustavne upalne bolesti
- Prisutnost elektrostimulatora ili defibrilatora
- Amputirani ud/udovi
- Oštećenja kože na mjestima gdje se postavljaju elektrode BIA vage

### 3.2. METODE PRIKUPLJANJA PODATAKA

Nakon primjene uključenih i isključnih kriterija u studiji je sudjelovalo 30 ispitanika.

Od predoperativnog dana do dana otpusta s pacijentima je svakodnevno vođen informativni intervju pri čemu su prikupljeni podatci o ukupnom dnevnom unosu vode, vrsti i količini hrane te propisane nutritivne potpore. Podatci o konzumiranim namirnicama preračunati su prema sadržaju proteina, masti, ugljikohidrata i kilokalorija u dobivenom meniju na određeni dan.

Nutritivni status pacijenata bio je određen NRS 2002 upitnikom prema kojem zbroj bodova 3 i više označava nutritivni rizik te je tim pacijentima propisana nutritivna potpora. Svim ispitanicima uključenim u studiju je pri procijeni nutritivnog rizika u postoperativnom razdoblju NRS iznosio  $\geq 3$ . Nutritivna potpora odnosila se na pripravke obogaćene masnim kiselinama EPA (eikozapentaenska kiselina) pod trgovačkim nazivima *ProSure* (Abbott) i *Supportan Drink* (Fresubin), te pripravke koji ne sadrže EPA-u poznate pod nazivima *Ensure* (Abbott) i *Fresubin protein drink* (Fresubin). Jedna bočica sadrži 1 g EPA-e, što u konačnici čini 2 g EPA-e na dan u dva serviranja.

Za praćenje promjena u antropometrijskim vrijednostima pacijenata u perioperacijskom razdoblju, koristili smo se BIA analizom. Ispitanici su mjereni na BIA vagi u svrhu određivanja tjelesnog sastava, odnosno indeksa tjelesne mase (engl. *Body Mass Indeks*, BMI), tjelesne mase, bazalnog metabolizma (*Basal Metabolic Rate*, BMR), izvanstranične tekućine (engl. *Extracellular Water*, ECW), bezmasne tjelesne mase (engl. *Fat Free Mass*, FFM), mase koštanog tkiva (engl. *Bone Mass*, BONEM), postotka mišićnog tkiva (PMM), mase masnog tkiva (engl. *Muscle Mass Percentage*, FATM), razine visceralne masti (engl. *Visceral Fat Level*, VFATL), postotka masti (engl. *Body Fat Percentage*, FATP), metaboličke dobi (engl. *Metabolic Age*, METAAGE) te faznog kuta (engl. *Phase Angle*, PhA). Ova analiza je provedena kroz dva mjerenja. Prvo mjerenje provedeno je prvi preoperativni dan, dok je drugo 5. postoperativno.

Istom shemom koristili smo se pri uzimanju laboratorijskih uzoraka. Ispitanicima je kontrolirani serumski albumini i ukupni proteini, te kompletna krvna slika. Analiza krvnih uzoraka je provedena standardnim laboratorijskim metodama u Zavodu za medicinsko laboratorijsku dijagnostiku KBC Split. Podatci o laboratorijskim vrijednostima su prikupljeni iz medicinske dokumentacije.

Prikupljeni podatci ispitanika koristit će se isključivo u svrhu statističke obrade podataka. Ispitanicima je naglašeno da je sudjelovanje dobrovoljno i anonimno te su prije početka istraživanja potpisali informirani pristanak.

### **3.3. ETIČKA NAČELA**

Prava i osobni podaci ispitanika zaštićeni su u skladu sa Zakonom o zaštiti prava pacijenata (NN 169/04, 37/08) i Zakonom o provedbi Opće uredbe o zaštiti podataka (NN 42/18), a istraživanje je usklađeno s odredbama Kodeksa liječničke etike i deontologije (NN 55/08, 139/15) te pravilima Helsinške deklaracije WMA 1964-2013 na koja upućuje Kodeks. Istraživanje je odobrilo Etičko povjerenstvo KBC-a Split rješenjem br. 2181-147/01/06/LJ.Z.-23-02 (Prilog 1, Prilog 2).

### **3.4. METODE OBRADE PODATAKA**

Svi dobiveni podatci uneseni su u Microsoft Excel za izradu tabličnog prikaza te pravovaljano kodirani zbog statističke obrade podataka. Podatci su obrađeni koristeći se računalnim programima MedCalc za sučelje Windows (verzija 20.027, MedCalc Software, Ostend, Belgija) i Prism 6 za sučelje Windows (verzija 6.01, GraphPad, La Jolla, CA, USA).

Pri tome se za usporedbu parova koristio statistički test univarijantne analize razlika ANOVA s Bonferroni post-hoc analizom, distribucija je ispitivana Shapiro-Wilkovim testom, a ovisno o distribuciji podataka korišten je parni t test i Wilcoxonov test. Razina značajnosti od  $p < 0,05$  smatrana je statistički značajnom.

Služeći se preporukom ESPEN smjernica, potrebnu količinu proteina po danu smo izračunali prema formuli  $1,5g/kg/dan$  (87).

Za određivanje potrebnog dnevnog unosa tekućine prema tjelesnoj masi koristili smo se Holliday-Segar formulom prikazanoj u tablici 3.

**Tablica 3.** Holliday-Segar formula (88)

Masa (kg)	mL/dan	mL/h
0-10	100/kg	4/kg
11-20	$1000 + 50/kg$ za svaki kg >10	$40 + 2/kg$ za svaki kg >10
>20	$1500 + 20/kg$ za svaki kg >20	$60 + 1/kg$ za svaki kg >20



## 4. REZULTATI

Uzorak je sačinjavao 21 muškarac (70,0%) te 9 žena (30,0%). Medijan životne dobi bolesnika je 65 (62-69,75) godina. U dva slučaja (6,7%), tumor je bio lokaliziran u cekumu, dva (6,70%) u uzlaznom debelom crijevu, dva (6,7%) u poprečnom debelom crijevu. Tri (9,9%) pacijenta su liječena s lokalizacijom tumora u silaznom dijelu debelog crijeva, dvanaest (40,0%) u sigmoidnom crijevu te devet (30,0%) u rektumu. Od toga je pet (16,67%) pacijenata podvrgnuto desnoj hemikolektomiji, dvoje (6,67%) lijevoj hemikolektomiji, sedamnaest (56,67%) resekciji rektosigmoidnog crijeva po Dixonu, pet (16,67%) amputaciji rektuma te je na jednom (3,33%) pacijentu izvršena subtotalna kolektomija. Nijedan pacijent nije podvrgnut operaciji po Hartmannu (0%).

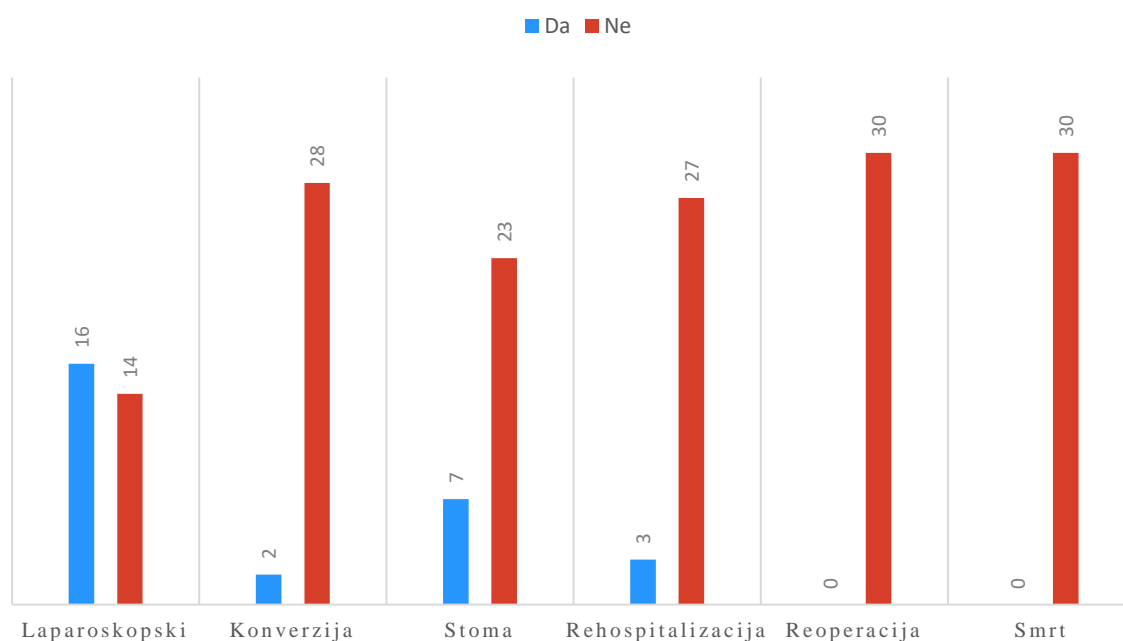
Od komorbiditeta koji nisu svrstani u isključne faktore, najviše ispitanika (33,33%) bolovalo je od arterijske hipertenzije, potom fibrilacije atriya i dijabetesa melitusa tipa II (po 10%), gihta (6%) te su pojedinci bolovali od angine pectoris, benigne hiperplazije prostate, hipotireoze i osteoporoze (po 3,0%).

Urinski kateter je najčešće bio postavljen tri dana (2-4), prvu stolicu pacijenti su najčešće imali 4. dan (2.-5.), a medijan duljine boravka u bolnici bio je 8 dana (8-10). Navedena demografska obilježja prikazana su u tablici 4.

**Tablica 4.** Obilježja ispitanika

VARIJABLA	N (%)
<b>Spol</b>	
Muškarci	21 (70,0%)
Žene	9 (30,0%)
<b>Životna dob</b>	
<50	2 (6,6%)
50-59	2 (6,6%)
60-69	18 (60%)
≥70	8 (26,66%)
<b>Lokacija tumora</b>	
Slijepo crijevo	2 (6,7%)
Uzlazno debelo crijevo	2 (6,7%)
Poprečno debelo crijevo	2 (6,7%)
Silazno debelo crijevo	3 (9,9%)
Rektosigmoidno crijevo	12 (40,0%)
Rektum	9 (30,0%)
<b>Vrsta operacijskog zahvata</b>	
Desna hemikolektomija	5 (16,67%)
Lijeva hemikolektomija	2 (6,67%)
Resekcija rektosigmoidnog crijeva	17 (56,67%)
Amputacija rektuma	5 (16,67%)
Subtotalna kolektomija	1 (3,33%)
Operacija po Hartmannu	0 (0,0%)
<b>Komorbiditeti</b>	
Arterijska hipertenzija	10 (33,33%)
Fibrilacija atrijska	3 (10,0%)
Dijabetes melitus tip II	3 (10,0%)
Giht	2 (6,6%)
Benigna hiperplazija prostate	1 (3,33%)
Angina pectoris	1 (3,33%)
Hipotireoza	1 (3,33%)
Osteoporoza	1 (3,33%)

Nadalje, 16 (53,33%) ispitanika operirano je laparoskopskom metodom, dok je 14 (46,67%) podvrgnuto klasičnoj laparotomiji. U 2 (6,67%) pacijenta započelo se laparoskopskom operacijom, koja je dovršena klasičnom laparotomijom. Glede ishoda operacije, u 7 (23,33%) ispitanika je izvedena stoma, 3 (10,0%) ispitanika su rehospitalizirana te nijedan ispitanik nije reoperiran ili preminuo. Navedeni ishodi liječenja prikazani su na slici 4.



**Slika 4.** Ishodi operacijskog liječenja kolorektalnog karcinoma

Podatke mjerenja tjelesnog sastava bioimpedancijskom analizom i vrijednosti laboratorijskih parametara preoperativni dan uspoređeni su sa podacima mjerenja peti postoperativni dan. Razlike srednjih vrijednosti pokazuju da postoji statistički značajna razlika ( $P=0,034$ ) u samo jednoj mjernoj varijabli, serumskim albuminima gdje je prosječna vrijednost porasla za 3,0 g/L. Kod ostalih varijabli nije uočena statistički značajna razlika. Ovi podaci su prokazani u tablici 5.

**Tablica 5.** Usporedba vrijednosti mjerenja tjelesnog sastava bioimpedancijskom analizom (BIA) i vrijednosti laboratorijskih pokazatelja preoperativni i peti postoperativni dan

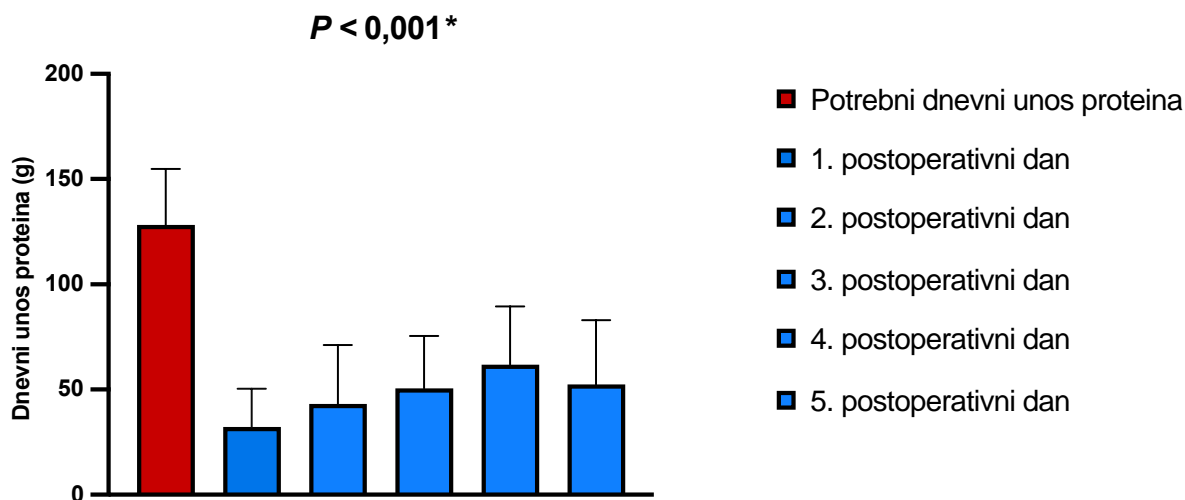
Pokazatelj	Prvo mjerenje (0. dan)	Drugo mjerenje (5. dan)	Razlika između mjerenja		P
			Srednja vrijednost	95% CI	
<b>BMI; kg/m<sup>2</sup></b>	26,63±4,57	26,11±4,48	-0,52±1,79	-1,3-0,25	0,176†
<b>Tjelesna masa; kg</b>	84,57±16,88	83,88±16,46	-0,69±2,21	-1,65-0,26	0,148†
<b>BMR; kJ</b>	1846,0 (1631,75-2106,0)	1822,0 (1680,0-1995,49)	3,0	-25,5-39,5	0,891‡
<b>ECW; kg</b>	18,9 (17,6-21,45)	19,3 (17,5-20,85)	0,1	-0,1-0,55	0,162‡
<b>FFM; kg</b>	64,3 (56,38-69,98)	63,7 (57,6-69,18)	-0,4	-0,8-1,5	0,808‡
<b>BONEM; kg</b>	3,2 (2,825-3,5)	3,2 (2,9-3,4)	0,0	-0,05-0,05	1,0‡
<b>PMM, %</b>	70,3 (67,48-75,53)	71,3 (66,15-75,6)	0,7	-0,55-1,60	0,181‡
<b>FATM; kg</b>	23,26±4,56±	21,83±9,01	-1,43±3,56	-2,97-0,11	0,067†
<b>VFATL</b>	11,96±3,87	11,65±3,71	-0,3±0,97	-0,73-0,12	0,148†
<b>FATP; %</b>	26,35±8,41	25,48±7,41	-0,86±2,96	-2,15-0,41	0,175†
<b>METAAGE; god</b>	55,0 (50,0-65,75)	55,0 (50,0-59,75)	0,0	-3,0-0,0)	0,074‡
<b>PhA; °</b>	5,36±0,82	6,47±8,87	1,11±8,95	-2,76-4,98	0,558†
<b>Proteini; g/L</b>	59,0 (55,75-60,25)	59,0 (53,75-64,5)	4,0	1,5-6,0	0,246‡
<b>Albumini; g/L</b>	35,7 (34,03-37,7)	38,2 (34,05-40,68)	3,0	0,25-4,45	<b>0,034‡</b>
<b>Hemoglobin; g/L</b>	114,14±15,11	118,29±15,31	4,15±11,46	-1,65-0,26	0,113†

**Legenda:** BMI – indeks tjelesne mase; BMR – bazalni metabolizam; ECW – izvanstanična tekućina, FFM – bezmasna tjelesna masa; BONEM – masa koštanog tkiva; PMM – postotak mišićnog tkiva; FATM – masa masnog tkiva; VFATL – razina visceralne masti; FATP – postotak masnog tkiva; METAAGE – metabolička dob; PhA – fazni kut.

BMI, FATM, FATP, Hemoglobin, PhA, VFATL, tjelesna masa su prikazani kao aritmetička sredina ± standardna devijacija, dok su ostale vrijednosti prikazane kao medijan (interkvartilni raspon).

† - parni t-test; ‡ - Wilcoxonov test

Koristeći već spomenutu formulu za računanje potrebnog dnevnog unosa proteina (1,5 g/kg/dan), prosječna vrijednost za ispitivani uzorak iznosila je 126,38 g na dan. Rezultati prikupljenih podataka navode kako srednja vrijednost proteina koju su ispitanici unijeli enteralnim i parenteralnim putem prvi postoperativni dan iznosi 28,46 g, drugi dan 36,82 g, treći dan 47,93 g, četvrti dan 54,09 g te peti dan 52,45 g. Ovi podatci grafički su prikazani na slici 5.



**Slika 5.** Usporedba potrebnog dnevnog unosa proteina s unesenom količinom proteina prvih pet postoperativnih dana

\*Jednosmjerna analiza varijance (ANOVA) s post-hoc Bonferonni testom

Post-hoc Bonferroni testom utvrđena je statistički značajna razlika u unosu proteina u usporedbi s predviđenim potrebama ( $p < 0,001$ ), svih pet postoperativnih dana. Najveća razlika utvrđena je prvi postoperativni dan i to 97,92 g, dok je najmanja razlika zabilježena četvrti postoperativni dan od 72,29 g. Detaljan prikaz razlike potrebnog dnevnog unosa proteina s prosječnim unosom proteina prvih pet postoperativnih dana nalazi se u tablici 6.

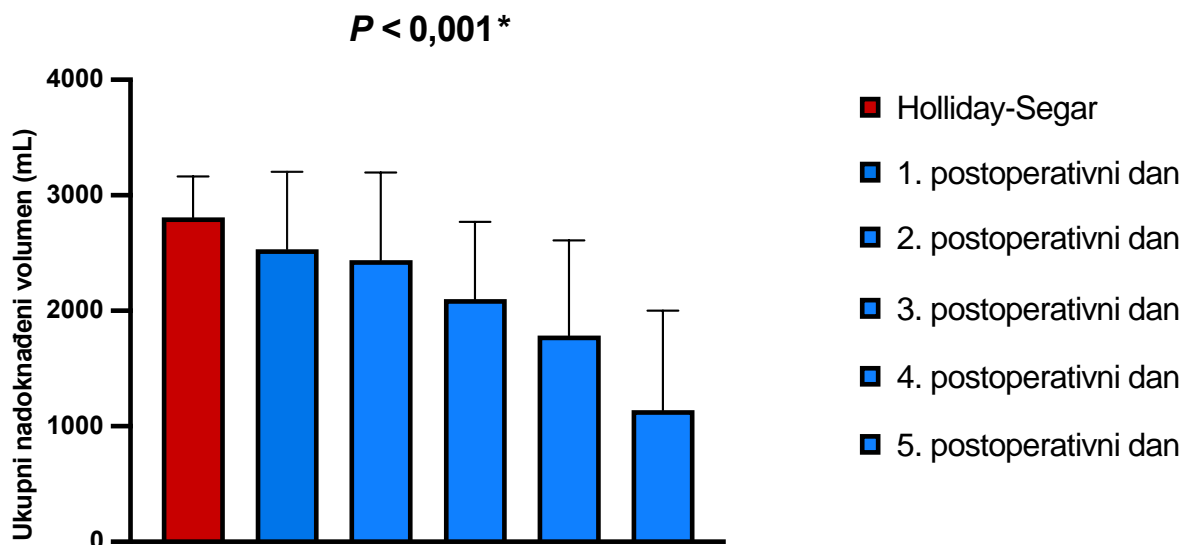
**Tablica 6.** Razlika potrebnog dnevnog unosa proteina s prosječnim unosom proteina prvih pet postoperativnih dana

<b>Pokazatelj</b>	<b>MD</b>	<b>95% CI</b>	<b>p*</b>
Proteini D1; g	97,92	76,46-119,38	< <b>0,001</b>
Proteini D2; g	89,56	64,79-114,33	< <b>0,001</b>
Proteini D3; g	78,44	52,88-104,0	< <b>0,001</b>
Proteini D4; g	72,29	51,08-93,49	< <b>0,001</b>
Proteini D5; g	73,93	48,13-99,73	< <b>0,001</b>

**Legenda:** Proteini D1-D5 – dnevni unos proteina od prvog do petog postoperativnog dana; MD – razlika aritmetičke sredine potrebnog dnevnog unosa proteina s unesenim proteinima; 95% CI – raspon pouzdanosti; p – razina statističke značajnosti.

\*Jednosmjerna analiza varijance (ANOVA) s post-hoc Bonferonni testom

Nadalje, uspoređen je potrebni dnevni unosa tekućine i unesene količine tekućine u istom periodu. Holliday-Segar formulom izračunato je da je srednja vrijednost potrebnog unosa tekućine za ispitivanu populaciju 2809,31 ml na dan. Na slici 6. uočavamo da je unesena količina tekućine manja od predviđenih dnevnih potreba. Prosječna količina tekućine unesena prvi postoperativni dan bila 2534,34 ml, drugog dana iznosila je 2437,93 ml, trećeg 2102,07 ml, četvrtog 1786,21 ml te petog 1140,69 ml.



**Slika 6.** Usporedba potrebnog dnevnog unosa tekućine s unesenom količinom tekućine prvih pet postoperativnih dana

\*Jednosmjerna analiza varijance (ANOVA) s post-hoc Bonferonni testom

Iako je količina unesene tekućine u periodu od prvog do petog postoperativnog dana svakim danom manja. Post hoc Bonferonni testom dobili smo statistički značajnu razliku za treći, četvrti i peti postoperativni na razini značajnosti  $p < 0,05$ . U tablici 7. zamjećujemo da je razlika u srednjoj vrijednosti potrebnog dnevnog unosa tekućine i prosječno unesene tekućine bila najveća peti postoperativni dan, odnosno 1668,62 ml, a najmanja prvi dan, tj. 274,97 ml.

**Tablica 7.** Razlika potrebnog dnevnog unosa tekućine s prosječnim unosom tekućine prvih pet postoperativnih dana

<b>Pokazatelj</b>	<b>MD</b>	<b>95% CI</b>	<b>p*</b>
Tekućina D1; ml	274,97	-122,05-671,98	0,518
Tekućina D2; ml	371,38	-127,91-870,67	0,360
Tekućina D3; ml	707,24	271,27-1143,21	<b>0,002</b>
Tekućina D4; ml	1023,1	519,63-1526,58	<b>&lt;0,001</b>
Tekućina D5; ml	1668,62	1147,56-2189,68	<b>&lt;0,001</b>

**Legenda:** Tekućine D1-D5 – dnevni unos tekućina od prvog do petog postoperativnog dana; MD – razlika aritmetičke sredine; 95% CI – raspon pouzdanosti; p – razina statističke značajnosti.

\*Jednosmjerna analiza varijance (ANOVA) s post-hoc Bonferonni testom



## 5. RASPRAVA

U istraživanju je sudjelovalo 30 ispitanika oboljelih od kolorektalnog karcinoma, podvrgnutih kirurškom liječenju. Većina ispitanika, čak njih 70%, bila bili su muškog spola te je prosječna dob ispitanika bila 65 godina. Ovakva distribucija po dobi i spolu u skladu je s procjenama Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo koji navode da bolest pretežito zahvaća mušku populaciju starije životne dobi iznad 60 godina (7, 9).

Pacijentima je u sklopu ERAS protokola određivan tjelesni sastav vaganjem na BIA vagi preoperativni i peti postoperativni dan te po istom protokolu kontrolirani laboratorijski nalazi. Pri tome nismo uočili značajne promjene u tjelesnom sastavu u navedenom periodu. Slično tome, istraživanje koje su Dzierżek i suradnici proveli na uzorku ispitanika oboljelih od kolorektalnog karcinoma, karcinoma gušterače i želuca također ne pokazuje značajne promjene u tjelesnom sastavu u postoperacijskom razdoblju te pri tome ističu kako je uočeno smanjenje mase masnog tkiva u ispitanika nakon pankreatektomije, međutim, ali ne i nakon operacije kolorektalnog karcinoma (83). Moguće je da do ovakvih rezultata dovodi nedovoljna preciznost BIA vage da prepozna odstupanja u tjelesnom sastavu manja od 5% (89).

Procijenjeno je da su prosječne potrebe dnevnog unosa tekućine ispitivanog uzorka 2809,31 ml. Obradujući informacije o enteralnom i parenteralnom unosu tekućine utvrdili smo da je prva dva postoperativna dana količina unesene tekućine bila je najbliža predviđenim potrebama zbog nadoknade tekućine intravenskim kristaloidnim otopinama, dok je ostala tri dana bila značajno manja. Najmanja razlika je bila prvog dana, svega 274,97 ml, a najveća petog, čak 1668,62 ml. Međutim, prema smjernicama ERAS protokola, potrebna je kontrola volumnog preopterećenja zbog mogućih komplikacija u postoperativnom razdoblju. Pri tome autori navode kako svakih 1000 ml suviška povećava šansu od razvoja postoperativnih komplikacija za 32% (90). Boesen i suradnici su zamijetili kako primjena više od 8000 ml infuzijskih otopina u perioperativnom razdoblju povećava šansu od dehiscijencije anastomoze bez poznatog uzroka (91). Preporučeno je održavanje

ravnoteže tekućina što bliže nuli te postizanje homeostaze kristaloidnim otopinama 1-4 ml/kg/h (92).

Između ostalog, ERAS protokol za cilj ima stimulirati gastrointestinalni trakt, smanjiti inzulinsku rezistenciju te poboljšati iskorištavanje supstrata. Pri tome, ERAS protokol promiče povećan unos proteina zbog njihovog utjecaja na moduliranje tjelesnog odgovora na kirurški stres (93). Procijenjeno je da su dnevne potrebe proteina za ispitivani uzorak 126,38 g. Pacijenti u postoperativnoj fazi nisu nijednom unijeli željenu razinu proteina kombinacijom enteralnog i parenteralnog puta. Četvrti postoperativni dan unijeli su najveću količinu proteina, odnosno 54,09 g što i dalje ne ispunjava željeni cilj dnevnih potreba. Pri tome, parenteralni pripravci ne uspijevaju nadomjestiti nedostatan enteralni unos proteina. U tome važnu ulogu ima adherencija bolesnika na rehabilitaciju od kirurškog zahvata.

Gillis i suradnici u svojoj studiji na 70 pacijenata podvrgnutih operaciji kolorektalnog karcinoma također zamjećuju da pacijenti ne ispunjavaju dnevne potrebe za proteinima u prva tri postoperativna dana (94). Isto tako, Constansia i suradnici koji su promatrali uzorak od 50 ispitanika kroz dva i više postoperativnih dana navod kako je prosječan unos proteina bio 33 g/kg na dan što također ne doseže željene ciljeve, baš kao i kohortna studija provedena u Kanadi 2017. godine, gdje Yeung i suradnici navode kako u njihovoj kohortnoj na uzorku od 119 ispitanika podijeljenih u ERAS i ne-ERAS grupu, pacijenti nisu konzumirali proteine u količini koja zadovoljava minimalne norme u prva tri postoperativna dana (93, 95). Rezultati ovih istraživanja u skladu su s rezultatima naše studije.

Prateći promjene u vrijednostima laboratorijskih nalaza uočili smo posrat serumskih albumina za 3 g/L kroz prvih pet postoperativnih dana. Ovaj neočekivan ishod bi se mogao pripisati redovitoj nadoknadi 20% otopinama ljudskih albumina u postoperativnom razdoblju. Xiaolong i suradnici tvrde kako smanjenje razine serumskih albumina za 15% i više je snažan pokazatelj mogućih komplikacije, dok nepromijenjene vrijednosti mogu indicirati na siguran postoperativni oporavak i rani otpust iz bolničke ustanove (96). Tome sličan rezultat zamijetili su Wierdak i suradnici u svom istraživanju provedenom na dvije skupine ispitanika te naveli kako ispitanici u skupini bez infektivnih postoperativnih

komplikacija su imali značajno manje smanjenje serumskih albumina za razliku od skupine koja je razvila infekciju u postoperativnom razdoblju (97).

Između ostalog, važno je naglasiti čimbenike koji su mogli utjecati na rezultate i pouzdanost ovog istraživanja. Isključni faktori koji bi mogli utjecati na rezultate studije su znatno ograničili odabir ispitanika i time je veličina uzorka relativno mala. Pretpostavljamo da bi na većem uzorku preciznije uočili promjene u sastavu tijela i laboratorijskih vrijednosti. Također, prilikom prikupljanja podataka o unosu tekućine, postoji mogućnost manjih odstupanja od stvarnih vrijednosti jer su podatci dobiveni aproksimativno, pitajući ispitanike koliko su čaša tekućine unijeli. Isto vrijedi i za prikupljene podatke o konzumiranoj hrani, jer su pacijenti svakodnevno izvještavali o postotku konzumiranog obroka.

Shodno tome, smatramo kako je moguće da bi provođenje studije na većem uzorku kao i stroža kontrola nad vrstom i količinom namirnica, enteralnih pripravaka te unesene tekućine, prikazalo preciznije rezultate u ispitivanoj populaciji.

## 6. ZAKLJUČCI

Rezultati istraživanja pokazali su:

- Bolesnici operirani zbog kolorektalnog karcinoma u prvih pet postoperativnih dana, unose statistički značajno manju količinu proteina od predviđenih potreba.
- Bolesnici operirani zbog kolorektalnog karcinoma prva dva postoperativna dana unose predviđenu količinu tekućine, dok treći, četvrti i peti dan unose statistički značajno manju količinu od predviđenih potreba.
- U prvih pet dana nakon operacije zbog kolorektalnog karcinoma ne dolazi do promjena u vrijednostima biokemijskih nalaza, osim u vrijednostima serumskih albumina gdje uočavamo statistički značajan porast vrijednosti.

## 7. LITERATURA

1. World Health Organization. [Internet]. World Health Organization; 2023 [pristupljeno 2024 lipanj 15]. Colorectal cancer. Dostupno na: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/colorectal-cancer>
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;68:394-424.
3. Baidoun F, Elshiwly K, Elkerai Y, Merjaneh Z, Khoudari G, Sarmini i sur. Colorectal Cancer Epidemiology: Recent Trends and Impact on Outcomes. *Curr Drug Targets.* 2021;22:998-1009.
4. Mattiuzzi C, Sanchis-Gomar F, Lippi G. Concise update on colorectal cancer epidemiology. *Ann Transl Med.* 2019;7:609.
5. Morgan E, Arnold M, Gini A, Lorenzoni V, Cabasag CJ, Laversanne M i sur. Global burden of colorectal cancer in 2020 and 2040: incidence and mortality estimates from GLOBOCAN. *Gut.* 2023;72:338-44.
6. Mármol I, Sánchez-de-Diego C, Pradilla Dieste A, Cerrada E, Rodríguez Yoldi MJ. Colorectal Carcinoma: A General Overview and Future Perspectives in Colorectal Cancer. *Int J Mol Sci.* 2017;18:197.
7. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. [Internet]. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2022 [pristupljeno 2024 kolovoz 25]. Registar za rak Republike Hrvatske: Incidencija raka u Hrvatskoj u 2021. godini. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/periodicne-publikacije/incidencija-raka-u-hrvatskoj-u-2021-godini/>
8. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. [Internet]. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2022 [pristupljeno 2024 kolovoz 25]. Registar za rak Republike Hrvatske: Incidencija raka u Hrvatskoj u 2020. godini. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2017/01/Bilten-Incidencija-raka-u-Hrvatskoj-2020.-godine.pdf>

9. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. [Internet]. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2022 [pristupljeno 2024 lipanj 15]. Epidemiologija raka debelog crijeva u Hrvatskoj. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-prevencija-nezaraznih-bolesti/epidemiologija-raka-debelog-crijeva-u-hrvatskoj/>
10. Gertig DM, Hunter DJ. Genes and environment in the etiology of colorectal cancer. *Semin Cancer Biol.* 1998;8:285-98.
11. Sawicki T, Ruszkowska M, Danielewicz A, Niedźwiedzka E, Arłukowicz T, Przybyłowicz KE. A Review of Colorectal Cancer in Terms of Epidemiology, Risk Factors, Development, Symptoms and Diagnosis. *Cancers (Basel).* 2021;13:2025.
12. Cheah PY. Hypotheses for the etiology of colorectal cancer--an overview. *Nutr Cancer.* 1990;14:5-13.
13. Yamagishi H, Kuroda H, Imai Y, Hiraishi H. Molecular pathogenesis of sporadic colorectal cancers. *Chin J Cancer* 2016;35:4.
14. Cherry LM. The genetic etiology of familial and nonfamilial colorectal cancer. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 2011;24:139-41.
15. Ahnen DJ. The American College of Gastroenterology Emily Couric Lecture--the adenoma-carcinoma sequence revisited: has the era of genetic tailoring finally arrived? *Am J Gastroenterol.* 2011;106:190-8.
16. Nazemalhosseini Mojarad E, Kuppen PJ, Aghdaei HA, Zali MR. The CpG island methylator phenotype (CIMP) in colorectal cancer. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench.* 2013;6:120-8.
17. Ocvirk S, O'Keefe SJD. Dietary fat, bile acid metabolism and colorectal cancer. *Semin Cancer Biol.* 2011;73:347-55.
18. Hao Y, Wang Y, Qi M, He X, Zhu Y, Hong J. Risk Factors for Recurrent Colorectal Polyps. *Gut Liver.* 2020;14:399-411.
19. Keller DS, Windsor A, Cohen R, Chand M. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: review of the evidence. *Tech Coloproctol.*;23:3-13.
20. Rex DK. Colonoscopy: a review of its yield for cancers and adenomas by indication. *Am J Gastroenterol.* 1955;90:353-65.

21. Eshghi MJ, Fatemi R, Hashemy A, Aldulaimi D, Khodadoostan M. A retrospective study of patients with colorectal polyps. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench.* 2011;4:17-22.
22. Conteduca V, Sansonno D, Russi S, Dammacco F. Precancerous colorectal lesions (Review). *Int J Oncol.* 2013;43:973-84.
23. Kim EC, Lance P. Colorectal polyps and their relationship to cancer. *Gastroenterol Clin North Am.* 1997;26:1-17.
24. Shussman N, Wexner SD. Colorectal polyps and polyposis syndromes. *Gastroenterol Rep (Oxf).* 2014;2:1-15.
25. Geramizadeh B, Robertson S. Serrated Polyps of Colon and Rectum: a Clinicopathologic Review. *J Gastrointest Cancer.* 2017;48:291-8.
26. Rex DK, Ahnen DJ, Baron JA, Batts KP, Burke CA, Burt RW i sur. Serrated lesions of the colorectum: review and recommendations from an expert panel. *Am J Gastroenterol.* 2012;107:1315-29.
27. Damjanov I, Seiwrth S, Jukić S, Nola M. Patologija. Peto izdanje. Zagreb; Medicinska naklada; 2018. str. 455-60.
28. Nystrom JS, Weiner JM, Heffelfinger-Juttner J, Irwin LE, Bateman JR, Wolf RM. Metastatic and histologic presentations in unknown primary cancer. *Semin Oncol.* 1977;4:53-8.
29. Kang H, O'Connell JB, Maggard MA, Sack J, Ko CY. A 10-year outcomes evaluation of mucinous and signet-ring cell carcinoma of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum.* 2005;48:1161-8.
30. John SK, George S, Primrose JN, Fozard JB. Symptoms and signs in patients with colorectal cancer. *Colorectal Dis.* 2011;13:17-25.
31. Smith D, Ballal M, Hodder R, Soim G, Selvachandran SN, Cade D. Symptomatic presentation of early colorectal cancer. *Ann R Coll Surg Engl.* 2006;88:185-90.
32. Tisdale MJ. Cancer anorexia and cachexia. *Nutrition.* 2001;17:438-42
33. Cappell MS. Pathophysiology, clinical presentation, and management of colon cancer. *Gastroenterol Clin North Am.* 2008;37:1-24.

34. Jönsson PE, Bengtsson G, Carlsson G, Jonson G, Tryding N. Value of serum-5-nucleotidase, alkaline phosphatase and gamma-glutamyl transferase for prediction of liver metastases preoperatively in colorectal cancer. *Acta Chir Scand.* 1984;150:419-23.
35. Navarro M, Nicolas A, Ferrandez A, Lanás A. Colorectal cancer population screening programs worldwide in 2016: An update. *World J Gastroenterol.* 2017;23:3632-42.
36. Atkin WS, Edwards R, Kralj-Hans I, Wooldrage K, Hart AR, Northover JM i sur. Flexible Sigmoidoscopy Trial Investigators. Once-only flexible sigmoidoscopy screening in prevention of colorectal cancer: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2010;375:1624-33.
37. Papatheodoridis GV, Triantafyllou K, Tzouvala M, Paspatis G, Xourgias V, Karamanolis DG. Characteristics of rectosigmoid adenomas as predictors of synchronous advanced proximal colon neoplasms. *Am J Gastroenterol.* 1996;91:1809-13
38. Brenner H, Chang-Claude J, Jansen L, Knebel P, Stock C, Hoffmeister M. Reduced risk of colorectal cancer up to 10 years after screening, surveillance, or diagnostic colonoscopy. *Gastroenterology.* 2014;146:709-17.
39. Citarda F, Tomaselli G, Capocaccia R, Barcherini S, Crespi M; Italian Multicentre Study Group. Efficacy in standard clinical practice of colonoscopic polypectomy in reducing colorectal cancer incidence. *Gut.* 2001;48:812-5.
40. Barral M, Eveno C, Hoeffel C, Boudiaf M, Bazeries P, Foucher R i sur. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in colorectal cancer. *J Visc Surg.* 2016;153:361-9.
41. Akasu T, Sugihara K, Moriya Y, Fujita S. Limitations and pitfalls of transrectal ultrasonography for staging of rectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 1997;40.
42. Patel S, Soni R, Gupta KC, Sharma J, Meena K. Role of Transrectal Ultrasound in Preoperative Local Staging of Carcinoma Rectum and It's Histopathological Correlation. *Indian J Surg.* 2014;76:21-5.



43. Larsen MB, Njor S, Ingeholm P, Andersen B. Effectiveness of Colorectal Cancer Screening in Detecting Earlier-Stage Disease-A Nationwide Cohort Study in Denmark. *Gastroenterology*. 2018;155:99-106.
44. Katičić M, Antoljak N, Kujundžić M, Stamenić V, Skoko Poljak D, Kramarić D i sur. Results of National Colorectal Cancer Screening Program in Croatia (2007-2011). *World J Gastroenterol*. 2012;18:4300-7.
45. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. [Internet]. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2022 [pristupljeno 2024 lipanj 15]. Odsjek za program ranog otkrivanja raka kolona. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/odsjek-za-program-ranog-otkrivanja-raka-kolona/>
46. Martín-López JE, Beltrán-Calvo C, Rodríguez-López R, Molina-López T. Comparison of the accuracy of CT colonography and colonoscopy in the diagnosis of colorectal cancer. *Colorectal Dis*. 2014;16:82-9.
47. Barral M i sur. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in colorectal cancer. *J Visc Surg*. 2016;153:361-9.
48. Cappell MS. Pathophysiology, clinical presentation, and management of colon cancer. *Gastroenterol Clin North Am*. 2008;37:1-24.
49. Cantwell CP, Setty BN, Holalkere N, Sahani DV, Fischman AJ, Blake MA. Liver lesion detection and characterization in patients with colorectal cancer: a comparison of low radiation dose non-enhanced PET/CT, contrast-enhanced PET/CT, and liver MRI. *J Comput Assist Tomogr*. 2008;32:738-44.
50. Fraum TJ, Owen JW, Fowler KJ. Beyond Histologic Staging: Emerging Imaging Strategies in Colorectal Cancer with Special Focus on Magnetic Resonance Imaging. *Clin Colon Rectal Surg*. 2016;29:205-15.
51. Sarma DP. The Dukes classification of colorectal cancer. *JAMA*. 1986;256:1447.
52. Akkoca AN, Yanık S, Ozdemir ZT, Cihan FG, Sayar S, Cincin TG i sur. TNM and Modified Dukes staging along with the demographic characteristics of patients with colorectal carcinoma. *Int J Clin Exp Med*. 2014;7:2828-35.

53. Fisher ER, Sass R, Palekar A, Fisher B, Wolmark N. Dukes' classification revisited. Findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Projects (Protocol R-01). *Cancer*. 1989;64:2354-60.
54. American Joint Committee on Cancer. AJCC cancer staging manual. 8. izd. [Internet]. Chicago: American Joint Committee on Cancer/Springer; 2017 [pristupljeno 2024 rujan 4]; str. 268, 9. Dostupno na:  
[https://www.facs.org/media/j30havyf/ajcc\\_7thed\\_cancer\\_staging\\_manual.pdf](https://www.facs.org/media/j30havyf/ajcc_7thed_cancer_staging_manual.pdf)
55. Lu-Yao GL, Kim S, Moore D, Shih W, Lin Y, Shen S i sur. Gastrointestinal toxicities following radiation therapy for localized prostate cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2011;1:29.
56. Andre N, Schmiegel W. Chemoradiotherapy for colorectal cancer. *Gut*. 2005 ;54:1194-202.
57. Stintzing S. Management of colorectal cancer. *F1000Prime Rep*. 2014;6:108.
58. Båverud Olsson L, Buchli C, Villard C, Nilsson PJ. Differences in management and outcome for colon and rectal carcinoma with synchronous liver metastases: a population-based cohort study. *Colorectal Dis*. 2021;23:860-7.
59. National Cancer Institute. [Internet]. National cancer Institute; [Internet]. 2024 [pristupljeno 2024 kolovoz 29]. Colon Cancer Treatment (PDQ®)–Health Professional Version. Dostupno na:  
<https://www.cancer.gov/types/colorectal/patient/colon-treatment-pdq>
60. Dorudi S, Steele RJ, McArdle CS. Surgery for colorectal cancer. *Br Med Bull*. 2002;64:101-18.
61. Docherty JG, McGregor JR, Akyol AM, Murray GD, Galloway DJ. Comparison of manually constructed and stapled anastomoses in colorectal surgery. West of Scotland and Highland Anastomosis Study Group. *Ann Surg*. 1995;221:176-84.
62. Lindsetmo RO, Joh YG, Delaney CP. Surgical treatment for rectal cancer: an international perspective on what the medical gastroenterologist needs to know. *World J Gastroenterol*. 2008;14:3281-9.
63. Fang JY, Richardson BC. The MAPK signalling pathways and colorectal cancer. *Lancet Oncol*. 2005 ;6:322-7.

64. Bleday R, Catalado PA, Melnitchouk N. Surgical Treatment of Rectal Cancer. Beck DE, Wexner SD, Hull TL, Roberts PL, Saclarides TJ, Senagore AJ i sur. The ASCRS Manual of Colon and Rectal Surgery. 2 izd. New York: Springer; 2014. str. 796, 816-17, 820-3.
65. Martling A, Holm T, Rutqvist LE, Johansson H, Moran BJ, Heald RJ i sur. Impact of a surgical training programme on rectal cancer outcomes in Stockholm. *Br J Surg.* 2005;92:225-9.
66. Ishizuka M, Shibuya N, Hachiya H, Nishi Y, Fujita J, Ihara K i sur. Influence of the no-touch isolation technique on oncologic outcomes for patients with colon cancer undergoing curative surgery: A systematic review and meta-analysis. *Surg Oncol* 2023;50:101972.
67. Wiggers T, Jeekel J, Arends JW, Brinkhorst AP, Kluck HM, Luyk CI i sur. No-touch isolation technique in colon cancer: a controlled prospective trial. *Br J Surg.* 1988;75:409-15.
68. Douard R, Wind P, Sales JP, Cugnenc PH, Loric S. Malignant colorectal cell spread during no-touch cancer surgery. *Surgery.* 2000;127:237-8.
69. Tevis SE, Kennedy GD. Postoperative Complications: Looking Forward to a Safer Future. *Clin Colon Rectal Surg.* 2016;29:246-52.
70. Mogoanta SS, Paitici S, Mogoanta CA. Postoperative follow-up and recovery after abdominal surgery. *Abdominal Surgery-A Brief Overview.* 2021.
71. Suzuki S. Oxygen administration for postoperative surgical patients: a narrative review. *J Intensive Care.* 2020;8:79.
72. Yao K, Bae L, Yew WP. Post-operative wound management. *Aust Fam Physician.* 2013;42:867-70.
73. Toon CD, Lusuku C, Ramamoorthy R, Davidson BR, Gurusamy KS. Early versus delayed dressing removal after primary closure of clean and clean-contaminated surgical wounds. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; 2015.
74. Kim HY, Kim JW, Kim SH, Kim YT, Kim JH. An analysis of the risk factors and management of lymphocele after pelvic lymphadenectomy in patients with gynecologic malignancies. *Cancer Res Treat.* 2004;36:377-83.

75. Teeuwen PH, Bleichrodt RP, Strik C, Groenewoud JJ, Brinkert W, van Laarhoven CJ, i sur. Enhanced recovery after surgery (ERAS) versus conventional postoperative care in colorectal surgery. *J Gastrointest Surg.* 2010;14:88-95
76. Melnyk M, Casey RG, Black P, Koupparis AJ. Enhanced recovery after surgery (ERAS) protocols: Time to change practice? *Can Urol Assoc J.* 2011;5:342-8.
77. Zelić M, Vranešić Bender D, Ljubas Kelečić D, Župan Ž, Cicvarić T, Maldini B i sur. Hrvatske smjernice za perioperativnu enteralnu prehranu kirurških bolesnika. *Liječnički vjesnik* 2014;136.
78. Lewis SJ, Andersen HK, Thomas S. Early enteral nutrition within 24 h of intestinal surgery versus later commencement of feeding: a systematic review and meta-analysis. *J Gastrointest Surg.* 2009;13:569-75.
79. Muscaritoli M. The Impact of Nutrients on Mental Health and Well-Being: Insights From the Literature. *Front Nutr.* 2021;8:8:656290.
80. Huckleberry Y. Nutritional support and the surgical patient. *Am J Health Syst Pharm.* 2004;61:671-82.
81. Reid CL. Nutritional requirements of surgical and critically-ill patients: do we really know what they need? *Proc Nutr Soc.* 2004;63:467-72.
82. Ræder H, Kværner AS, Henriksen C, Florholmen G, Henriksen HB, Bøhn SK, i sur. Validity of bioelectrical impedance analysis in estimation of fat-free mass in colorectal cancer patients. *Clin Nutr.* 2018;37.
83. Dzierżek P i sur. Assessment of changes in body composition measured with bioelectrical impedance in patients operated for pancreatic, gastric and colorectal cancer. *Pol Przegl Chir.* 2020;92:8-11.
84. Carrero JJ, Johansen KL, Lindholm B, Stenvinkel P, Cuppari L, Avesani CM. Screening for muscle wasting and dysfunction in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2016;90:53-66.
85. Vasold KL, Parks AC, Phelan DML, Pontifex MB, Pivarnik JM. Reliability and Validity of Commercially Available Low-Cost Bioelectrical Impedance Analysis. *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* 2019; 29:406-10.

86. Borga M, West J, Bell JD, Harvey NC, Romu T, Heymsfield SB i sur. Advanced body composition assessment: from body mass index to body composition profiling. *J Investig Med.* 2018;66:1-9
87. Deutz NE, Bauer JM, Barazzoni R, Biolo G, Boirie Y, Bosy-Westphal A i sur. Protein intake and exercise for optimal muscle function with aging: recommendations from the ESPEN Expert Group. *Clin Nutr.* 2014;33:929-36.
88. MSD Manual Profesional Version. [Internet]. Rahway: Merck & Co; 2024 [pristupljeno 2024 kolovoz 29] Holliday-Segar Formula for Maintenance Fluid Requirements by Weight. Dostupno na:   
<https://www.msmanuals.com/professional/multimedia/table/holliday-segar-formula-for-maintenance-fluid-requirements-by-weight>
89. Bärebring L, Kværner AS, Skotnes M, Henriksen HB, Skjetne AJ, Henriksen C i sur. Use of bioelectrical impedance analysis to monitor changes in fat-free mass during recovery from colorectal cancer- a validation study. *Clin Nutr ESPEN.* 2020;40:201-7.
90. Gustafsson UO, Hausel J, Thorell A, Ljungqvist O, Soop M, Nygren J; Enhanced Recovery After Surgery Study Group. Adherence to the enhanced recovery after surgery protocol and outcomes after colorectal cancer surgery. *Arch Surg.* 2011;146.
91. Boesen AK, Maeda Y, Rørbaek Madsen M. Perioperative fluid infusion and its influence on anastomotic leakage after rectal cancer surgery: implications for prevention strategies. *Colorectal Dis.* 2013;15:522-7.
92. Gustafsson UO, Scott MJ, Hubner M, Nygren J, Demartines N, Francis N i sur. Guidelines for Perioperative Care in Elective Colorectal Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS<sup>®</sup>) Society Recommendations: 2018. *World J Surg.* 2019;43.
93. Yeung SE, Hilkewich L, Gillis C, Heine JA, Fenton TR. Protein intakes are associated with reduced length of stay: a comparison between Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) and conventional care after elective colorectal surgery. *Am J Clin Nutr.* 2017;106:44-51
94. Gillis C, Nguyen TH, Liberman AS, Carli F. Nutrition adequacy in enhanced recovery after surgery: a single academic center experience. *Nutr Clin Pract.* 2015;30:414-9.

95. Constansia RDN, Hentzen JEKR, Hogenbirk RNM, van der Plas WY, Campmans-Kuijpers MJE, Buis CI i sur. Actual postoperative protein and calorie intake in patients undergoing major open abdominal cancer surgery: A prospective, observational cohort study. *Nutr Clin Pract.* 2022;37:183-91.
96. Ge X, Dai X, Ding C, Tian H, Yang J, Gong J, Zhu W i sur. Early Postoperative Decrease of Serum Albumin Predicts Surgical Outcome in Patients Undergoing Colorectal Resection. *Dis Colon Rectum.* 2017;60:326-34.
97. Wierdak M, Pisarska M, Kuśnierz-Cabala B, Witowski J, Dworak J, Major P i sur. Changes in plasma albumin levels in early detection of infectious complications after laparoscopic colorectal cancer surgery with ERAS protocol. *Surg Endosc.* 2018;32:3225-33.

## 8. ŽIVOTOPIS

### Osobni podatci

Ime i prezime	Zvonimir Supićić
Adresa	Ivićeva 14, 21211 Vranjic
E-mail	zvonesupicic@gmail.com
Datum i rođenja	28.11.1998.
Mjesto rođenja	Split, Hrvatska

### Obrazovanje

2013. – 2017.	Zdravstvena škola Split, Farmaceutski tehničar
2017. – 2020.	Sveučilišni odjel zdravstvenih studija, Preddiplomski studij Sestrinstva, Split
2021.-2024.	Sveučilišni odjel zdravstvenih studija, Diplomski studij Sestrinstva, Split

### Vještine i postignuća

	Aktivno služenje Engleskim jezikom
2018. – 2020.	Studentski zbor Sveučilišnog odjela zdravstvenih studija Sveučilišta u Splitu, zamjenik predstavnika sestrinstva
2019./2020.	Pohvalnica za najbolji prosjek ocjena na preddiplomskim studijima Sveučilišnog odjela zdravstvenih studija
2020./2021.	Rektorova nagrada za izvrsnost
2022./2023.	Nagrada za najbolji prosjek ocjena ostvaren u I. ili II. godini studiranja na svakom preddiplomskom ili diplomskom studiju

### Radno iskustvo

2020. – ...	Klinički bolnički centar Split; Klinika za kirurgiju (viša medicinska sestra/tehničar)
-------------	---

# PRILOZI

## Prilog 1. Rješenje Etičkog povjerenstva Kliničkog bolničkog centra Split



KLINIČKI BOLNIČKI CENTAR SPLIT  
ETIČKO POVJERENSTVO

Klasa: 500-03/23-01/137  
Ur.broj: 2181-147/01/06/LJ.Z.-23-02

Split, 09.06.2023.

### IZVOD IZ ZAPISNIKA SJEDNICE ETIČKOG POVJERENSTVA KBC SPLIT 10/2023

#### 1.

Ivan Maleš, dr. med. iz Klinike za kirurgiju KBC-a Split je uputio Etičkom povjerenstvu zamolbu za odobrenje provedbe istraživanja:

**" Povezanost mediteranske prehrane, nutritivnog statusa, tjelesne aktivnosti i unosa vlakana u bolesnika s kolorektalnim karcinomom "**

Istraživanje za potrebe objave članka će se provesti u Klinici za kirurgiju KBC-a Split u razdoblju od 15 mjeseci (od lipnja 2023. godine do rujna 2024. godine). Suradnici u istraživanju su izv.prof.dr.sc. Joško Božić, dr. med., doc.dr.sc. Ognjen Barčot, dr. med., prof.prim.dr.sc. Zdravko Perko, dr. med., Dora Bučan Nenadić, mag. nutr., Marija Selak, mag. nutr., Ela Kolak, mag. nutr. i Marko Kumrić, dr. med.

Nakon razmatranja zamolbe, donesen je sljedeći

#### Zaključak

Iz priložene dokumentacije razvidno je da je Plan istraživanja usklađen s odredbama o zaštiti prava i osobnih podataka ispitanika iz Zakona o zaštiti prava pacijenata (NN169/04, 37/08) i Zakona o provedbi Opće uredbe o zaštiti podataka (NN 42/18), te odredbama Kodeksa liječničke etike i deontologije (NN55/08, 139/15) i pravilima Helsinške deklaracije WMA 1964-2013 na koje upućuje Kodeks.

Etičko povjerenstvo je suglasno i odobrava provođenje istraživanja.

PREDSJEDNIK ETIČKOG POVJERENSTVA  
KLINIČKOG BOLNIČKOG CENTRA SPLIT  
IZV. PROF. DR. SC. ENZO BIZNAOR  
KLINIČKI BOLNIČKI CENTAR SPLIT  
Etičko povjerenstvo



## Prilog 2. Rješenje Etičkog povjerenstva Kliničkog bolničkog centra Split



KLINIČKI BOLNIČKI CENTAR SPLIT  
ETIČKO POVJERENSTVO

Klasa: 500-03/23-01/33  
Ur.broj: 2181-147/01/06/LJ.Z.-23-02

Split, 28.02.2023.

### IZVOD IZ ZAPISNIKA SJEDNICE ETIČKOG POVJERENSTVA KBC SPLIT 3/2023

#### 14.

Ivan Maleš, dr.med. iz Klinike za kirurgiju KBC-a Split je uputio Etičkom povjerenstvu zamolbu za odobrenje provedbe istraživanja:

*" Analiza serumskih razina biomarkera GDF-15 i klusterina u bolesnika s karcinomom debelog crijeva: prospektivno istraživanje "*

Istraživanje za potrebe objave članka će se provesti u Klinici za kirurgiju i Zavodu za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju KBC-a Split u trajanju od 18 mjeseci. Suradnici u istraživanju su izv.prof.dr.sc. Joško Božić, dr.med., doc.dr.sc. Ognjen Barčot, dr.med., prof.prim.dr.sc. Zdravko Perko, dr.med., Marija Čavar Borić, dr.med. i Marko Kumrić, dr.med.

Nakon razmatranja zamolbe, donesen je sljedeći

#### Zaključak

Iz priložene dokumentacije razvidno je da je Plan istraživanja usklađen s odredbama o zaštiti prava i osobnih podataka ispitanika iz Zakona o zaštiti prava pacijenata (NN169/04, 37/08) i Zakona o provedbi Opće uredbe o zaštiti podataka (NN 42/18), te odredbama Kodeksa liječničke etike i deontologije (NN55/08, 139/15) i pravilima Helsinške deklaracije WMA 1964-2013 na koje upućuje Kodeks.

Etičko povjerenstvo je suglasno i odobrava provođenje istraživanja.

PREDSJEDNIK ETIČKOG POVJERENSTVA  
KLINIČKOG BOLNIČKOG CENTRA SPLIT  
IZV.PROF. DR. SC. LUBOŽNAR