

**HRVATSKA AKADEMIJA ZNANOSTI I UMJETNOSTI**  
**Zavod za biomedicinske znanosti u Rijeci**  
**AKADEMIJA MEDICINSKIH ZNANOSTI – Podružnica Rijeka**  
**MEDICINSKI FAKULTET SVEUČILIŠTA U RIJECI**  
**KLINIČKI BOLNIČKI CENTAR RIJEKA**  
**HRVATSKO DRUŠTVO ZA DIGESTIVNU KIRURGIJU**  
**HRVATSKI LIJEČNIČKI ZBOR – Podružnica Rijeka**

**18. simpozij**

**NOVA DOSTIGNUĆA I IZAZOVI  
U DIJAGNOSTICI I TERAPIJI  
KOLOREKTALNOG KARCINOMA**



**3. svibnja 2017.**  
**u 9,00 sati**

**Sveučilišni kampus, Sveučilišni Odjeli, Dvorana O-030, Radmile Matejčić 2, Rijeka**

## ***Organizatori***

HRVATSKA AKADEMIJA ZNANOSTI I UMJETNOSTI  
Zavod za biomedicinske znanosti u Rijeci  
AKADEMIJA MEDICINSKIH ZNANOSTI – Podružnica Rijeka  
KLINIČKI BOLNIČKI CENTAR RIJEKA  
HRVATSKO DRUŠTVO ZA DIGESTIVNU KIRURGIJU  
HRVATSKI LIJEČNIČKI ZBOR – podružnica Rijeka

## ***Znanstveni odbor***

**Daniel Rukavina, predsjednik**

Davor Štimac, Marko Zelić, Miljenko Uravić

## ***Organizacijski odbor***

**Marko Zelić, predsjednik**

Veronika Lekić, Giordano Bačić, Davor Mendrila,  
Ivica Čepić, Dorijan Kršul, Gordan Gulan

***Registracija: 8,00 – 9,00 h***

**Ulaz je slobodan**, a sudionici koji žele potvrđnicu HLK o sudjelovanju trebaju se registrirati. Sudjelovanje na simpoziju vrednovat će se prema Pravilniku Hrvatske liječničke komore.

Osvježenje tijekom stanke i ručak bez naknade.

**Parkiranje je besplatno** i osigurano u garaži Studentskog centra Rijeka, Radmile Matejčić 5.

## **Informacije**

Željana Mikovčić, Zavod za biomedicinske znanosti u Rijeci  
Radmile Matejčić 2, Rijeka  
tel. 051 584 826, e-pošta: rimed@hazu.hr

**P R O G R A M**  
**OTVORENJE**  
**(9,00 – 9,30)**

***Uvodno slovo***

**Akademik Daniel Rukavina**, voditelj Zavoda za biomedicinske znanosti, Rijeka

***Riječ organizatora***

**Doc dr. sc. Marko Zelić**, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci i KBC Rijeka, Rijeka

***Pozdravi uzvanika***

**Prof. dr. sc. Davor Štimac**, ravnatelj Kliničkog bolničkog centra u Rijeci, Rijeka

**Prof. dr. sc. Tomislav Rukavina**, dekan Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Rijeci, Rijeka

**9,30 – 11,00 h**

**I. EPIDEMIOLOŠKI I GENETIČKI ASPEKTI**

**Predsjedaju: Vesna Eraković Haber i Mirjana Kalauz**

**Prof. dr. sc. Nataša Antoljak**, Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Zagreb  
**Kolorektalni karcinom: javnozdravstveni problem**

**Doc. dr. sc. Mirjana Kalauz**, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb  
**Nacionalni program otkrivanja kolorektalnog karcinoma u Hrvatskoj**

**Prof. dr. sc. Vesna Eraković Haber**, Fidelta d.o.o., Zagreb i Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Rijeka  
**Translacijska istraživanja kolorektalnog karcinoma**

**Stanka za kavu : 11,00 – 11,15 h**

**11,15 – 12,45 h**

## **II. DIJAGNOSTIČKI POSTUPCI**

**Predsjedaju: Damir Miletić i Alan Šustić**

**Prof. dr. sc. Davor Štimac**, Klinički bolnički centar Rijeka, Rijeka  
**Gastroenterološka dijagnostika kolorektalnog karcinoma**

**Prof. dr. sc. Damir Miletić**, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci i KBC Rijeka, Rijeka

**Suvremene radiološke tehnike u dijagnostici kolorektalnog karcinoma**

**Prof. dr. sc. Željko Krznarić**, Klinički bolnički centar Rebro, Zagreb  
**Perioperativna nutritivna potpora bolesnika s kolorektalnim karcinomom**

**Stanka za ručak: 12,45 – 13,30 h**

**13,30 – 15,30 h**

## **III. KIRURŠKO LIJEČENJE KOLOREKTALNOG KARCINOMA**

**Predsjedaju: Miljenko Uravić i Davor Štimac**

**Prof. dr. sc. Miljenko Uravić**, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Rijeka  
**Minimalno invazivna kirurgija danas**

**Prof. dr. sc. Igor Stipančić**, Klinička bolnica Dubrava, Zagreb  
**Zašto laparoskopski operirati kolorektalni karcinom?**

**Doc. dr. sc. Marko Zelić**, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci i KBC Rijeka, Rijeka  
**Važnost edukacije u laparoskopskoj kolorektalnoj kirurgiji – Razvoj međunarodnog trening centra u Rijeci**

**Doc. dr. sc. Bojan Krebs**, Klinički bolnički centar Maribor, Maribor, Slovenija  
**Nove tehnologije i razvoj kolorektalne kirurgije u budućnosti**

**Stanka za kavu : 15,30 – 15,45 h**

**15,45 – 17,15 h**

#### **IV. TERAPIJSKI PRISTUPI**

**Predsjedaju: Igor Stipančić i Borislav Belev**

**Prof. dr. sc. Alan Šustić**, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci i KBC Rijeka, Rijeka  
**Utjecaj rane enteralne prehrane i prokinetičkih lijekova na motilitet gornjeg dijela probavne cijevi i žučnog mjehura**

**Doc. dr. sc. Ingrid Belac Lovasić**, Klinički bolnički centar Rijeka, Rijeka  
**Uloga radioterapije u liječenju kolorektalnog karcinoma**

**Prof. dr. sc. Borislav Belev**, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb  
**Kemoterapija kolorektalnog karcinoma / Neoadjuvantna i adjuvantna terapija kolorektalnog karcinoma**

**17,15 – 17,30 h**

#### **V. RASPRAVA: ZNAČAJ MULTIDISCIPLINARNOG TIMA U LIJEČENJU KOLOREKTALNOG KARCINOMA**

**Predsjedaju: Marko Zelić**

## **Kolorektalni karcinom: javnozdravstveni problem**

**Prof. dr. sc. Nataša Antoljak**

Hrvatski zavod za javno zdravstvo i Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu,  
Zagreb

U Hrvatskoj i svijetu, posljednjih desetljeća se bilježi porast pojavnosti i smrtnosti od raka debelog i završnog crijeva. Jednim dijelom zbog bolje dijagnostike i registracije oboljelih, ali i drugih mogućih uzroka (npr. postoji dovoljno znanstvenih dokaza da su s većom učestalošću povezani pušenje duhana i prehrana s previše crvenog i dimljenog mesa). Rak debelog crijeva je u Hrvatskoj na drugome mjestu po pojavnosti za 2014. godinu, s 3127 novodijagnosticiranih osoba (72/100.000), te drugome mjestu po smrtnosti u 2015. godini s 2056 umrlih (48/100.000). Najvećim dijelom razlog je kasni dolazak liječniku i nedovoljno znanje o stvarnoj mogućnosti ranog otkrivanja i prevencije. Bolesnici ne obraćaju pažnju na vidljivu krv u stolici, jer najčešće misle da su u pitanju hemoroidi, tako da se u više od 50 posto bolesnika otkriva u fazi postojanja regionalnih ili udaljenih metastaza. To je osobito loše u slučaju raka anusa i rektuma na koje je moguće posumnjati već temeljem razgovora s bolesnikom i digitorektalnog pregleda. Prema dobno i spolno standardiziranim stopama smrtnosti, Hrvatska je pri samom vrhu ne samo starih članica EU već i većeg broja tranzicijskih država. Podaci o smrtnosti dakako ovise i postojanju registra za rak pojedine države te unosu podataka o primarnom uzroku smrti, što nije u svim tranzicijskim državama jednako kvalitetno. No, unatoč tome u Hrvatskoj je trend i pojavnosti i smrtnosti bio dugo uzlazan, tek posljednjih godina stabilan dok je u npr. Češkoj trend izrazito silazan zahvaljujući dobroj potpori programa probira ali time i unaprijeđenja sustava skrbi. Po 5-godišnjem preživljavanju od raka debelog crijeva Hrvatska je među zemljama EU na petom mjestu odozdo, a po preživljavanju od raka završnog crijeva na sedmom. Svi ovi podaci upućuju na urgentnu potrebu za poboljšanjem kako primarne prevencije (prvenstveno borbe protiv izloženosti duhanskom dimu i pretjeranom konzumiranju crvenog, dimljenog i prerađenog mesa), sekundarne/primarne prevencije raka provedbom kvalitetnog programa probira s osobitim nastojanjem za otkrivanjem i odstranjivanjem polipa te postavljanjem i slijeđenjem standarda u liječenju ovog sijela raka.

## **Nacionalni program ranog otkrivanja kolorektalnog carcinoma**

**Doc. dr. sc. Mirjana Kalauz**

KBC Zagreb, Zagreb

Nacionalni program ranog otkrivanja raka debelog crijeva Vlada Republike Hrvatske (u nastavku program) prihvatila je 2007.g. i usmjeren je ranom otkrivanju prezloćudnih tvorbi i raka debelog crijeva u što ranijoj fazi bolesti kada su uspjeh liječenja i prognoza za bolesnika bolji. Nositelj programa je

Ministarstvo zdravstva Republike Hrvatske, a provoditelji su Hrvatski zavod za javno zdravstvo, županijski zavodi odnosno Nastavni zavod za javno zdravstvo dr Andrija Štampar, gastroenterolozi-kolonoskopičari, patolozi, timovi liječnika obiteljske medicine te patronažne sestre. Donošenje programa u skladu je s Rezolucijom za prevenciju i kontrolu zloćudnih bolesti (WHA, 58.22 „Cancer prevention and control“) koja je prihvaćena na 58. Svjetskom zdravstvenom skupu (assembly) u Ženevi 2005.god., te preporukama Europske komisije od 02.12.2003 (2003/878/EC) [1]. Ciljnu populaciju, koja je obuhvaćena Programom, čine muškarci i žene između 50 i 74 godine s prosječnim rizikom za razvoj kolorektalnog karcinoma. Važno je naglasiti da sve osobe, unutar ove dobne skupine populacije, imaju jednako pravo sudjelovanja u programu neovisno o posjedovanju važećeg zdravstvenog osiguranja. U Republici Hrvatskoj živi oko 1,5 mil. ljudi ove dobi. Primarni test za probir ciljne populacije je guajakov test na okultnu krv u stolici. Sve osobe s pozitivnim nalazom, upućuju se na kolonoskopiju koja u okviru ovako zamišljenog probira predstavlja zlatni standard otkrivanja uzroka krvarenja te patoloških promjena. Probir primarnim testom provodi se u dvogodišnjim intervalima, a dalje praćenje prema EU smjernicama. Do sada su provedena dva ciklusa probira, a treći ciklus je u tijeku. Prvi ciklus se ne može smatrati pravim ciklusom zbog prekida te je trajao od početka 2008 do početka 2013. godine te je obuhvatio 1,4 mil osoba. Na test na okultno krvarenje u stolici odazvalo se 21% osoba. Drugi ciklus trajao je od 2013-2016 godine, pozivi su upućeni 1,3 mil. osoba, a odaziv populacije je bio 26%, no testiranih je bilo manje. U oba ciklusa odaziv osoba s pozitivnim primarnim testom probira na kolonoskopiju je bio visok (80-90%). U prvom ciklusu učinjeno je 10439 kolonoskopija, polipi su nađeni u 4117 osoba (39%) te je nađeno je 564 karcinoma (5,4%). U drugom ciklusu učinjeno je 6645 kolonoskopija, nađeni su polipi u 2160 bolesnika (32,5%) te karcinom u 328 bolesnika (4,9 %), no ovi podaci nisu pouzdani zbog prijelaza na novu aplikaciju tijekom ciklusa. Tijekom trajanja provedbe nacionalnog programa ranog otkrivanja raka debelog crijeva obuhvaćena je predviđena ciljna populacija te je otkriven značajan broj polipa i karcinoma. Na taj način program doprinosi smanjenju incidencije i prevalencije kolorektalnog karcinoma te poboljšanju zdravlja populacije. Tijekom provedbe programa kontinuirano se provode brojne aktivnosti za njegovo unaprijeđenje, a kako bi rezultati programa bili još bolji upravo je završio twining projekt unaprijeđenja ovog programa financiran od EU. Prema našim znanjima te preporukama suradnika iz Slovenije i Litve, u narednom periodu potrebne su što brže promjene vezane za zakonodavnu okvir, financiranje svih potrebnih komponenti ovakvog programa, upravljanje programom koje bi trebalo biti s ovlastima i odgovornostima predano jednoj instituciji, uključivši posjedovanje i upravljanje pozivnom bazom podataka, upravljanje, održavanje i unaprijeđenje informatičke web-aplikacije, tj. registra skrininga koja objedinjuje podatke vezane za provedbu program te ne manje važno praćenje kvalitete svih razina programa (javno zdravstvo, endoskopija, patologija, timovi liječnika obiteljske medicine te patronažne sestre).

Reference:

[1] N Segnan, J Patnick, L von Karsa. European Guidelines for Quality Assurance in Colorectal Cancer Screening and Diagnosis. First Edition, European Commission. Luxembourg, Office for Official Publications of the European Communities, 2010.

## **Translacijska istraživanja kolorektalnog karcinoma**

**Prof. dr. sc. Vesna Eraković Haber**

Fidelta d.o.o., Zagreb; Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci i Odjel za  
Biotehnologiju, Sveučilišta u Rijeci, Rijeka

Svega 5-6% potencijalnih onkoloških lijekova koji uđu u klinički razvoj stiže do tržišta i bolesnika [1,2]. Taj podatak odlično ilustrira neadekvatnost dosadašnjih pretkliničkih testova na staničnim linijama i uobičajenih životinjskih modela u predviđanju učinka kod ljudi. Stanične linije koje se koriste za *in vitro* i *in vivo* istraživanja adaptirane su na rast izvan prirodnog tumorskog mikro okoliša te su tako izgubile važne karakteristike tumora iz kojeg su izolirane. Razlika između tumora i izoliranih primarnih tumorskih stanica koje se umnožavaju *in vitro* u 2D kulturama postaje sve veća svakom sljedećom pasažom, pa stoga postaje i sve manje prediktivna za učinak kod bolesnika. Cilj translacijskih istraživanja je objediniti najsuvremenije spoznaje vezane uz bolest, bilo da su one rezultat kliničkih ili bazičnih istraživanja, te ih usmjeriti ka kreiranju učinkovitije terapije. Svjedoci smo istinske revolucije u biomedicinskim istraživanjima koju što prije treba prevesti u pravcu učinkovitijeg liječenja bolesti, kao i bolje i ranije dijagnostike. Kako zbog nedostatka adekvatnog liječenja, tako i zbog dostupnosti ljudskog tkiva, onkološka istraživanja prednjače u pokušajima uspostavljanja relevantnih pretkliničkih testnih sustava koji imaju za cilj veće predviđanje učinka u ljudima. Sukladno tome, načinjene su, između ostalog, i genomske analize tumora debelog crijeva, identificirani signalni putevi važni za razvoj bolesti, te uspostavljene 3 D kulture primarnih stanica tumora, generirani organoidi koji se uzgajaju *in vitro*, kao i rezovi integralnog tumorskog tkiva donora. Značajan korak naprijed u *in vivo* pretkliničkim modelima načinjen je usađivanjem kirurški odstranjenih i usitnjenih dijelova tkiva bolesnika u imunosuprimirane miševe. Tako nastaju ksenografta tumorskog tkiva pacijenata (patient derived tumour xenografts; PDX) koji i kroz više generacija rasta u miševima zadržavaju karakteristike tkiva donora te predstavljaju bolji testni model predviđanja aktivnosti u ljudi.

[1] Hay et al. Nature Biotechnology 32 (2014): 40-51.

[2] Hay et al. BIO Industry Analysis (2016): 1-26.



## Gastroenterološka dijagnostika kolorektalnog karcinoma

Prof. dr. sc. Davor Štimac

Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci i KBC Rijeka, Rijeka

Kolorektalni karcinom (CRC) predstavlja značajan javno zdravstveni problem u razvijenim zemljama te je ovo treći najčešći maligni tumor u svijetu, odnosno drugi vodeći uzrok smrti povezan s tumorom. U mnogim zemljama Zapadne Europe je zaustavljena incidencija rasta ili se čak bilježi smanjenje incidencije CRC-a. Većina kolorektalnog raka proizlazi iz adenomatoznih polipa. Pojava raka debelog crijeva je jako povezana s dobi. Poznato je da incidencija počinje rasti nakon četrdesetih godina života sa značajnim porastom između 50-55. godine života, a svakom daljnjom dekadom života rizik se udvostručuje. Dvije su strategije za poboljšanje ranog dijagnosticiranja, s jedne strane to su *screening* programi ranog otkrivanja CRC-a, a s druge strategija rane dijagnoze u simptomatskih bolesnika. Kao metode ranog otkrivanja karcinoma debelog crijeva primjenjuju se različite metode. Najčešće korišteni dijagnostički testovi kojima je moguće otkriti bolest u premalignoj fazi su testovi okultnog fekalnog krvarenja, proktosigmoidoskopski i kolonoskopski pregled. Međutim, endoskopija i dalje predstavlja glavni dijagnostički postupak za postavljanje dijagnoze CRC-a, bilo da se radi sigmoidoskopija ili totalna kolonoskopija. Prednosti endoskopije su brojne, omogućava nam primjerice odeđivanje točne lokacije lezije i uzimanje bioptičkih uzoraka; detekciju drugih sinkronih prekanceroznih lezija te polipektomiju. S ciljem bolje detekcije mukoznih lezija razvijaju se nove tehnologije endoskopije. Poboljšanja u rezoluciji slike, softverima za obradu i optičkim filterima rezultirali su dostupnošću *high-definition* endoskopije, kao i optičkih kontrastnih tehnika kao što su NBI (eng. *Narrow Band Imaging*), FICE (eng. *flexible spectral imaging color enhancement*) i *i-scan*, čime je zajedno s autofluorescentnom endoskopijom i konfokalnom laserskom endomikroskopijom nadopunjena je i pojačana endoskopija bijelim svjetlom. Osim navedenih tehnika postoje i druge, kao virtualna kolonoskopija koja se temelji na projekcijama trodimenzionalnih CT prikaza ili kapsula kolonoskopija, koje su uz endoskopiju zamijenile klasične radiološke tehnike iako se irigografski pregled još uvijek koristi kod strogo selekcioniranih bolesnika kod kojih je crijevo neprohodno za kolonoskop ili kapsulu, a nemamo pristup virtualnoj kolonoskopiji. U dijagnosticiranju lokalne proširenosti bolesti služimo se endoskopskim ultrazvukom, dok nam ultrazvuk abdomena može pomoći u otkrivanju udaljenih metastaza, posebice u jetri i intraabdominalnim limfnim čvorovima. Također, u svrhu potvrde dijagnoze pomaže nam i UTZ-om vođena biopsija. Obrada proširenosti bolesti nadopunjuje se kod određenih bolesnika CT ili MR pregledom.

## **Suvremene radiološke tehnike u dijagnostici kolorektalnog karcinoma**

**Prof. dr. sc. Damir Miletić**

Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci i KBC Rijeka, Rijeka

Suvremena radiološka dijagnostika raka debelog crijeva uključuje kompjutoriziranu tomografiju (CT) i magnetsku rezonanciju (MR), dok se irigografija samo iznimno primjenjuje. Uloga ultrazvuka je vrlo ograničena. Značajna je razlika u radiološkom pristupu dijagnostici karcinoma kolona i rektuma. Suvremeni CT skeneri sa više redova detektora (MSCT) omogućuju istodobno dobivanje velikog broja submilimetarskih poprečnih presjeka kroz tijelo u istoj rotaciji rentgenske cijevi, a skeniranje svih regija moguće je unutar jednog udaha, čime se eliminiraju artefakti nastali zbog respiracije. Tako dobiveni tanki presjeci omogućuju rekonstrukciju CT slike (presjeka) izvrsne rezolucije u bilo kojoj ravnini u odnosu na tijelo. Niskodoznim CT-om, uz prethodnu pripremu crijeva, moguće je detektirati kolorektalni tumor, ali se ova metoda zasad ne preporučuje u rutinskom probiru. U procjeni proširenosti raka debelog crijeva standardni CT je namijenjen procjeni udaljenih metastaza. CT kolonografiju s insuflacijom zraka primjenjujemo kod tumora neprolaznog za kolonoskop, smještenog distalno od lijenalne fleksure kolona zbog detekcije mogućeg sinkronog tumora, što bitno utječe na strategiju kirurškog liječenja. Iako je kolonoskopija zlatni standard u dijagnostici raka debelog crijeva, CT omogućuje prikaz stijenke, prodora u mezenterij te invazije susjednih organa i tkiva uz prikaz uvećanja regionalnih limfnih čvorova. Tumor kolona se može otkriti slučajno kod CT pregleda abdomena i zdjelice zbog druge indikacije. U starijih bolesnika rak debelog crijeva je nerijetko uznapredovao te se manifestira kliničkom slikom opstrukcije ili perforacije i prikaže na hitnom CT pregledu abdomena. Magnetska rezonancija (MR) je metoda izbora u procjeni lokalne proširenosti karcinoma rektuma. T2 mjerena slika visoke rezolucije (HRT2WI) je ključna u procjeni prodora tumora u mezorektalno masno tkivo i odnosa prema mezorektalnoj fasciji te analnom sfinkteru. Tumor koji je najmanje 1 mm udaljen od mezorektalne fascije moguće je odstraniti totalnom mezorektalnom ekscizijom, dok se karcinom koji zahvaća mezorektalnu fasciju neoadjuvantnom kemoiradijacijom često može prevesti u resektabilno stanje, a ishod liječenja se ponovno procjenjuje MR pretragom zdjelice. T2 mjerena slika omogućuje procjenu mucinozne komponente adenokarcinoma rektuma koja izravno utječe na prognozu bolesti, a može biti presudan znak u odluci o daljnjem liječenju s obzirom da mucinozna podvrsta adenokarcinoma slabo reagira na kemoterapiju i radioterapiju. Novije MR sekvence poput DWI omogućuju procjenu celularnosti tumora prije i nakon provedene terapije. Ovom metodom je moguće razlikovati vijabilno tumorsko tkivo od dezmostične reakcije ili rezidualnog netumorskog vezivnog tkiva nakon kemoiradijacije. Odnos tumora prema analnom sfinkteru i mišićima levatorima anusa, koji je presudan za odabir operacijskog zahvata, procjenjuje se na koronalnim presjecima. MR je

vrijedna metoda u procjeni infiltracije regionalnih limfnih čvorova. Zaključno, CT abdomena i CT kolonografija su vrijedne dijagnostičke tehnike u procjeni proširenosti karcinoma kolona i detekciji sinkronih lezija kolona te praćenju bolesnika nakon provedenog liječenja, dok je MR prvenstveno namijenjena procjeni lokalne proširenosti karcinoma rektuma.

## **Perioperativna nutritivna potpora bolesnika s kolorektalnim karcinomom**

**Prof.dr.sc. Željko Krznarić**

Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu i KBC Zagreb, Zagreb

Maligne bolesti jedan su od vodećih uzroka morbiditeta i mortaliteta diljem svijeta te se predviđa značajan porast njihove incidencije kroz narednih nekoliko desetljeća. Unatoč neprestanom unapređenju terapijskih mogućnosti liječenja, kolorektalni karcinom i dalje je čest i značajan uzrok morbiditeta i mortaliteta. Kirurško liječenje, zračenje ili farmakološka terapija mogu izliječiti ili značajno produljiti životni vijek, no ipak, mogućnost primjene određene terapije i uspješan terapijski ishod narušeni su čestim razvojem malnutricije, tumorske kaheksije i drugih metaboličkih poremećaja. Hrvatske smjernice za perioperativnu enteralnu prehranu kirurških bolesnika i smjernice Europskog društva za kliničku prehranu i metabolizam (ESPEN) za prehranu pacijenata koji boluju od maligne bolesti razvijene su kako bi obuhvatile činjenice zasnovane na dokazima i mišljenja stručnjaka te razvile preporuke koje bi koristile multidisciplinarnim timovima u identifikaciji, prevenciji i liječenju reverzibilnih faktora malnutricije u odraslih pacijenata s malignom bolesti. Malnutricija, gubitak mišićne mase i tumorska kaheksija česti su u pacijenata s kolorektalnim karcinomom i imaju negativan učinak na klinički ishod, a mogu biti potaknuti nedovoljnim unosom hrane, smanjenom fizičkom i povećanom kataboličkom aktivnošću. Kratkotrajno perioperativno gladovanje i kirurški zahvat značajni su čimbenici stresa koji potiču oslobađanje proupalnih citokina, sintezu proteina akutne faze te stresnih hormona koji uzrokuju brojne, u ovom slučaju negativne, metaboličke promjene. U svih bolesnika s kolorektalnim karcinomom procjena nutritivnog statusa trebala bi postati standard te se redovito ponavljati, od postavljanja dijagnoze, tijekom boravka u bolnici, pred otpust i na redovitim kontrolama. Radna skupina koja je kreirala Hrvatske smjernice za perioperativnu enteralnu prehranu kirurških bolesnika preporuča Nutritional Risk Screening 2002 (NRS 2002) radi jednostavnosti, brzine izvođenja i lakoće interpretiranja rezultata. Nutritivna potpora dovodi do poboljšanja nutritivnog statusa koji značajno utječe na smanjenje perioperativnih komplikacija i ubrzanje oporavka bolesnika te se na taj način poboljšava ishod kirurškog liječenja. Odgovarajućom perioperativnom nutritivnom potporom smanjuje se morbiditet i duljina trajanja hospitalizacije, smanjuju se troškovi liječenja te se poboljšava kvaliteta života bolesnika. Preoperativno gladovanje pacijenata koji su podvrgnuti operaciji debelog crijeva u većini slučajeva je nepotrebno i može

biti štetno te se stoga ne preporučuje provoditi rutinski. Umjesto gladovanja dan prije operacije preporučuje se primjena otopina bogatih ugljikohidratima i hidroliziranim proteinima koje ne povećavaju rizik od aspiracije. Svi bolesnici koji su pothranjeni ili imaju rizik od nastanka pothranjenosti imaju korist od preoperativne enteralne nutritivne potpore. Prekid enteralne prehrane nakon operacije bez jasnog kliničkog razloga je nepotreban, a u nekih bolesnika i štetan. Ranu postoperativnu peroralnu prehranu poželjno je započeti unutar 6- 24 sata nakon operacije te ona predstavlja standard liječenja svih kirurških bolesnika. Prema Hrvatskim smjernicama za primjenu eikozapentaenske kiseline (EPA) i megestrol-acetata u sindromu tumorske kaheksije, preporučuje se uzimanje enteralnih pripravaka koji osiguravaju visok unos EPA-e. Također je od velike je važnosti rano prepoznati i na vrijeme liječiti gubitak apetita otklanjanjem uzroka nastanka. Mnoge su studije dokazale da stimulatori apetita kao megestrol-acetat imaju pozitivan učinak u liječenju tumorske anoreksije i kaheksije, te da doprinose povećanju tjelesne mase. Nutritivna potpora čini sastavni dio kirurškog liječenja, posebice bolesnika s malignom bolesti, bolesnika starije dobi te onih koji su preoperativno pothranjeni. Potrebno je standardiziranje postupaka prepoznavanja i liječenja pothranjenosti u sklopu perioperativne nutritivne potpore te širenje spoznaja o važnosti nutritivnog statusa i liječenja pothranjenosti u svakodnevnoj kirurškoj praksi.

### **Minimalno invazivna kirurgija danas**

**Prof. dr. sc. Miljenko Uravić**

Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Rijeka

Minimalno invazivna kirurgija omogućuje danas izvođenje operacijskih zahvata na svim organskim sustavima i na svim organima čovjeka. Ona uključuje niz mjera i postupaka u preoperacijskom, intra i postoperacijskom tijeku koji smanjuju traumu organizma, a na taj način i imunološki i svaki drugi odgovor, što sve skupa dovodi do bržeg i bezbolnijeg oporavka, normalizacije svih životnih funkcija i vraćanja u svakodnevni život. Kada govorimo o samoj kirurškoj tehnici, onda je bolje govoriti o minimalno invazivnom pristupu, gdje se na primjer kod abdominalnih operacija, kroz nekoliko minimalnih rezova uvode troakari, a kroz njih specijalni instrumenti i kamera te se na taj način izbjegava velika laparotomija, minimalno se traumatiziraju i pomiču crijeva te drugi abdominalni organi. Prednosti ovakvog načina operiranja nasuprot klasičnog ili otvorenog zahvata u ranom postoperacijskom periodu su značajne i dokazane u brojnim multicentričnim znanstvenim istraživanjima i usporedbama. Kako će se na ovom simpoziju govoriti o liječenju raka debelog crijeva, moramo konstatirati da su u početku postojale dvojbe oko laparoskopskog operiranja malignoma, pa u devedesetim godinama i moratorij na upotrebu ove tehnike kod karcinoma debelog crijeva. Velike multicentrične studije COLOR /2005/, COST / 2007/i MRC CLASSICC /2005/ dokazale su da nema razlike između

otvorenog klasičnog operiranja i minimalno invazivne kirurgije, odnosno da minimalno invazivna kirurgija ima i određenih prednosti. Prva laparoskopjska operacija odstranjenja žučne vrećice izvedena je 1987. godine, a prva operacija odstranjenja dijela debelog crijeva učinjena je 1990. godine. Ubrzo nakon prve laparoskopjske holecistektomije taj je način operiranja kroz nekoliko sljedećih godina općenito prihvaćen i od strane kirurga i pacijenata te je postao zlatnim standardom. Kod drugih laparoskopjskih operacija u abdomenu, a naročito malignoma, put prihvaćanja takvih operacija je bio znatno duži. U svijetu su laparoskopjske operacije u vrlo visokom postotku prihvaćene u privatnom sektoru od samih početaka dok su sveučilišne bolnice tu zaostajale i vrlo postepeno uvodile i prihvaćale minimalnu invazivnu kirurgiju. Posljednjih godina postoji trend povećanja udjela laparoskopjskih operacija nasuprot klasičnom operiranju u zapadnoj Europi i Americi dok je u istočnoj Europi taj postotak još uvijek malen. Smatram da bi i u hrvatskim bolnicama neke od laparoskopjskih operacija trebalo češće izvoditi, posebice operacije debelog crijeva i rektuma.

### **Zašto laparoskopjski operirati kolorektalni karcinom?**

**Prof. dr. sc. Igor Stipančić**

Klinička bolnica Dubrava, Zagreb

Radikalna kirurška resekcija je temelj liječenja kolorektalnog karcinoma. Nedvojbeno je da laparoskopjski način operiranja praćen brojnim prednostima u odnosu na „klasični“ otvoreni kirurški postupak. Manja postoperacijska bol, brža mobilizacija bolesnika, kraći boravak u bolnici, brži povratak svakodnevnim aktivnostima te u konačnici i bolji estetski učinak su dobro poznate prednosti laparoskopjskih operacija. Prve laparoskopjske resekcije kolona su načinjene prije više od 25 god. Brojni su radovi pokazali prednosti laparoskopjskih resekcija kolona i rektuma u neposrednom postoperacijskom tijeku. Manje krvarenje i gubitak krvi tijekom operacije, brža uspostava crijevne peristaltike, brži opravak i ranija mobilizacija bolesnika, kraći boravak u bolnici su prednosti koje prate laparoskopjske resekcije kolona i rektuma. Štoviše, navodi se i niži postoperacijski morbiditet i mortalitet nakon laparoskopjskih resekcija. U početku izvođenja laparoskopjskih resekcija kolona zbog karcinoma postojala je sumnja u onkološki ishod laparoskopjskih resekcija. Dvojba da li se laparoskopjskom tehnikom može odstraniti dovoljan broj limfnih čvorova te pojava metastaza na mjesta uvođenja laparoskopjskih troakara su utjecale na osporavanje i slabo prihvaćanje laparoskopjskih resekcija u kolorektalnom karcinomu. Randomizirane prospektivne studije su nedvojbeno pokazale da je onkološki ishod laparoskopjskih i otvorenih operacija isti i to ne samo za karcinom kolona već i karcinom rektuma, koji je još tehnički još zahtjevniji za operiranje laparoskopjskom tehnikom. U mnogim svjetskim centrima laparoskopjske resekcije u liječenju kolorektalnog karcinoma su standard te se tom tehnikom operira preko 80% bolesnika. Procjenjuje se da se u SAD oko

50% bolesnika s kolorektalnim karcinomom operira laparoskopskim načinom. Nažalost, za Republiku Hrvatsku nemamo pouzdanih podataka ali prema osobnim kontaktima (autora ovog sažetka) čini se da se manje od 15% bolesnika s kolorektalnim karcinomom operira laparoskopskim putem. Više je razloga zbog čega je ta brojka tako skromna. Čini se da razlog nije u karakteristikama tumorske bolesti (veličine tumora ili stadija uznapredovale maligne bolesti...) već znanju i prihvaćanju kirurga. Poznato je da je ovakav način operiranja izrazito tehnički zahtijevan i da te operacije traju dulje. Isto tako za njihovo izvođenje je potrebna duga „krivulja učenja“ kao i „skupa“ oprema. Međutim, nedostatak dovoljnog znanja naših liječnika o kratkoročnim i dugoročnim ishodima laparoskopskih resekcija je isto bitan čimbenik zašto laparoskopske operacije nisu više prihvaćene kao standard kirurškog liječenja kolorektalnog karcinoma kod nas. U izlaganju će biti predstavljen pregled kratkoročnih i dugoročnih rezultata usporedbe laparoskopskih i otvorenih resekcija zbog kolorektalnog karcinoma temeljen na znanstvenim spoznajama.

## **Važnost edukacije u laparoskopskoj kolorektalnoj kirurgiji – razvoj međunarodnog trening centra u Rijeci**

**Doc. dr. sc. Marko Zelić**

Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci i KBC Rijeka, Rijeka

Danas su minimalno invazivne operacije svakodnevnica u kirurškoj praksi. Laparoskopski pristup je uveden kako bi se smanjila postoperativna bol i ubrzao oporavak funkcije probavnog sustava koje su uz raniju mobilizaciju bolesnika prednosti što omogućuju bolesnicima raniji oporavak. Bolja preglednost, unaprijeđeni instrumenti te rad putem kamere koji omogućuje snimanje svih operacija samo su neke prednosti i za kirurga. Zbog poboljšanih ishoda u posljednja dva desetljeća, laparoskopska kirurgija je usvojena od strane različitih kirurških subspecijalizacija. Međutim, dvodimenzionalna slika, poteškoće u rukovanju instrumentima (potrebne su nove koordinacije vještina), nedostatak taktilne percepcije i ograničenog radnog prostora su čimbenici koji ovaj pristup čine zahtjevnijim od klasičnog pristupa. Sve ovo čini da gotovo četvrt stoljeća nakon uvođenja ovih operacija još uvijek mali broj abdominalnih kirurga izvodi kompleksnije operacije. Osnovno pitanje je na koji način provesti edukaciju kirurga bez ugrožavanja bolesnika tijekom učenja. Edukacije koje se izvode na životinjskim modelima, kao i noviji simulatori nude mogućnost dobivanja znanja ali ne mogu zamijeniti edukaciju u operacijskoj sali. Strukturirani trening koji se sastoji od podjele kompleksnih postupaka na segmente jednostavnijih zadataka, koji se izvode pod nadzorom mentora, jedno su od rješenja. Na taj način u svakom trenutku operacije bolesnik ima najbolju moguću skrb bez rizika za nastanak komplikacija koje mogu biti prisutne za vrijeme učenja. Svaki postupak u kolorektalnoj ali i abdominalnoj kirurgiji Zavoda za digestivnu kirurgiju podijeljen je na segmente u ovisnosti o kompleksnosti pojedinih dijelova

postupka a ujedno je i prilagođen stupnju educiranosti svakog liječnika. Pri tome se vrši edukacija sljedeće generacije kirurga uz obveznu kontrolu mentora koji je garancija pozitivnog ishoda liječenja. Od 2006. godine na Zavodu za digestivnu kirurgiju izvodi se edukacija iz područja napredne laparoskopske kolorektalne kirurgije. Ukupno je ovu edukaciju prošlo preko 300 kirurga iz dvadesetak zemalja. Zavod za digestivnu kirurgiju KBC Rijeka proglašen je i edukacijskim centrom od strane Hrvatskog društva za endoskopsku kirurgiju.

## **Novе tehnologije i razvoj kolorektalne kirurgije u budućnosti**

**Doc. dr. sc. Bojan Krebs**

KBC Maribor, Maribor, Slovenija

U posljednjih nekoliko desetljeća doktrina liječenja kolorektalnog karcinoma značajno se promijenila. U sedamdesetim godinama je rak debeloga crijeva, a osobito rektuma bio čisti kirurški problem. Danas znamo da se najbolji rezultati postižu pomoću multidisciplinarnog pristupa i da prije svega kod raka rektuma, a i debeloga crijeva, vrlo važnu ulogu ima neoadjuvantna i adjuvantna onkološka terapija. Sa kirurške strane u to vrijeme došlo je i do važnog uvođenja nove kirurške tehnike kod operacije raka rektuma. Uvođenje totalne mezorektalne ekscizije je jedinstven primjer kako se može sa adaptacijom i modifikacijom kirurške tehnike značajno utjecati na prognozu i ishod bolesti. Uz uvođenje laparoskopije u abdominalnoj kirurgiji, dobili smo zanimljivu minimalno invazivnu tehniku, koja je u početku bila rezervirana samo za manje zahvate i operacije, posebno žučnjaka. Uskoro, tehnika se proširila i na druge indikacije uključujući benigne, a zatim i maligne bolesti debeloga crijeva. Vrlo brzo su velika istraživanja uspjela dokazati da tehnika laparoskopskih operacija debeloga crijeva kod raka nije ništa lošija od otvorenog pristupa, a uz to ima i cijeli niz prednosti koje su rezultat minimalno invazivne tehnike: manja bol, kraća hospitalizacija i bolji kozmetički učinak. U slučaju raka rektuma bilo je potrebno malo više vremena, ali i tu danas na temelju dokaza možemo tvrditi kako je laparoskopska kirurgija u rukama iskusnog kirurga ekvivalentna konvencionalnoj kirurgiji. Razvoj laparoskopije i minimalno invazivne kirurgije u posljednje vrijeme donosi nove tehnike za koje se razvijaju i novi instrumenti, sve u vidu poboljšanja rezultata. Tako govorimo o SILS (single incision laparoscopic surgery), NOTES (natural orifice transluminal endoscopic surgery), TAMIS (transanal minimally invasive surgery), TaTME (transanal total mesorectal excision) i ostalih. U najnovijem razdoblju, u području kolorektalne kirurgije je sve popularnija i robotska kirurgija. Unatoč visokoj cijeni i dugoj krivulji učenja, robotske operacije se koriste uglavnom kod raka rektuma, gdje je se operira u malom prostoru, u blizini važnih struktura i gdje je potrebna velika preciznost. Kako dalje? Kolorektalna kirurgija je u u zadnjih 35 godina od uvođenja totalne mezorektalne ekscizije do danas napravila znatan skok u kvaliteti i teško je zamisliti kako će biti u sljedećih 35 godina. Da li možemo preživljavanje raka

debelog crijeva još poboljšati sa novijim i modernijim kirurškim tehnikama? Samo sa kirurškom tehnikom vjerojatno vrlo teško. Vjerojatnije je da će poboljšanje prognoze doći kao rezultat multidisciplinarnog pristupa, koji uključuje bržu i bolju dijagnostiku, dobru preoperativnu procjenu tumora, pravovremenu i modernu preoperativnu onkološku terapiju, odličnu kiruršku tehniku, dobru rehabilitaciju i vrhunsku postoperativnu onkološku terapiju.

## **Utjecaj rane enteralne prehrane i prokinetičkih lijekova na motilitet gornjeg dijela probavne cijevi i žučnog mjehura**

**Prof. dr. sc. Alan Šustić**

Fakultet zdravstvenih studija Sveučilišta u Rijeci i KBC Rijeka, Rijeka

Dismotilitet i usporeno pražnjenje gastroduodenalnog segmenta probavne cijevi prisutni su od 30% do čak 80% životno ugroženih bolesnika (poslijeoperacijski) liječenih u jedinici intenzivnog liječenja i najčešći su i najvažniji uzrok neadekvatnoj ili odgođenoj poslijeoperacijskoj nutritivnoj potpori u ovih bolesnika. S druge strane hipomotilitet žučnog mjehura s posljedičnom bilijarnom stazom odgovoran je za nekoliko, ne čestih, ali izrazito opasnih poslijeoperacijskih komplikacija kao što su npr. akutni (akalkulozni) kolecistitis ili idiopatski pankreatitis. Rana enteralna prehrana, osim poznatih prednosti u prevenciji crijevne translokacije bakterija i redukciji infektivnih komplikacija i uopće pozitivnog ukupnog ishoda liječenja, djeluje i kao prokinetičko sredstvo, odnosno sama po sebi ubrzava postoperativni oporavak dinamičke funkcije gastrointestinalnog trakta. U prevenciji potencijalnog hipo(dis-)motiliteta želuca i dvanaestopalačnog crijeva, ali ipak prvenstveno u liječenju već postojeće poslijeoperacijske gastropareze i/ili hipokinezije žučnog mjehura koriste se prokinetički lijekovi, a najpoznatiji i u rutinskoj primjeni u intenzivnoj medicini daleko najčešći su metoklopramid i eritromicin. U predavanju autor prikazuje novija etiopatofiziološka razmišljanja o razvoju i kliničke smjernice u definiranju poslijeoperacijske gastroduodenalne disfunkcije i akutne ozljede gastrointestinalnog trakta (engl.: *acute gastrointestinal injury* [AGI]) te ulogu prokinetičkih lijekova i rane enteralne prehrane u liječenju ove poslijeoperacijske komplikacije u životno ugroženih bolesnika u jedinici intenzivnog liječenja.

## **Uloga radioterapije u liječenju kolorektalnog karcinoma**

**Doc. dr. sc. Ingrid Belac-Lovasić,**

**Dr. sc. Arnela Redžović**

KBC Rijeka, Rijeka

Zračenje ili radioterapija (RT) je uz kirurgiju i sistemska antitumorsku terapiju jedan od tri glavna načina liječenja malignih bolesti. Radikalnom RT-om mogu se liječiti lokalizirani tumori. Adjuvantnu RT provodi se nakon radikalnog kirurškog



zahvata, kada predmnijevamo da više nema makroskopski vidljivog tumora, a želimo eradicirati (sub) mikroskopske rezidue tumora i tako smanjiti vjerojatnost ili odgoditi vrijeme lokoregionalnog povrata bolesti. Preoperativna/neoadjuvantna RT smanjuje veličinu tumora i tako može dovesti do operabilnosti tumora ili omogućiti manje agresivan oblik operativnog liječenja. Pojam konkomitantne (simultane/združene) RT-e označava primjenu RT-e s drugim sistemskim oblicima liječenja (radiokemoterapija). Palijativna RT ima za cilj produženje života pacijenta i poboljšanje kvalitete života ublažavanjem simptoma maligne bolesti (smanjenje bola, prevencija fraktura itd.). Postoje dva načina liječenja zračenjem izvana i iznutra (brahiterapija). Brahiterapija je oblik RT-a pri kojem se radioaktivni izvor postavlja vrlo blizu tumorskog tkiva ili u ne-posredan kontakt (unutar) s ciljnim tkivom. Dvodimenzionalna ili konvencionalna radioterapija (2DRT) provodi se danas najčešće s palijativnom namjerom, a trodimenzionalna konformalna RT (3DCRT) ima složeniju i precizniju primjenu s ciljem izlječenja. Današnji stavovi liječenja karcinoma završnog dijela debelog crijeva podupiru odluke multidisciplinarnog tima te primjenu neoadjuvantne kemoradioterapije kod bolesnika sa stadijem II i III bolesti. Cilj je izbjeći abdominoperinealnu resekciju rektuma, postavljanje stome te poboljšati kvalitetu života. Osobito su se pokazali dobri rezultati ovakvog liječenja kod bolesnika s niskim tumorima odnosno donje trećine završnog dijela debelog crijeva gdje se nerijetko opisuje patološki potpuni odgovor (nestanak tumora). Takvi bolesnici se prate prema točno definiranim smjernicama (transrektalnim ultrazvukom, tumorskim biljezima) i u kratkim vremenskim intervalima (tri mjeseca). Opisani su i dobri rezultati u strogo odabranim skupinama bolesnika koji su tretirani s brahiterapijom u radikalne svrhe i u Centrima izvrsnosti kod kojih je takva primjena rutinska. Koristimo 3DCRT planiranje zračenja s ciljem usmjeravanja propisane doze na ciljni volumen i minimaliziranja doze zračenja koju dobiva okolno zdravo tkivo. 3D konformalnim RT-om postiže se bolja lokalna kontrola bolesti. Doze vanjskog zračenja iznose 50,4-54Gy/27-28 frakcija. Ukoliko se na multidisciplinarnom timu procjeni da se radi o inoperabilnom tumorskom procesu s infiltracijom okolnih struktura zdjelice (uglavnom mokraćni mjehur, prostata, maternica) ili o krvarećim, bolnim neoplazmama primjenimo palijativnu RT u dozi od 30Gy/10 frakcija. Glavna akutna nuspojava zračenja zdjelice jesu proljevaste stolice koje smanjujemo ili liječimo dijetetskim mjerama i prema potrebi antidijaroicima, hidracijom. Nuspojave zračenja najčešće su niskog stupnja I ili II (do 4 proljevaste stolice na dan).

## **Kemoterapija kolorektalnog karcinoma / Neoadjuvantna i adjuvantna terapija kolorektalnog karcinoma**

**Prof. dr. sc. Borislav Belev**

KBC Zagreb, Zagreb

Kemoterapija ostaje temeljni vid onkološkog liječenja za inoperabilnu metastatsku bolest. No isto tako, u određenom stadiju bolesti, kemoterapiju se preporuča primijeniti i u adjuvantnoj indikaciji (nakon provedenog kirurškog liječenja) ili pak prije odluke o operaciji (neoadjuvantno). Desetljećima je terapija 5-fluorouracilom (5-FU) bila jedina sa dokazanim učinkom. Dakako, radilo se o palijativnom liječenju jer nije bilo moguće trajno izliječenje, već samo produljenje preživljenja ili perioda bez bolesti. Medijan preživljenja iznosio je 11.7 mjeseci u odnosu na 8 mjeseci u kontrolnoj grupi. Opcije sistemskog liječenja u daljnjem tijeku su se proširile uvođenjem novih citostatika, kao što su oksaliplatin, irinotekan i kapecitabin. Uz njih se obično primjenjuju i biološki lijekovi, poput anti-EGFR protutijela (cetuximab, panitumumab) te anti-VEGF protutijela (bevacizumab). Novo uvedene terapije unaprijedile su preživljenje na preko 24 mjeseca, te dosižu u optimalnom slijedu i 30 mjeseci, što predstavlja doista značajan iskorak u korist oboljelih. Kemoterapija može imati i negativne učinke – osim “klasičnih” – mučnine, mijelosupresije, neuropatije – i one koji mogu stvoriti trajna oštećenja u jetri. To su primjerice, steatoza, fibroza i funkcionalnog oštećenje jetre što treba uzeti u obzir kod planiranja trajanja sistemskog liječenja. Adjuvantna kemoterapija kolorektalnog karcinoma se primjenjuje kod postojanja sumnje na mikrometastatsku rezidualnu bolest te kako bi se time smanjio rizik povrata bolesti i poboljšalo preživljenje oboljelih. Više desetljeća, 5-fluorouracil (5-FU) predstavljao je temelj adjuvantnog liječenja, no kasnije su se ispitivali i drugi citostatici, poput kapecitabina, oksaliplatine i irinotekana u toj indikaciji. Najveća studija koja je ispitivala uloga 5-FU u toj indikaciji, provedena je 1990.g. (Moertel i sur.), u kojoj je pokazano da se u medijanu praćenja od 3 godine primjenom 5-FU u usporedbi sa levamisolom smanjuje rizik smrti za 33%, a relapsa za 41%. Najčešće primjenjivan protokol je tzv. «Mayo»-protokol, kod kojeg se kroz 5 dana, svakih 4 tjedna, primjenjuje 5-FU uz leukovorin. Ovi su rezultati potvrđeni u velikoj QUASAR Colorectal Cancer Group Study. Kapecitabin se pokazao također jednako učinkovit kao i 5-FU/FA protokol, a MOSAIC-studija je pokazala da dodatak oksaliplatine 5-FU-u povećava preživljenje bez progresije bolesti, kod stadija bolesti Dukes C. Nedostatak ovog protokola je neurotoksičnost oksaliplatine, pri čemu ostaje 1% trajne neuropatije gradusa 3. Zanimljivo je da irinotekan nije pokazao korisni učinak u adjuvantnoj primjeni, za razliku od metastatske indikacije. Što se tiče stadija B po Dukesu, premda su neki bolesnici uključeni u gore navedena ispitivanja, nije sasvim jasno da li svi imaju korist od navedene terapije. Naime, u dvije metaanalize, pokazani su kontradiktorni podaci, a MOSAIC subanaliza za B-stadij pokazala je malu, ali statistički nesigificantnu korist.

Čak niti biološka terapija nije pokazala prednost u adjuvantnom liječenju, tako da danas ostaje standard FOLFOX ili CAPOX-protokol za Dukes C adjuvantno kemoeterapijsko liječenje. Neoadjuvantna kemoterapija se obično odnosi na primjenu kemoterapije kod intencije kirurške resekcije jetrenih metastaza («liver-only-disease»), a upravo je mogućnost kemoterapijskih dvojnih i trojnih terapija uz dodatak biološke terapije omogućila takav pristup. Naravno, za to je potrebna odluka multidisciplinarnog tima, kad se procijeni da je lezija u jetri «potencijalno operabilna». Danas je manje upitna izvedivost operacije, a puno je značajnije pitanje kliničkog benefita koji se može dobiti te stoga treba individualno procijeniti bolesnika – od općeg stanja, komorbiditeta, ciljeva liječenja (kurativno-palijativno), dobi pa sve do samog izbora bolesnika koji se danas sve više mora uvažavati.

