Utjecaj prijeoperacijske oralne nutritivne potpore na nutritivni status pacijenata s ne-metastatskim kolorektalnim karcinomom

Maleš, Ivan

Master's thesis / Diplomski rad

2020

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

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:171:765380

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET
UNIVERSITAS STUDIORUM SPALATENSIS
FACULTAS MEDICA

Repository / Repozitorij:

MEFST Repository

zir.nsk.hr

UNIVERSITY OF SPLIT

dabar
DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET

Ivan Maleš

UTJECAJ PRIJEOPERACIJSKE ORALNE NUTRITIVNE POTPORE NA NUTRITIVNI STATUS PACIJENATA S NE-METASTATSKIM KOLOREKTALNIM KARCINOMOM

Diplomski rad

Akademska godina:
2019./2020.

Mentorica:
Dr. sc. Jasenka Kraljević, dr. med.

Split, srpanj 2020.

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET

Ivan Maleš

UTJECAJ PRIJEOPERACIJSKE ORALNE NUTRITIVNE POTPORE NA NUTRITIVNI STATUS PACIJENATA S NE-METASTATSKIM KOLOREKTALNIM KARCINOMOM

Diplomski rad

Akademska godina:
2019./2020.

Mentorica:
Dr. sc. Jasenka Kraljević, dr. med.

Split, srpanj 2020.

SADRŽAJ

1. UVOD....1
1.1. Epidemiologija....2
1.2. Etiologija....3
1.2.1. Rizični čimbenici....3
1.2.2. Prekusorske lezije....3
1.3. Patohistologija....5
1.4. Klinička slika....6
1.5. Dijagnostika i stadij bolesti....7
1.6. Liječenje....10
1.7. Protokol ubrzanog oporavka nakon kirurškog zahvata i oralna nutritivna potpora....12
1.8. Analiza bioelektrične impedancije....14
2. CILJ ISTRAŽIVANJA....15
2.1. Cilj istraživanja....16
2.2. Hipoteza....16
3. ISPITANICI I METODE....17
3.1. Ispitanici....18
3.2. Metode istraživanja....19
3.3. Etička načela....20
3.4. Statistički postupci....20
4. REZULTATI....22
5. RASPRAVA....30
6. ZAKLJUČCI....34
7. POPIS CITIRANE LITERATURE....36

8. SAŽETAK 44
9. SUMMARY 46
10. ŽIVOTOPIS 48
11. PRILOZI 50

“I may not have gone where I intended to go, but I think I’ve ended up where I needed to be.”

Ivici, Ani i Dragani.
Najveće hvala što ste uvijek bili tu.

Hvala Jošku Božiću na nesebičnoj pomoći kad god mi je trebalo.

Posebno hvala mentorici dr. sc. Jasenki Kraljević na strpljenju, pomoći i posvećenosti pri pisanju ovog rada.

POPIS KRATICA

AMM – apendikularna mišićna masa (engl. *Appendicular Muscle Mass*)

AMMI – indeks apendikularne mišićne mase (engl. *Appendicular Muscle Mass Index*)

BF – postotak masnog tkiva (engl. *Body Fat*)

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

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

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

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

DHA – dokozaheksaenska kiselina (engl. *Docosahexaenoic Acid*)

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

EPA – eikosapentaenoična kiselina (engl. *Eicosapentaenoic Acid*)

ERAS – ubrzani oporavak nakon operacije (engl. *Enhanced Recovery After Surgery*)

FM – masa masnog tkiva (engl. *Fat Mass*)

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

ICW – unutarstanična tekućina (engl. *Intracellular Fluid*)

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

PhA – fazni kut (engl. *Phase Angle*)

PMM – predviđena mišićna masa (engl. *Predicted Muscle Mass*)

RC – karcinom rektuma (engl. *Rectal Cancer*)

TBW – ukupna tjelesna tekućina (engl. *Total Body Water*)

TOKS – test na okultno krvarenje u stolici

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

1. UVOD

1.1. Epidemiologija

Kolorektalni karcinom (CRC) je treći najčešći maligni tumor u svijetu s oko 1,800,000 novodijagnosticiranih slučajeva u 2018. godini i drugi po mortalitetu s oko 880,000 smrtnih slučajeva godišnje što čini 9,2% svih smrti uzrokovanih malignim bolestima (1). Najviša stopa incidencije je u Australiji i na Novom Zelandu, a slijede je Europa i Sjeverna Amerika, dok je najniža u Africi te središnjoj i južnoj Aziji (2).

Prema podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo u 2017. godini novodijagnosticirano je ukupno 3613 pacijenata (2116 muškaraca i 1497 žena) što čini 16% svih novodijagnosticiranih karcinoma u muškaraca i 13% u žena. U Hrvatskoj je CRC treći najučestaliji karcinom kod muškaraca, dok je kod žena drugi. Stopa incidencije bila je 87,6/100,000 (106,4/100,000 za muškarce i 70,1/100,000 za žene) (3). Većina pacijenata sa sporadičnim CRC-om je starije od 50 godina, a 75% pacijenata s karcinomom rektuma (RC) i 80% onih s rakom debelog crijeva stariji su od 60 godina (4). U Hrvatskoj je 2017. godine vrhunac incidencije bio u dobnoj grupi od 85 i više godina kod muškaraca, odnosno u dobnoj grupi od 80 do 84 godine kod žena (3). U svijetu postoji trend porasta incidencije u dobnoj grupi od 40 do 50 godina, dok se istodobno bilježi ukupni pad incidencije kod muškaraca i stabilan trend kod žena u posljednjih par desetljeća (5, 6). Smrtnost od CRC-a je viša u zemljama s višim Human Development Indexom (1). Globalno je predviđanje nastavak smanjenja stope smrtnosti do 2035. godine zbog napretka metoda rane detekcije, ali i porast broja umrlih zbog rasta broja i starenja stanovništva. U Hrvatskoj se predviđa porast i stope smrtnosti i broja umrlih od karcinoma debelog crijeva, dok bi se za karcinom rektuma broj umrlih trebao povećavati uz istodobno smanjenje stope smrtnosti (7).

Također, postoji povezanost između socioekonomskog statusa i rizika od obolijevanja od CRC-a, pa tako osobe nižeg stupnja obrazovanja i osobe koje su živjele u područjima nižeg socioekonomskog statusa imaju veći rizik obolijevanja, čak i kad se uzmu u obzir drugi rizični faktori (8).

1.2. Etiologija

Razvoj CRC-a je multifaktorijalan proces na kojeg utječu genetski i okolišni čimbenici (9). Otprilike 75% CRC-a su sporadični i pojavljuju se kod osoba bez genetske predispozicije ili obiteljske anamneze CRC-a (10). U ostataku slučajeva pozitivna je obiteljska anamneza ili se radi o genetski nasljednim sindromima (11). Prepoznate su i razlike u pojedinačnim rizičnim faktorima za karcinom kolona odnosno rektuma (12).

1.2.1. Rizični čimbenici

Postoji mnogo rizičnih čimbenika koji utječu na razvoj CRC-a, a mogu se svrstati u dvije grupe. U nepromjenjive ubrajamo dob, spol, rasu, upalne bolesti crijeva, nasljedne mutacije, zračenje abdomena, cističnu fibrozu, kolecistektomiju i terapiju antiandrogenima, dok su promjenjivi pretilost, tjelesnu neaktivnost, prehrana, pušenje, alkohol, dijabetes i inzulinska rezistencija (13). Međutim, svaki od ovih rizičnih faktora nužno ne povećava rizik za razvoj karcinoma u cijelom debelom crijevu, već postoje razlike između rizičnih čimbenika prema sijelu karcinoma (14).

1.2.2. Prekusorske lezije

Polipi debelog crijeva mogu se klasificirati u neoplastične mukozne, ne-neoplastične mukozne i subepitelne lezije. Detaljna podjela polipa prikazana je u *Tablici 1* (15).

Tablica 1. Podjela polipa

Neoplastični mukozni polipi			**Ne-neoplastični mukozni polipi**	**Submukozne lezije**
Benigni (adenomi)	**Maligni (karcinomi)**	**Nazubljeni polipi**		
Tubularni adenom	Neinvazivni karcinom*	Sesilni nazubljeni polip/adenom	Hiperplastični polip	*Colitis cystica profunda*
Tubulovilozni adenom	Invazivni karcinom	Tradicionalni nazubljeni adenom	Juvenilni polip	*Pneumatosis cystoides coli*
Vilozni adenom			Peutz-Jeghers polip	Limfoidni polipi
			Upalni polip	Lipom
			Mukozni polip	Karcinoid
				Metastatske neoplazme
				Druge rijetke lezije

* karcinom *in situ*, intramukozni karcinom

Adenomi se mogu pronaći bilo gdje u debelom crijevu. Veliki adenomi, koji su skloniji progresiji u karcinom, imaju sličnu distribuciju kao i karcinomi, tj. dominantna je lijevostrana distribucija. Klinički, većina polipa je asimptomatska i nađe se na probirnim kolonoskopijama. Veliki polipi mogu krvariti ili parcijalno opstruirati lumen debelog crijeva te tako uzrokovati simptome (16).

Žljezdana arhitektura adenoma je karakterizirana kao tubularna, vilozna ili tubulovilozna. Tubularni adenomi čine više od 80% adenoma debelog crijeva i sadrže minimalno 75% tubularne komponente dok vilozni adenomi, koji čine 5-15% adenoma debelog crijeva, sadrže jednaki postotak vilozne komponente. Tubulovilozni adenomi imaju 26-75% vilozne komponente i čine 5-15% svih adenoma debelog crijeva (17). Za stupnjevanje displazije adenoma koristi se dvostupanjski sustav pa se klasificiraju kao adenomi visokog odnosno niskog stupnja displazije (18).

Maligni potencijal adenoma korelira s vrstom i veličinom lezije te stupnjem displazije. Viši stupanj displazije i postotak vilozne komponente te polipi veći od 1 cm povezani su s većim rizikom maligne transformacije. Polip se smatra malignim kada maligne stanice unutar njega prodru kroz mišićni sloj sluznice sve do podsluznice (19). Uznapredovali adenom je termin koji obuhvaća sve adenome veće od 10 mm, tubulovilozne ili vilozne arhitekture, i/ili displaziju visokog stupnja ili intramukozne adenokarcinome, a koristi se kod uspoređivanja probirnih programa na međunarodnoj razini (18).

Sekvencijsko stjecanje genetskih i epigenetskih promjena potvrđeno je kao vodič inicijacije i progresije od adenoma do karcinoma u sporadičnim i nasljednim oblicima CRC-a. Općenito, CRC nastaje transformacijom normalnog kolorektalnog epitela u benigni adenom, a zatim postupnim nakupljanjem multiplih genetskih i epigenetskih aberacija može progredirati prema invazivnim i metastatskim tumorima (20). Iako originalni model adenom-karcinom sekvence podrazumijeva nastanak CRC iz adenoma, zna se da sesilni nazubljeni polipi i tradicionalni nazubljeni adenomi također imaju potencijal za malignu transformaciju (21).

Nazubljene lezije su prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji podijeljene na: hiperplastične polipe, mikrovezikularni tip hiperplastičnog polipa, *goblet cell-rich* tip hiperplastičnog polipa, sesilne nazubljene lezije, sesilne nazubljene lezije s displazijom, tradicionalne nazubljene adenome i neklasificirane nazubljene adenome. Sesilne nazubljene lezije i tradicionalni adenomi su prekursori za CRC (18). Otprilike 15-30% sporadičnih CRC-ova se

razvije iz nazubljenih lezija preko tzv. puta nazubljene neoplazije (*serrated neoplasia pathway*), koji je različit od tradicionalne adenom-karcinom sekvence (22). Karcinomi koji nastaju iz nazubljenih lezija najčešće su smješteni u proksimalnom kolonu (23). Najčešći tip nazubljenih polipa su hiperplastični polipi s učestalosti od 80-90%, a najčešće se nalaze u distalnom kolonu. Rijetko uzrokuju simptome i obično se otkriju slučajno (24).

1.3. Patohistologija

Više od 90% CRC-ova su adenokarcinomi nastali iz epitelnih stanica kolorektalne sluznice. Karakterizira ih žljezdana komponenta koja je i osnova histološkog stupnjevanja. Morfološko stupnjevanje primjenjuje se na adenokarcinome koji nisu drugačije specificirani (NOS, engl. *not otherwise specified*). Druge morfološke varijante imaju vlastiti prognostički značaj pa se takvo stupnjevanje ne primijenjuje. Za heterogene karcinome gradiranje je bazirano na najmanje diferenciranoj komponenti (25). Lijevostrani CRC-ovi pokazuju više upalnih značajki s izraženom infiltracijom strome u usporedbi s desnostranim CRC-ima, koji zato pokazuju manje znakova upale, ali veću ekspresiju proangiogenih čimbenika (26).

U dobro diferenciranih adenokarcinoma je više od 95% žljezdane komponente (gradus 1), u srednje diferenciranih između 50 i 95% (gradus 2), a u slabo diferenciranih manje od 50% (gradus 3). Gradus 4 opisuje karcinome bez žljezdane komponente, bez produkcije mucina, ili neuroendokrine, skvamozne ili sarkomatoidne diferencijacije. U odnosu na ovakvo gradiranje, korištenje dvostupanjskog svrstavanja tumora smanjuje varijabilnost u dijagnosticiranju karcinoma visokog gradusa te je identifikacija slabo i nediferenciranih karcinoma konstantnija. Stoga se zbog dokazane prognostičke vrijednosti, relativne jednostavnosti i reproducibilnosti savjetuje ovakav način određivanja gradusa. Na ovaj se način dobro i srednje diferencirani svrstavaju u karcinome niskog gradusa, a slabo diferencirani u karcinome visokog gradusa. Adenokarcinomi i nediferencirani karcinomi koji imaju visoku razinu mikrosatelitne nestabilnosti (MSI), a koja je pokazatelj gubitka normalne funkcije popravljanja DNK, ponašaju se kao oni niskog gradusa (25, 27).

Gradus tumora je generalno smatran kao o stadiju neovisna prognostička varijabla pa je visoki gradus ili slabo diferencirani tumor povezan s lošijim preživljenjem (28). No, preoperativno određivanje gradusa nije precizno i ne može se koristiti kao jedini kriterij za odluku o ektenzivnosti resekcije (29).

1.4. Klinička slika

U općoj populaciji, uobičajeni su simptomi u donjem dijelu abdomena i čest su uzrok posjeta liječniku obiteljske medicine. Problem je što su ti simptomi najčešće nejasni i nespecifični pa time i slabo osjetljivi za CRC. U većini slučajeva ti simptomi su posljedica benignih, samoograničavajućih bolesti (30).

CRC se može prezentirati sa simptomima koji nastaju kao posljedica rasta tumora na primarnom sijelu. Ti simptomi uključuju rektalno krvarenje, promjene u pražnjenju crijeva i abdominalnu bol (31). Fizikalnim pregledom trbuh može biti bolno osjetljiv na palpaciju, a digitorektalni pregled može otkriti patološke primjese u stolici (32). Kombinacija rektalnog krvarenja i promjena u pražnjenju crijeva; ili rektalno krvarenje s odsutnošću perianalnih simptoma smatra se najčešćim načinom prezentacije. Također, mogu se pojaviti i sustavni simptomi kao što je anoreksija, značajan gubitak na tjelesnoj težini, umor i simptomi anemije. Pojava sustavnih simptoma obično ukazuje na uznapredovalu bolest (31). Dvadeset posto pacijenata prezentira se s metastatskom bolešću. Najčešća sijela presadnica su regionalni limfni čvorovi, jetra, pluća i peritonej (33). Desnostrani CRC češće daje peritonealne metastaze dok lijevostrani metastazira u jetru i pluća (34).

Klinička slika donekle ovisi i o mjestu primarnog tumora, tako da je sideropenična anemija često prisutna kod pacijenata s desnostranim CRC-om, dok su hematokezija i promjene u pražnjenju crijeva prezentirajući simptomi lijevostranog CRC-a (35). Zbog širine lumena uzlaznog kolona opstruktivni simptomi rjeđe su prisutni kod ove lokalizacije u usporedbi s tumorima silaznog debelog crijeva i rektuma. Tumori slijepog crijeva mogu pritisnuti ileocekalnu valvulu i uzrokovati opstrukciju tankog crijeva. Kod lijevostranih tumora mogu se izmjenjivati razdoblja konstipacije i učestalije defekacije kako crijevni sadržaj prolazi opstruktivnu leziju. Karcinomi rektuma mogu invadirati mokraćni mjehur, stijenku maternice ili okolne živce i uzrokovati perinealnu ili sakralnu bol (15).

Medijan između pojave simptoma i početka liječenja CRC-a kreće se od 5 do 15 mjeseci, a većina autora izvještava da taj period iznosi oko 10 mjeseci (36).

1.5. Dijagnostika i stadij bolesti

CRC se obično razvija polako tijekom više godina. Nastanak karcinoma može se spriječiti ranim otkrivanjem adenoma i njihovim uklanjanjem prije nego što progrediraju u karcinom. Stoga, u usporedbi s većinom drugih karcinoma, probir i rana detekcija predstavljaju učinkovite mjere sekundarne prevencije CRC-a (37). Dijagnoza se postavlja patohistološkom potvrdom iz uzorka koji se dobije biopsijom ili kirurškim zahvatom (38). Od dijagnostičkih testova i postupaka na raspolaganju su test na okultno krvarenje u stolici (TOKS), imunokemijski TOKS, sigmoidoskopija, kolonoskopija i neke novije tehnike poput CT kolonografije, test na tumorsku DNK u stolici te endoskopija videokapsulom (39).

TOKS je dobro potvrđena metoda probira za CRC u asimptomatskoj populaciji. Ovo testiranje omogućava povećano otkrivanje karcinoma u ranoj fazi tako što se napravi selekcija pacijenata za kolonoskopiju i uklone suspektne lezije (40). U Hrvatskoj je 2007. godine pokrenut Nacionalni program ranog otkrivanja raka debelog crijeva. Ovim programom se žele obuhvatiti svi muškarci i žene prosječnog rizika u dobi od 50 do 74 godine, svake druge godine s obuhvatom od najmanje 60%, a kao metoda probira koristi se TOKS (41).

Najjednostavija metoda otkrivanja CRC-a je *per rectum* pregled. Ovim pregledom se može otkriti 70% RC-ova i 30% CRC-ova. Točnost ovog pregleda povećava se iskustvom liječnika koji izvodi pregled (42).

Kompletna kolonoskopija sve do slijepog crijeva, zajedno s biopsijom i patohistološkom analizom uzorka, smatra se zlatnim standardom za dijagnozu kolorektalnih lezija. Osim što pruža mogućnost lokalizacije tumora, može se napraviti i endoskopska ekscizija polipa. Zbog navedenog je ovo dijagnostička i terapijska metoda (43).

Tumorski markeri poput karcinoembrionalnog antigena (CEA) i karcinomskog antigena (CA) 19-9 koriste se za praćenje bolesti i odgovora na terapiju. S druge strane, zbog niske osjetljivosti i specifičnosti nisu prikladni kao probirni ili dijagnostički markeri (44).

Prema hrvatskim smjernicama za dijagnosticiranje, liječenje i praćenje pacijenata oboljelih od raka debelog crijeva, dijagnostička obrada uključuje anamnezu i klinički pregled, kompletnu krvnu sliku, biokemijske pretrage krvi, CEA-test, RTG snimku srca i pluća, MSCT abdomena i male zdjelice s kontrastom te kolonoskopiju. Navedene dijagnostičke metode omogućuju određivanje stadija bolesti, procjenu učinka liječenja kao i praćenje pacijenata. Transrektalni ultrazvuk koristi se kod pacijenata s operabilnim karcinomom rektuma, a MR

zdjelice kao komplementarna metoda kod nejasnih stanja. MR se može koristiti i kod otkrivanja jetrenih presadnica, pogotovo onih <10 mm u promjeru. Ovisno o kliničkoj indikaciji, dodatno se može uključiti i scintigrafija skeleta i/ili RTG kostiju te MSCT toraksa. Za procjenu proširenosti bolesti ponekad se koristi PET-CT, pogotovo kod procjene ekstrahepatalne bolesti ako je planiran zahvat resekcije jetre (38).

Kako bi se izabrao odgovarajući način liječenja i odredila prognoza potrebno je odrediti stadij proširenosti bolesti (45). Stadij bolesti određuje se pomoću TNM klasifikacije (*Tablica 2 i 3*) (46).

Tablica 2. TNM klasifikacija prema *American Joint Committee on Cancer* (AJCC)

TNM kategorija	Kriterij
Tx	Primarni tumor se ne može procijeniti
T0	Nema dokaza o primarnom tumoru
Tis	Karcinom *in situ*, intramukozni karcinom
T1	Tumor zahvaća podsluznicu
T2	Tumor zahvaća muskularis propriju
T3	Tumor zahvaća perikolorektalna tkiva
T4	Tumor prodire* kroz visceralni peritonej ili zahvaća ili adherira** na okolne organe ili strukture
T4a	Tumor prodire* kroz visceralni peritonej (uključujući perforaciju crijeva kroz tumor i kontinuirano prodiranje tumora kroz područja upale do površine visceralnog peritoneja)
T4b	Tumor izravno prodire* ili adherira** na okolne organe ili strukture
NX	Regionalni limfni čvorovi se ne mogu procijeniti
N0	Nema presadnica u regionalnim limfnim čvorovima
N1	Jedan do tri regionalna limfna čvora su pozitivna (tumor u limfnim čvorovima je ≥0.2 mm), ili je bilo koji broj tumorskih depozita prisutan i svi identificirani limfni čvorovi su negativni
N1a	Jedan regionalni limfni čvor je pozitivan
N1b	Dva ili tri regionalna limfna čvora su pozitivna
N1c	Regionalni limfni čvorovi nisu pozitivni, ali postoje tumorski depoziti u subserozi, mezenteriju ili neperitonealnim perikoličnim ili perirektalnim/mezorektalnim tkivima
N2	Četiri ili više regionalnih limfnih čvorova su pozitivni
N2a	Četiri do šest regionalnih limfnih čvorova su pozitivni
N2b	Sedam ili više regionalnih limfnih čvorova su pozitivni
M0	Nema udaljenih presadnica slikovnim metodama prikaza
M1	Presadnica na jedno ili više udaljenih mjesta ili organa, ili peritonealna presadnica
M1a	Presadnica na jedno mjesto ili organ je identificirana bez prisutnosti peritonealnih presadnica
M1b	Presadnica na dva ili više mjesta ili organa je identificirana bez prisutnosti peritonealnih presadnica
M1c	Presadnica na peritonealnu površinu je identificirana sama ili s presadnicama na drugim mjestima ili organima

*****Izravna invazija u T4 uključuje invaziju drugih organa ili drugih segmenata kolorektuma kao rezultat izravne ekstenzije kroz serozu, što se potvrđuje mikroskopskim pregledom uzorka; ili kod retroperitonealnih ili subperitonealnih karcinoma, direktnu invaziju drugih organa zahvaljujući ekstenziji izvan muskularis proprije

**Tumor koji je adherirao na druge organe ili strukture klasificira se kao cT4b. Međutim, ako tumor nije prisutan u adheziji, klasifikacija bi trebala biti postavljena mikroskopski kao pT1-4a, ovisno o dubini invazije. V i L klasifikacija se koristi da se označi prisutnost ili odsutnost vaskularne i/ili limfne invazije, dok se PN koristi za perineuralnu invaziju.

Tablica 3. Stadij bolesti prema *American Joint Committee on Cancer* (AJCC)

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

1.6. Liječenje

Kirurško liječenje je primarni oblik liječenja lokaliziranog karcinoma kolona. Kirurški principi za resektabilni, ne-metastatski karcinom kolona uključuju kolektomiju s kompletnim, *en bloc* uklanjanjem regionalnih limfnih čvorova prateći načela onkološke resekcije. Ta načela obuhvaćaju široku resekciju mezenterija s podvezivanjem hranidbene krvne žile, proksimalni i distalni resekcijski rub od najmanje 5 cm te minimum od 12 ekscidiranih limfnih čvorova unutar reseciranog mezenterija debelog crijeva (47, 48).

Slični principi vrijede i kod karcinoma rektuma, no zbog razlike u limfnom protoku, tumorske stanice se rijetko šire više od 1 cm računajući od makroskopskog distalnog resekcijskog ruba. Stoga je, ovisno o sijelu, za većinu tumora rektuma dovoljan distalni resekcijski rub od 2 cm. Kod pacijenata kod kojih je prethodno provedena neoadjuvantna kemoradioterapija može biti dovoljan i manji distalni resekcijski rub (49).

Navedeni kirurški zahvati mogu se izvesti otvorenim ili laparoskopskim pristupom. Laparoskopskim pristupom pobošljava se brzina oporavka pacijenata i kratkoročni ishodi dok nema jasne razlike u ukupnom preživljenju i preživljenju bez bolesti (*disease free survival*) kad se usporede otvoreni i laparoskopski pristup (50).

Izbor operacijskog zahvata ovisi o smještaju primarnog tumora pa se tako kod karcinoma kolona izvode slijedeći zahvati: desna hemikolektomija, proširena desna kolektomija, resekcija poprečnog kolona, lijeva hemikolektomija, proširena lijeva kolektomija i sigmoidektomija.

Kirurški zahvati za karcinom rektuma složeniji su i zahtjevniji u odnosu na one na debelom crijevu. Razlog tome je položaj rektuma u ograničenom prostoru zdjelice i bliski odnos s drugim organima i strukturama. Zlatni standard resekcije rektalnih karcinoma je totalna mezorektalna ekscizija (TME) koja obuhvaća *en bloc* uklanjanje primarnog tumora i pripadajućeg mezorektuma s limfnim čvorovima. Kod određenih lokalizacija karcinoma rektuma radi se specifična disekcija, tzv. *tumor specific TME,* kod koje se ne uklanja dio distalnog rektuma s mezorektumom, koji se kod standarne TME ekscidira do zdjeličnog dna (49). Tehnike ekscizije rektuma uključuju nisku prednju resekciju i abdominoperinealnu ekstirpaciju odnosno amputaciju rektuma (47, 48).

Abdominoperinealnu ekstripaciju rektuma opisao je Miles 1908. godine. Ova vrsta zahvata indicirana je kod tumora koji zahvaćaju analni sfinkter ili su mu toliko blizu da se ne može postići dovoljna distalna resekcijska margina. Druga primjena jest kod pacijenata sa slabom kontinencijom ili inkontinentnih čak i kad se tumor nalazi na lokaciji, npr. u srednjoj trećini rektuma, koja tehnički dopušta postizanje zadovoljavajuće distalne resekcijske linije i očuvanje sfinkternog mehanizma (48).

Niska prednja resekcija spada u tehnike kojima se čuva funkcija sfinktera nakon uklanjanja tumora. Ova tehnika uključuje resekciju crijeva s tumorom i postizanje kontinuiteta anastomozom ispod peritonealnog nabora. Konstitucija pacijenta, očuvanost analnog kanala, zadiranje tumora u analni kanal i adekvatnost distalne resekcijske margine su faktori koji se moraju razmotriti prilikom odluke o vrsti kirurškog zahvata (48). Tehnike lokalne ekscizije uključuju transanalnu, transkokcigealnu (Kraske) i transsfinkteričnu eksciziju (York-Mason), te transanalnu endoskopsku mikrokirurgiju (TEM) i transanalnu minimalno invazivnu kirurgiju (engl. *Transanal minimally invasive surgery*, TAMIS). Lokalna ekscizija indicirana je kod T1 ili T2 rektalnih tumora kod kojih nije dokazano širenje u mezorektalne limfne čvorove. Tehnikama lokalne ekscizije time se može izbjeći ekstenzivniji zahvat i morbiditet vezan uz totalnu mezorektalnu eksciziju (49).

1.7. Protokol ubrzanog oporavka nakon kirurškog zahvata i oralna nutritivna potpora

Protokoli ubrzanog oporavaka nakon kirurškog zahvata (engl. *Enhanced Recovery After Surgery*, ERAS) obuhvaćaju multimodalni pristup koji uključuje više različitih intervencija kojima je cilj smanjiti perioperativni stres, a postoperativno zadržati odnosno ubrzati povratak normlane fiziološke funkcije te time ubrzati oporavak nakon operacije. Korištenjem ovakvih pristupa smanjuju se stope mortaliteta, poboljšava oporavak i skraćuje duljina boravka u bolnici nakon velikih kirurških zahvata. ERAS protokoli obuhvaćaju 24 različite stavke, a jedna od njih je preoperativna nutricijska skrb. Za provođenje nutritivne skrbi prema važećim smjernicama ERAS-a, kvaliteta dokaza je umjerena, a ocjena preporuke jaka (51).

Prevalencija malnutricije u pacijenata planiranih za abdominalnu operaciju je oko 50%. Malnutricija je uglavnom posljedica smanjenog unosa hrane, tumor-povezane kaheksije, poremećenog probavnog kapaciteta i razaranja GI trakta uz hipermetaboličko stanje koje nastaje zbog stresa uslijed operacije. Nutricijski rizik i malnutricija su povezani s postoperativnim komplikacijama, mortalitetom, produljenim boravkom u bolnici i skupljim liječenjem (52). Kako bi se procijenio rizik od nastanka malnutricije u upotrebi je više različitih upitnika od kojih je u Hrvatskoj preporučen NRS 2002 upitnik (53).

Taj upitnik se sastoji od dva dijela. U prvom se traže informacije o indeksu tjelesne mase (BMI), gubitku tjelesne mase u posljednja dva mjeseca, smanjenom unosu hrane u posljednja dva tjedna te kliničkom stanju i težini bolesti. Ako je barem jedan od odgovora potvrdan, mora se napraviti i zaključni probir. Tu se vrednuje odstupanje u nutricijskom statusu i težina bolesti, te se uzima u obzir dob veća od 70 godina. Ako je ukupni zbroj ≥ 3, smatra se da je pacijent u nutricijskom riziku te je preporučena primjena nutritivne potpore. U slučaju da se pacijentu planira opsežni kirurški zahvat, primjena nutritivne potpore indicirana je i u slučaju ukupnog zbroja <3 (54).

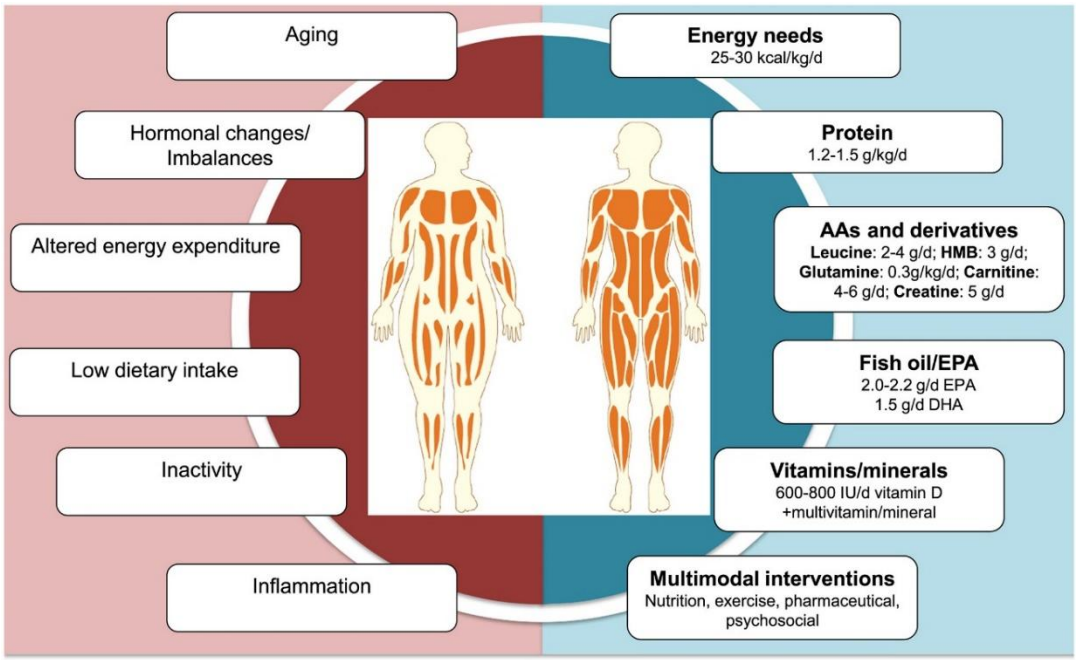
Nutritivna potpora se provodi 7 do 14 dana prije planirane operacije, a peroralni put je najbolji način primjene. Nutritivna potpora trebala bi sadržavati visokoenergetske i visokoproteinske pripravke i obroke (1-1,2 g proteina/kg tjelesne težine/dan), a u pacijenata s malignim bolestima i dodatak imunomodulirajućih pripravaka (eikosapentaenoična kiselina, EPA, ≥ 2 g/dan). Ukoliko je potrebno, primijenjuju se i stimulator apetita megestrol acetat u dozi od 400-800 mg/dan (53).

Malnutricija uzrokovana karcinomom je česta, s prevalencijom od 30 do 90%, a ovisno o mjestu primarnog tumora, stadiju bolesti i načinu liječenja. Glavni uzroci su karcinomom inducirane metaboličke alteracije i/ili simptomi karcinoma, kao što su anoreksija, mučnina i bol, što konačno dovodi do smanjenog unosa hrane (55).

Unosom n-3 masnih kiselina mijenja se omjer između n-6 i n-3 masnih kiselina što je bitno da se stvore medijatori koji potiču protuupalna zbivanja. EPA i dokozaheksaenoična kiselina (engl. *Docosahexaenoic acid*, DHA), koje se ubrajaju u n-3 masne kiseline zajedno mogu stimulirati *Free Fatty Acid Receptor 1* i *Free Fatty Acid Receptor 4* koji imaju protuupalne učinke. Obogaćivanjem stanične membrane n-3 masnim kiselinama, stvaraju se tromboksan A2, prostaglandini E3 i I3 te leukotrien B5 koji potiču protuupalna zbivanja (56).

N-3 masne kiseline su ključne za stvaranje protuupalnih medijatora kao što su resolvini, protektini, neuroprotektini i maresini. Protektini, neuroprotektini i maresini imaju djelotvorne učinke na bol i depresiju, stoga i oni mogu olakšati znakove i simptome kaheksije te paraneoplastičkog sindroma (56).

Suplementacija n-3 masnih kiselina preporuča se u svrhu poboljšanja apetita, povećanja unosa hrane, bezmasne tjelesne mase i tjelesne težine, a njihov se protuupalni učinak očituje padom upalnih markera i smanjenom potrošnjom energije u mirovanju (*Slika 1.*) (57).



Slika 1. Uzroci i moguća nutritivna intervencija protiv gubitka mišićne mase kod oboljelih od karcinoma (58)

1.8. Analiza bioelektrične impedancije

Analiza bioelektrične impedancije (engl. *Bioelectrical Impedance Analysis*, BIA) je metoda za analizu tjelesnog sastava koja je relativno jeftina, pruža brze rezultate i zahtijeva minimalnu obuku za korištenje. Stoga BIA može biti koristan alat u kliničkoj praksi za prepoznavanje pacijenata s niskom masom bezmasnog tkiva (engl. *Fat Free Mass*, FFM) kao dio dijagnostičkih kriterija za malnutriciju (59). BIA neizravno mjeri sastav tijela. Kroz tijelo se pusti struja niskog napona pri čemu se mjeri impedancija, otpor i reaktancija. Podaci o impedanciji upotrebljavaju se u empirijskim jednadžbama za procjenu sastava tijela. Takve jednadžbe razvijene su za različite populacije te ujedinjuju podatke o impedanciji s varijablama kao što su visina, težina, dob i spol (60). Korištenjem električnih svojstava tijela izračuna se ukupna masa vode u tijelu (engl. *Total Body Water*, TBW), a pomoću nje masa masnog tkiva (engl. *Fat Mass*, FM), te se iz FM vrijednosti izvedu i ostali parametri kao što FFM, masa koštanog tkiva (engl. *Bone Mass*, BONEM), količina izvanstanične (engl. *Extracellular Water*, ECW) te unutarstanične tekućine (engl. *Intracellular Water,* ICW). Osim analize sastava cijelog tijela, može se učiniti i segmentalna analiza kojom se analizira sastav tijela u pet zona (lijeva i desna ruka, lijeva i desna noga, trup). Na pogrešku mjerenja mogu utjecati varijacije u dužini udova i/ili amputacija uda, nedavna tjelesna aktivnost, nutricijski status, hidracija i temperatura tkiva, sastav krvi, faza menstuacijskog ciklusa i položaj elektroda (61).

FM se smatra neprovodljivom za električni naboj i iznosi razliku tjelesne težine i FFM-a. Potonja se smatra kao vodič električnog naboja zbog elektrolita otopljenih u tekućini (62).

Klinički najbolje istražen parametar impedancijskog mjerenja je fazni kut (PhA). Njegova vrijednost se pokazala visoko prediktivna za klinički ishod i mortalitet, a odraz je količine i kvalitete mekog tkiva i računa se po slijedećoj formuli:

$$Fazni\ kut\ (°) = \left(\frac{reaktancija}{otpor}\right) * \frac{180°}{\pi}$$

U zdravoj populaciji vrijednosti faznog kuta kreću se između 5° i 7°, dok sportaši imaju veće vrijednosti. Dobro korelira s raznim znakovima funkcionalnog i nutritivnog statusa. Glavne odrednice faznog kuta u zdravoj populaciji su spol, dob i BMI, dok se u bolesnoj populaciji veže uz malnutriciju i upalna stanja (63).

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

2.1. Cilj istraživanja

Cilj ovog istraživanja je analizirati utjecaj prijeoperacijske nutritivne potpore primjenom oralnih pripravaka koji sadrže EPA-u, a kao dio prehabilitacije pacijenata kod kojih je planiran elektivni kiruški zahvat zbog kolorektalnog karcinoma.

2.2. Hipoteza

Temeljna hipoteza ovog istraživanja je da preoperativno primjenjeni oralni nutritivni pripravak koji sadrži eikozapentaenoičnu kiselinu (EPA), u trajanju od 7-14 dana, dovodi do promjena nutritivnog statusa i tjelesnog sastava te na taj način poboljšava preoperativni status pacijenta.

Kako bi ispitali navedenu hipotezu postavljena su dva specifična cilja:

- Ispitati učinak EPA pripravka na nutritivni status čime će biti testirana hipoteza da oralni nutritivni pripravak s EPA-om poboljšava nutritivni status pacijenata s ne-metastatskim karcinomom debelog crijeva koji su planirani za elektivni kirurški zahvat.
- Ispitati učinak EPA pripravka na sastav tijela određen BIA analizom čime će biti testirana hipoteza da oralni nutritivni pripravak s EPA-om dovodi do promjena tjelesnog sastava u korist bezmasne tjelesne mase (FFM) u pacijenata s ne-metastatskim karcinomom debelog crijeva koji su planirani za elektivni kirurški zahvat.

3. ISPITANICI I METODE

3.1. Ispitanici

Za potrebe ovog istraživanja retrospektivno su prikupljeni podaci pacijenata liječenih na Klinici za kirurgiju Kliničkog bolničkog centra Split. Svi su bili liječeni zbog kolorektalnog ne-metastatskog karcinoma u razdoblju od 1. siječnja 2017. do 26. svibnja 2020. u skladu s ERAS protokolom. Lokacija karcinoma je razvrstana po Međunarodnoj klasifikaciji bolesti (MKB 10) na zloćudne novotvorine kolona (C18), zloćudne novotvorine rektosigmoidnog prijelaza (C19) i zloćudne novotvorine rektuma (C20).

U studiju su uključeni samo oni patienti koji imaju histološki potvrđenu dijagnozu kolorektalnog karcinoma, stadija I-III prema TNM klasifikaciji, i nutritivni status NRS 2002 ≥3 kojima je zbog toga uključena oralna nutritivna potpora.

Potpuni kriteriji uključenja navedni su kako slijedi:

1. Ispunjen informirani pristanak
2. Muškarci i žene 50-80 godina starosti
3. Nutritivni status NRS 2002 ≥3
4. Histološki potvrđena dijagnoza i izvršen staging prema kojemu je bolest stadija I-III prema TNM klasifikaciji
5. Pacijenti koji preoperativno nisu primalni kemo- ili radioterapiju
6. Pacijenti kojima nije primjenjivan pripravak albumina unutar dva tjedna prije zahvata
7. Pacijenti koji su primali oralni nutritivni pripravak najmanje 7 dana.

Posebno su izdvojene grupe pacijenata s obzirom na trajanje nutritivne potpore na one koji su primali EPA pripravak samo 7 i one koji su ispunili kompletnu planiranu potporu od 14 dana. Protokol studije prikazan je grafički (*Slika 2*).

Kriteriji isključenja bili su slijedeći:

1. Pacijenti s drugim primarnim malignomom
2. BMI >34kg/m2 or <16kg/m2
3. Pacijenti koji ne mogu koristiti oralni put unosa hrane
4. Pacijenti s pacemakerom ili srčanim defibrilatorom
5. Pacijenti s amputiranim udovima ili vidljivim/naglašenim ascitesom ili edemima
6. Pacijenti s oštećenjima kože na mjestima gdje se postavljaju elektrode BIA vage
7. Pacijenti na dijalizi.

3.2. Metode istraživanja

Nakon primjene navednih uključnih i isključnih kriterija na 1146 analiziranih pacijenata, 76 pacijenta je uključeno u studiju.

Oralnu nutritivnu potporu čini tekući pripravak obogaćen EPA-om namijenjen za oralnu primjenu. Jednu dozu (serviranje) čini bočica pripravka od 220 ml koja sadrži 280 kcal (1,3 kcal/ml), 14,6 g proteina i 0,45 g EPA-e na 100ml pripravka (2 g EPA na dan u dva serviranja, 2x220ml). Pacijenti su pripravak dobivali u trajanju od 7-14 dana preoperativno uz ostalu uobičajenu prehranu. Preoperativna nutritivna potpora konzumirana je zadnji put dan prije samog kirurškog zahvata.

Istraživanje je uključilo mjerenje i analizu slijedećih parametara: nutritivnog statusa, tjelesne težine i tjelesnog sastava koristeći BIA vagu. Nutritivni status i antropometrijski podaci (visina i težina) mjereni su na dan prvog pregleda pacijenta (0. dan, *baseline*), te 7. odnosno 14. dan od uvođenja preoperativne intervencije.

Nutritivni status je bio procijenjen NRS 2002 upitnikom (*Prilog 1*). Zbroj ≥3 označava nutritivni rizik pa je tim pacijentima bila indicirana preoperativna oralna nutritivna potpora u periodu od 7 do 14 dana.

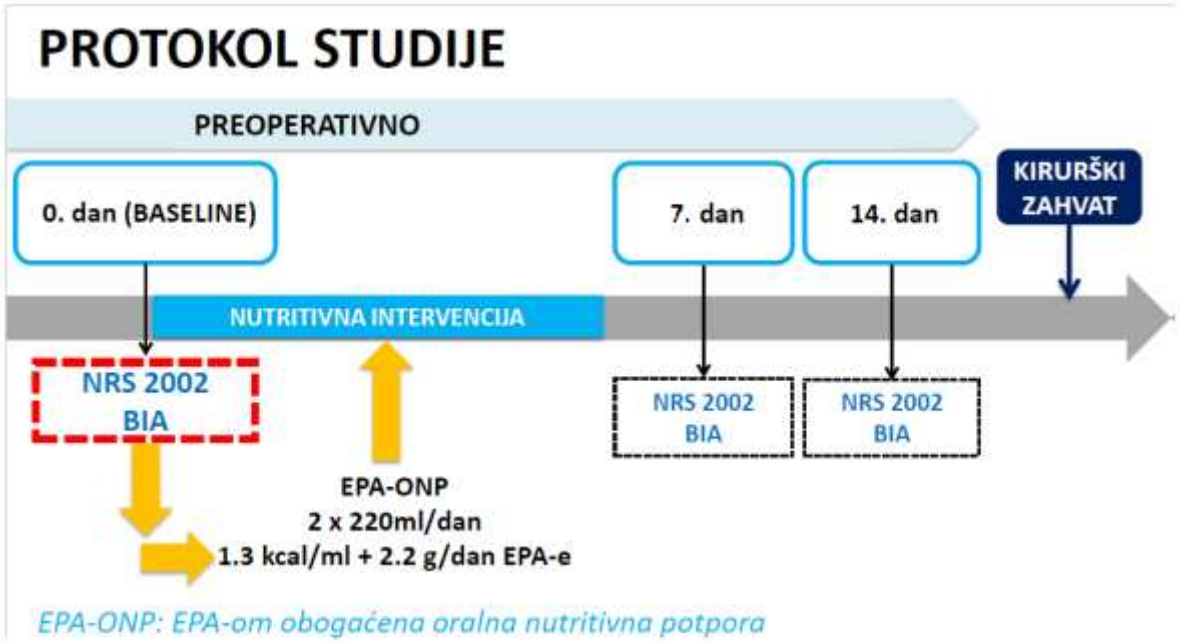
Tjelesni sastav procijenjen je korištenjem multifrekventnog bioelektričnog analizatora impedancije (BIA vaga, TANITA MC-780 MA). Različiti parametri, uključujući tjelesnu težinu, BMI te bezmasnu tjelesnu masu (FFM) bili su izmjereni. Antropometrijski podaci uključuju spol, dob i BMI.

Podaci dobiveni BIA analizom uključuju ukupnu tjelesnu tekućinu (TBW), izvanstaničnu tekućinu (ECW), indeks edema (ECW/TBW), unutarstaničnu tekućinu (ICW), bezmasnu tjelesnu masu (FFM), TBW/FFM, masu masnog tkiva (FM), postotak masnog tkiva (BF), apendikularnu mišićnu masu (AMM), AMM indeks, masu koštanog tkiva (BONEM). Fazni kut (PhA) se izračunava koristeći vrijednosti impedancije i reaktancije desne ruke i noge te trupa.

S obzirom na vrijednosti BMI-a, pacijenti su podijeljeni u 4 grupe:

- BMI <18,5 – pacijenti s niskom tjelesnom težinom
- BMI 18,5-24,9 – pacijenti s normalnom tjelesnom težinom
- BMI 25,0-29,9 – pacijenti s povećanom tjelesnom težinom
- BMI >30 – pretili pacijenti

Cut-off vrijednost za AMM indikativan za sarkopeniju je <20 kg za muškarce i <15 kg za žene. *Cut-off* vrijednost za AMM indeks indikativan za sarkopeniju je <7,0 kg/m^2 za muškarce i <5,5 kg/m^2 za žene.



Slika 2. Protokol studije

3.3. Etička načela

Tijekom i nakon istraživanja štite se prava i osobni podaci ispitanika 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/M.S.-20-02 (*Prilog 2*).

3.4. Statistički postupci

Prikupljeni podatci uneseni su u programske pakete Microsoft Office za obradu teksta te Microsoft Excel za izradu tabličnog prikaza. Za statističku analizu korišten je Medcalc (verzija

17.9.4, Ostend, Belgija). Za opis kategorijskih podataka korišteni su apsolutni brojevi i postoci. Za opis numeričkih podataka koji slijede normalnu razdiobu korišten je prosjek i standardna devijacija dok su za podatke koji odstupaju od normalne razdiobe korišteni medijan i interkvartilni raspon. Distribucija je testirana D'agostino-Pearsonovim testom. Korišten je $\chi 2$ test za usporedbu kategorijskih varijabli, parni t-test i Wilcoxonov test za usporedbu vrijednosti prije i nakon nutritivne intervencije, t-test za nezavisne uzorke za usporedbu vrijednosti FFM razlike između dviju grupa, i Pearsonov test korelacije za procjenu povezanosti vrijednosti ECW/ICW omjera i vrijednosti faznog kuta. Rezultati su interpretirani na razini značajnosti $P<0,05$.

4. REZULTATI

Analizirani su podaci 76 pacijenata koji su kirurški liječeni zbog ne-metastatskog kolorektalnog karcinoma (53,9% muškaraca, 46,1% žena) od 1. siječnja 2017. do 1. svibnja 2020. u sklopu ERAS protokola. Prosjek dobi je 69,9 godina sa standardnom devijacijom od 10,2 godina. S obzirom na lokaciju, bila su 52 (68,4%) karcinoma kolona, 10 (13,2%) karcinoma rektosigmoidnog prijelaza i 14 (18,4%) karcinoma rektuma.

U grupi koja je uzimala oralnu nutritivnu potporu 7 dana bilo je 37 pacijenata. Nakon završene intervencije oralnom nutritivnom potporom, uspoređene su razlike u vrijednostima pokazatelja tjelesnog sastava s *baseline* (0.dan) mjerenjem.

Medijan vrijednosti faznog kuta (PhA) povećao se za 0,23° (P=0,012). dok se medijan vrijednosti mase masnog tkiva (FM) povećao za 0,65 kg (P=0,099), a prosjek vrijednosti bezmasne tjelesne mase (FFM) smanjio se za 0,52 kg (P=0,322). Nadalje, u odnosu na *baseline* mjerenje (0. dan), nakon 7 dana primjene nutritivne potpore bilježi se porast vrijednosti indeksa tjelesne mase (BMI), postotka masnog tkiva (BF), omjera izvanstanične tekućine i unutarstanične tekućine (ECW/ICW) i impedancije. Indeks edema, metabolička dob (METAAGE) i omjer ukupne tjelesne tekućine i bezmasne tjelesne mase (TBW/FFM) nisu pokazali promjene u odnosu na *baseline* mjerenje. Za ostale pokazatelje zabilježen je pad vrijednosti. Detaljan prikaz dobivenih podataka nalazi se u *Tablici 4*.

U grupi koja je uzimala oralnu nutritivnu potporu 14 dana bilo je 39 pacijenta. Nakon uzimanja oralne nutritivne potpore u trajanju od 14 dana, uspoređene su razlike u vrijednostima pokazatelja tjelesnog sastava u odnosu na *baseline* mjerenja (0. dan).

Medijan PhA vrijednosti povećao se za 0,22° (P=0,004), dok se prosjek FM vrijednosti povećao za 1,03 kg (P=0,035), a prosjek FFM vrijednosti smanjio se za 1,20 kg (P=0,029). Nadalje, u odnosu na *baseline* mjerenje (0. dan), nakon 14 dana bilježi se porast vrijednosti za BF, razinu visceralne masti (VFATL), ECW/ICW, indeks edema, METAAGE te impedanciju. TBW/FFM omjer nije pokazao promjene u odnosu na *baseline* mjerenje. Za ostale pokazatelje zabilježen je pad vrijednosti. Detaljan prikaz dobivenih podataka nalazi se u *Tablici 5*.

Tablica 4. Promjena vrijednosti pokazatelja tjelesnog sastava bioimpedancijskom analizom (BIA) nakon 7 dana primjene nutritivne potpore

Pokazatelj	Prvo mjerenje (0. dan)	Drugo mjerenje (7. dan)	Razlika između mjerenja		P vrijednost
			Srednja vrijednost	95% CI	
AMM; kg	23,29±4,54	22,89±4,66	-0,40±1,09	-0,90, 0,09	0,105†
AMMI; kg/m^2	7,82±1,10	7,67±1,09	-0,15±0,37	-0,31, 0,02	0,090†
Tjelesna težina; kg	77,70±9,68	77,70±9,49	0,00±1,77	-0,81, 0,80	0,990†
BMI; kg/m^2	26,28±3,15	26,28±3,12	0,00±0,58	-0,26, 0,27	0,971†
BF; %	25,28±7,19	25,99±8,00	0,71±2,39	-0,37, 1,80	0,186†
PMM; kg	55,23±9,43	54,73±9,93	-0,50±2,22	-1,51, 0,51	0,135†
VFATL	10,67±3,68	10,57±3,63	-0,10±0,77	-0,45, 0,25	0,576†
BONEM; kg	2,91±0,46	2,89±0,48	-0,02±0,13	-0,08, 0,04	0,506†
FFM; kg	58,14±9,89	57,62±10,41	-0,52±2,34	-1,59, 0,55	0,322†
TBW; kg	40,77±7,18	40,24±7,53	-0,53±1,95	-1,12, 0,36	0,229†
ECW; kg	17,90±2,43	17,70±2,43	-0,20±0,51	-0,44, 0,03	0,079†
ICW; kg	22,86±4,89	22,54±5,27	-0,32±1,52	-1,02, 0,37	0,342†
ECW/ICW	0,79±0,08	0,80±0,01	0,01±0,03	-0,01, 0,02	0,449†
Indeks edema	0,44±0,03	0,44±0,03	0,00±0,01	-0,01, 0,01	0,530†
BMR; kJ	7057,33±1143,53	7008,23±1191,11	-49,10±260,78	-197,80, 69,60	0,399†
FM; kg*	18,80 (15,23-20,85)	19,20 (16,95-21,63)	0,65	0,20, 1,40	0,099‡
TBW/FFM*	0,70 (0,69-0,71)	0,70 (0,69-0,71)	0,00	-0,01, 0,00	**0,049**‡
METAAGE; god*	57,00 (48,50-65,25)	62,00 (48,50-66,00)	0,00	0,00, 1,50	0,313‡
Impedancija; Ω	541,14±84,17	557,32±90,49)	16,18±40,25	-2,14, 34,51	0,080†
PhA; °*	4,83 (4,49-5,56)	5,29 (4,70-5,77)	0,23	0,08, 0,38	**0,012**‡

AMM – apendikularna mišićna masa, AMMI – indeks apendikularne mišićne mase, BF – postotak masnog tkiva, BMR – bazalni metabolizam, BONEM – masa koštanog tkiva, ECW – izvanstanična tekućina, FM – masa masnog tkiva, FFM – bezmasna tjelesna masa, ICW – unutarstanična tekućina, BMI – indeks tjelesne mase, METAAGE – metabolička dob, PMM – predviđena mišićna masa, TBW – ukupna tjelesna tekućina, VFATL – razina visceralne masti, PhA – fazni kut

*FM, TBW/FFM, METAAGE i PhA su prikazani kao medijan (interkvartilni raspon), dok su ostale vrijednosti prikazane kao srednja vrijednost ± standardna devijacija

†parni t-test, ‡Wilcoxonov test

Tablica 5. Promjena vrijednosti pokazatelja tjelesnog sastava bioimpedancijskom analizom (BIA) nakon 14 dana primjene nutritivne potpore

Pokazatelj	Prvo mjerenje (0. dan)	Drugo mjerenje (14. dan)	Razlika između mjerenja		P vrijednost
			Srednja vrijednost	95% CI	
AMM; kg	23,80±6,43	23,12±6,03	-0,68±1,27	-1,22, -0,14	**0,016**†
AMMI; kg/m^2	7,84±1,44	7,62±1,36	-0,21±0.39	-0,38, -0,04	**0,016**†
Tjelesna težina; kg	80,51±17,63	80,34±17,50	-0,17±0,98	-0,59, 0,24	0,403†
BMI; kg/m^2	26,73±4,50	26,66±4,45	-0,07±0,32	-0,20, 0,07	0,322†
BF; %	26,88±7,46	28,12±6,77	1,24±3,06	-0,05, 2,53	0,059†
PMM; kg	55,83±13,40	54,68±12,53	-1,15±2,40	-2,17, -0,14	**0,028**†
VFATL	11,92±4,61	12,25±4,71	0,33±0,87	-0,03, 0,70	0,073†
BONEM; kg	2,93±0,66	2,88±0,62	-0,05±0.13	-0,11, -0,00	**0,045**†
FFM; kg	58,76±14,05	57,56±13,15	-1,20±2.52	-2,27, -0,14	**0,029**†
TBW; kg	40,89±9,88	39,77±8,93	-1,12±2,49	-2,17, -0,07	**0,038**†
ECW; kg*	11,70 (15,00-20,80)	11,50 (15,40-20,50)	-0,35	-0,60, -0,05	**0,020**‡
ICW; kg	22,88±6,44	22,03±5,59	-0,85±1.86	-1,64, -0,06	**0,035**†
ECW/ICW*	0,79 (0,75-0,86)	0,80 (0,77-0,86)	0,01	0,00, 0,03	0,063‡
Indeks edema	0,44 (0,43-0,46)	0,45 (0,43-0,46)	0,01	0,00, 0,01	0,052‡
BMR; kJ	7186,20±1695,20	7053,52±1588,53	-132,68±271,67	-247,40, -17,97	**0,025**†
FM; kg	21,75±7,72	22,78±7,59	1,03±2,26	0,08, 1,99	**0,035**†
TBW/FFM*	0,70 (0,69-0,70)	0,70 (0,68-0,69)	0,00	-0,01, 0,00	0,145‡
METAAGE; god	59,79±(10,92)	60,70±11,90	0,91±4,60	-1,02, 2,86	0,339†
Impedancija; Ω	563,15±97,63	586,54±92,67	23,39±51,13	1,80, 44,97	**0,035**†
PhA; °*	4,99 (4,57-5,64)	5,34 (4,82-6,03)	0,22	0,76, 0,40	**0,004**‡

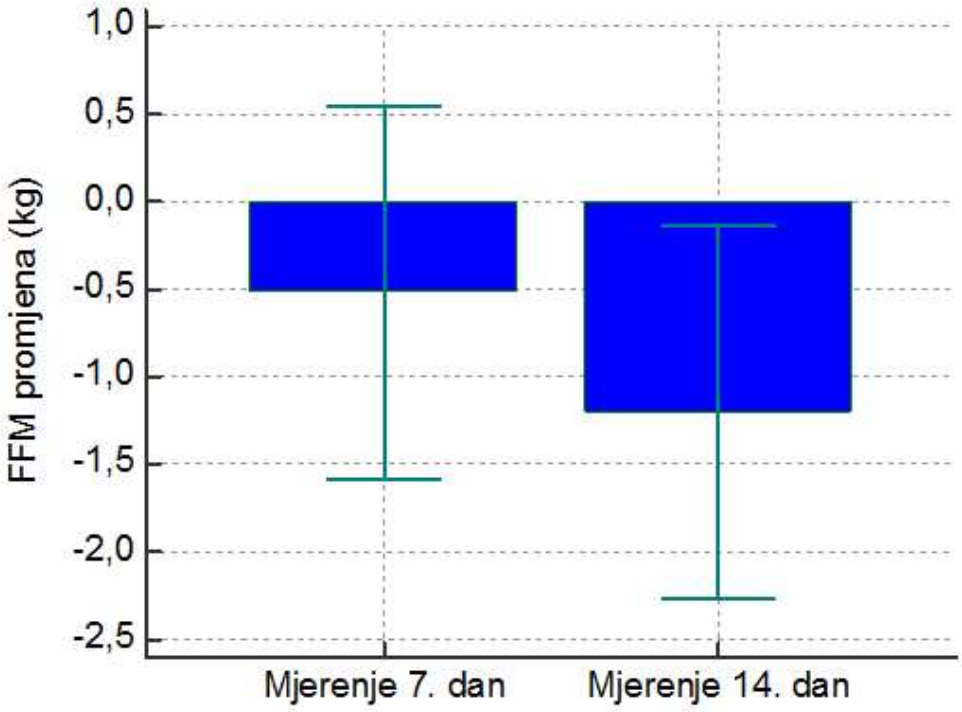
AMM – apendikularna mišićna masa, AMMI – indeks apendikularne mišićne mase, BF – postotak masnog tkiva, BMR – bazalni metabolizam, BONEM – masa koštanog tkiva, ECW – izvanstanična tekućina, FM – masa masnog tkiva, FFM – bezmasna tjelesna masa, ICW – unutarstanična tekućina, BMI – indeks tjelesne mase, METAAGE – metabolička dob, PMM – predviđena mišićna masa, TBW – ukupna tjelesna tekućina, VFATL – razina visceralne masti, PhA – fazni kut

*ECW, ECW/ICW, TBW/FFM i PhA su prikazani kao medijan (interkvartilni raspon), dok su ostale vrijednosti prikazane kao srednja vrijednost ± standardna devijacija

†parni t-test, ‡Wilcoxonov test

Za uspoređivanje nastalih promjena u vrijednosti FFM-a nakon *baseline* mjerenja i uzimanja oralne nutritivne potpore u trajanju od 7, odnosno 14 dana.

Nije bilo statistički značajne razlike (P=0,597) između promjena vrijednosti FFM-a kada su međusobno uspoređene grupe pacijenata koje su bile na nutritivnoj potpori EPA pripravcima 7 (-0,52±2,35) odnosno 14 dana (−1,20±2,52) (*Slika 3*).



Slika 3. Promjena FFM vrijednosti nakon 7, odnosno 14 dana primjene nutritivne potpore
*t-test za nezavisne uzorke, P=0,597

S obziom na BMI kategorizaciju, od ukupnog broja pacijenata na *baseline* (0. dan) mjerenju niti jedan nije imao nisku tjelesnu težinu, 28 je imalo normalnu, 30 povećanu tjelesnu težinu, a 18 je bilo pretilo.

Nakon što je završen planirani protokol intervencije primjenom preoperativne nutritivne potpore i dalje nije bilo pacijenata s niskom tjelesnom težinom, 30 ih je bilo s normalnom, 29 s povećanom tjelesnom težinom te 17 pretilih.

Od ukupnog broja pacijenata uključenih u studiju, kod 29 je zabilježeno povećanje vrijednosti BMI-a nakon završene nutritivne intervencije, dok je kod 42 zabilježeno smanjenje vrijednosti BMI-a. Kod pet pacijenata nije došlo do promjene vrijednosti BMI-a ($\chi 2$=27,816, P<0,001).

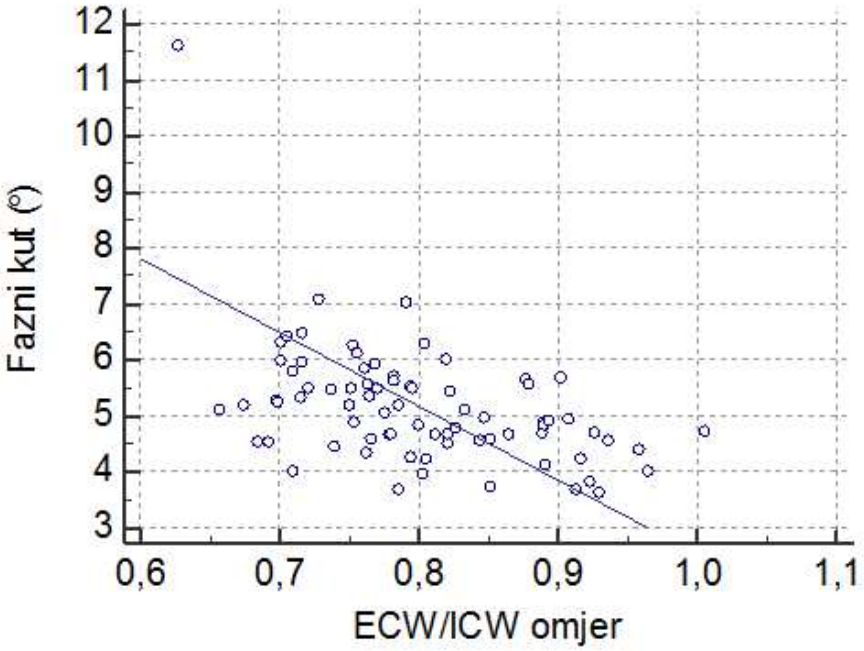
Došlo je do promjene nutritivnog statusa samo jednog pacijenta, kod kojega se NRS 2002 ukupni zbroj promijenio s 3 na 2, čime je prestao biti u nutritivnom riziku. Kod ostalih pacijenata nije zabilježena promjena nutritivnog statusa po NRS 2002 upitniku.

AMM vrijednost koja upućuje na sarkopeniju zabilježena je u jedne žene i jednog muškarca na *baseline* mjerenju. Oboje su bili dio grupe koja je primala nutritivnu potporu 14 dana, te je nakon završene intervencije zabilježen pad vrijednosti AMM. Kod ostalih pacijenata nije zabilježena AMM vrijednost koja bi upućivala na postojanje sarkopenije nakon 14 dana trajanja nutritivne intervencije.

AMMI vrijednost koja je još jedan pokazatelj sarkopenije zabilježena je na *baseline* mjerenju u četiri muškarca. Dvojica su bila na nutritivnoj potpori 7, a druga dvojica 14 dana. Kod jednog iz svake grupe došlo je do porasta AMMI vrijednosti, tako da na mjerenju 7., odnosno 14. dan AMMI vrijednost više nije upućivala na sarkopeniju. Kod druge dvojice došlo je do pada AMMI vrijednosti.

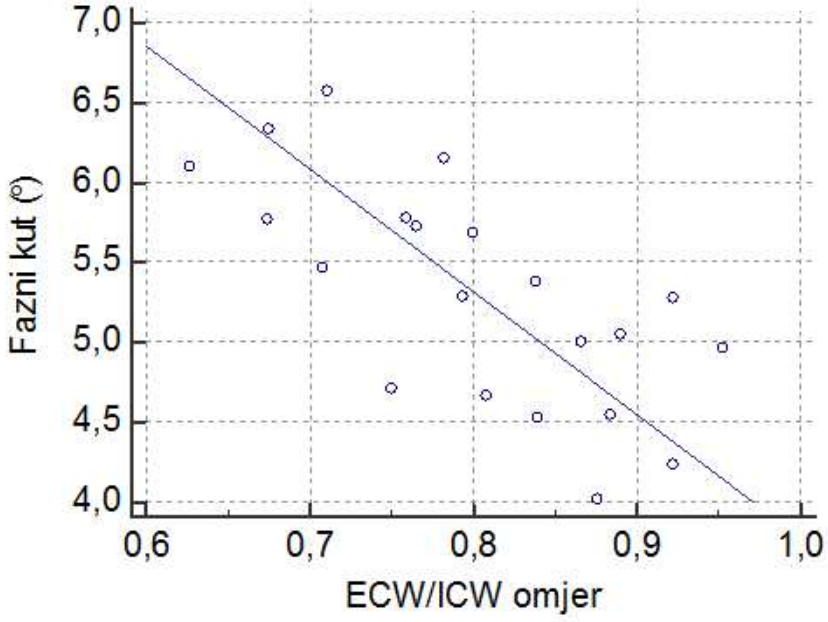
ECW/ICW omjer je statistički značajno korelirao je s vrijednostima fazog kuta (PhA) na *baseline* mjerenju kod svih pacijenata (r=-0,484, P<0,001) (*Slika 4*).

U grupi pacijenata koja je uzimala EPA pripravke 7 dana pronađena je statistički značajna korelacija između ECW/ICW omjera i vrijednosti faznog kuta (r=-0,702, P<0,001) na mjerenju 7. dan (*Slika 5*). U grupi pacijenata koja je uzimala EPA pripravke 14 dana također je pronađena statistički značajna korelacija prethodno navedenih vrijednosti (r=-0,537, P=0,007) na mjerenju 14. dan (*Slika 6*). Navedena korelacija između ECW/ICW omjera i vrijednosti faznog kuta znači da se vrijednost faznog kuta smanjivala kako je vrijednost ECW/ICW omjera rasla.



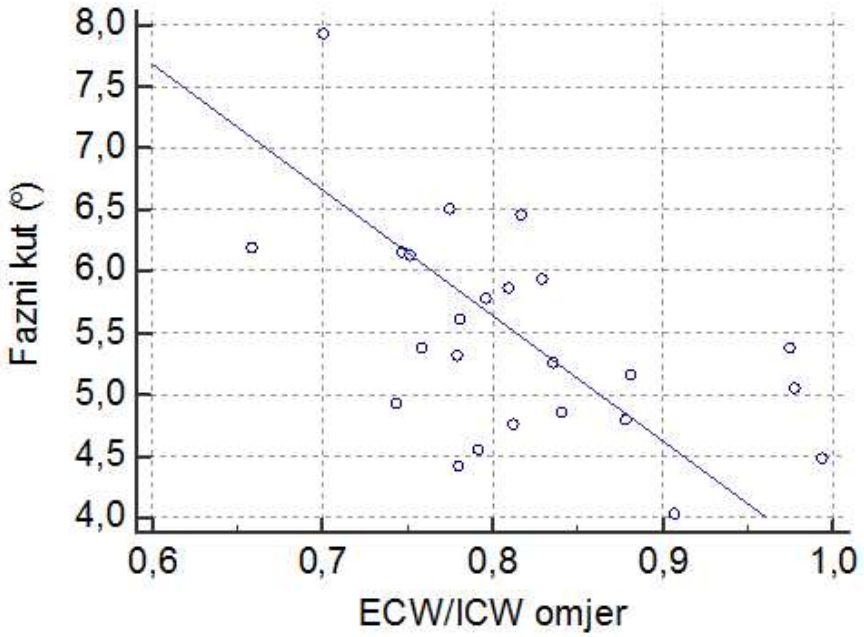
Slika 4. Prikaz korelacije ECW/ICW omjera i faznog kuta na *baseline* mjerenju (0.dan) svih pacijenata

*Pearsonov korelacijski koeficijent (r=-0,484, P<0,001)



Slika 5. Prikaz korelacije ECW/ICW omjera i faznog kuta na mjerenju 7. dan

*Pearsonov korelacijski koeficijent (r=-0,702, P<0,001)



Slika 6. Prikaz korelacije ECW/ICW omjera i faznog kuta na mjerenju 14. dan

*Pearsonov korelacijski koeficijent (r=-0,537, P=0,007)

5. RASPRAVA

Podaci ovog istraživanja pokazuju statistički značajno povećanje vrijednosti faznog kuta nakon nutritivne intervencije neovisno o tome je li ona trajala 7 ili 14 dana, a u usporedbi s *baseline* mjerenjima. Fazni kut odražava relativni doprinos tekućine i stanične membrane u tijelu. Po definiciji, više vrijednosti sugeriraju očuvanu staničnu membranu, dok niže vrijednosti ukazuju na poremećen integritet stanica ili staničnu smrt. Kako je fazni kut ovisan o više čimbenika, ne može se samo na temelju njegove vrijednosti zaključivati o nutritivnom statusu već se moraju uzeti u obzir i drugi pokazatelji kao što su hidracija, elektrolitski sastav, količina ukupnih proteina u tijelu i mišićna masa (64, 65). S obzirom da je u ovom istraživanju u obje grupe došlo do povećanja mase masnog tkiva (FM) i postotka masnog tkiva (BF) te smanjenja vrijednosti izvanstanične tekućine (ECW), unutarstanične tekućine (ICW) i vrijednosti apendikularne mišićne mase (AMM), izvjesno je da je do povećanja faznog kuta došlo zbog međuodnosa ovih čimbenika među kojima je prevladao utjecaj smanjenja vrijednosti izvanstanične i unutarstanične tekućine, što može odražavati hidraciju pacijenta.

Rezultati ovog istraživanja pokazuju da nije došlo do gubitka tjelesne težine i smanjenja indeksa tjelesne mase (BMI) nakon 7 dana u odnosu na *baseline mjerenje*, dok je nakon 14 dana došlo do gubitka tjelesne težine i BMI-a. Smedley i suradnici su u svome istraživanju pokazali kako je preoperativno uzimanje oralne nutritivne potpore korisno u smanjivanju gubitka tjelesne težine (66). Navedena razlika između grupa je očekivana kada se uzmu u obzir vrijednosti bazalnog metabolizma (BMR) za svaku grupu i duljina trajanja intervencije. Već i na *baseline* mjerenju, pacijenti kojima je trajanje intervencije bilo 14 dana imali su veće vrijednosti BMR-a u odnosu na pacijente kojima je trajanje intervencije bilo 7 dana. Veće BMR vrijednosti, uz istu nutritivnu potporu i energetski unos, kroz dulje vrijeme će dovesti do većeg energetskog deficita što će se očitovati većim gubitkom tjelesne težine. Pacijenti su nutritivnu potporu EPA pripravcima uzimali kod kuće uz svoju uobičajenu prehranu čiji se sastav vjerojatno značajno razlikovao kod pojedinih pacijenata. Također je moguće da kalorijski/energetski sastav te prehrane nije bio dostatan s obzirom na navedene povećane energetske potrebe, a EPA pripravci nisu kalorijski nadoknađivali taj deficit.

Iz rezultata ove studije razvidno je da je bez obzira na trajanje intervencije (7 ili 14 dana) došlo do smanjenja AMM vrijednosti i indeksa apendikularne mišićne mase (AMMI). Prado i suradnici navode kako nije poznato može li sama nutricijska intervencija, a bez istovremene tjelovježbe, biti dostatna u očuvanju mišićne mase. Ipak, dokazano je da je propadanje mišićne

mase reverzibilan proces čak i u pacijenata oboljelih od karcinoma pa se na njega može utjecati različitim intervencijama potičući anabolički potencijal (58). Rezultatima ovog istraživanja pokazuje se da nutritivna intervencija EPA pripravcima nije bila dostatna za očuvanje mišićne mase.

Također, pokazalo se da broj pacijenata koji zadovoljavaju jedan od kriterija za sarkopeniju (niske vrijednost AMM-a i AMMI-a), varira s obzirom koji se kriterij koristi. Vrijednost mišićne mase je važan prognostički faktor i može biti neprepoznata ako se koriste samo antropometrijska mjerenja. S obzirom da je sarkopenija česta kod pacijenata s malignomima važno je napraviti primjerena mjerenja i probir kako bi se poduzele mjere prevencije i/ili liječenja sarkopenije (58). Ovim se pokazuje da bi trebalo uzeti u obzir obje vrijednosti kako bi se povećao obuhvat pacijenata prema kojima bi se poduzele mjere prevencije i/ili liječenja sarkopenije.

Spolna distribucija u ovom istraživanju odgovara onoj koju je Hrvatski zavod za javno zdravstvo objavio za Hrvatsku u 2017. godini (58,6% muškaraca, 41,4% žena). Što se tiče distribucije kolorektalnog karcinoma po lokaciji, nema značajnijeg odstupanja između distribucije u ovom radu i one koju je objavio Hrvatski zavod za javno zdravstvo (3).

Svakako je bitno naglasiti čimbenike koji su mogli utjecati na pouzdanost i rezultate ove studije. Zbog retrospektivnog dizajna nije bilo moguće dobiti potpune podatke, a između ostalog vrijednosti biokemijskih pokazatelje na osnovi kojih bi se mogao preciznije odrediti tjelesni sastavi kao i sistemska događanja koja mogu utjecati na nutritivni i sastav tijela kod pacijenata s malignom bolešću. Nadalje, istraživanje je provedeno na relativno malom broju ispitanika nakon što su isključeni svi pacijenti kojima u dokumentaciji povijesti bolesti nije bila navedena točna dijagnoza već samo *neoplasia* pa se nije moglo zaključiti da je karcinom patohistološki potvrđen. Taj broj je značajno manji od broja stvarno oboljelih od ne-metastatskog kolorektalnog karcinoma koji su liječeni na Klinici za kirurgiju KBC-a Split i izvjesno je da bi značajnija promjena u tjelesnom sastavu i nutritivnom statusu bila mjerljiva tek na velikim uzorcima. Dodatno je ograničenje ovog istraživanja nepostojanje evidencije o suradljivosti (*compliance*) pacijenata odnosno obrazaca koje bi pacijenti ispunjavali pri uzimanju oralne nutritivne potpore i time pratili realnu količinu konzumiranog proizvoda. Ta činjenica zajedno s ranije navednim nedostatkom informacija o sastavu ostale prehrane onemogućava pouzdanu procjenu učinaka provedene nutritivne intervencije jer ne možemo znati jesu li pacijenti zaista redovito uzimali

napitke prema danom naputku odnosno jesu li zaista i konzumirali dvije cijele bočice napitka na dan. S obzirom na navedeno, za konačno zaključivanje o učinku ovakve intervencije na pacijente s kolorektalnim karcinomom bilo bi potrebno provođenje prospektivne studije na većem broju pacijenata uz dodatne biokemijske pokazatelje tjelesnog sastava i praćenje suradljivosti pacijenata kao sekundarnog ishoda.

6. ZAKLJUČCI

Rezultati istraživanja pokazali su:

- Nutritivna intervencija EPA pripravcima u trajanju od 7 dana dovela je, uz statističku značajnost, do povećanja vrijednosti faznog kuta (PhA) i do nepromijenjene vrijednosti ukupne tjelesne tekućine i bezmasne tjelesne mase (TBW/FFM)
- Nutritivna intervencija EPA pripravcima u trajanju od 7 dana dovela je, bez statističke značajnosti, do povećanja vrijednosti mase masnog tkiva (FM) i postotka masnog tkiva (BF) te smanjenja vrijednosti bezmasne tjelesne mase (FFM)
- Nutritivna intervencija EPA pripravcima u trajanju od 14 dana dovela je, uz statističku značajnost, do povećanja vrijednosti za PhA i FM te do smanjenja vrijednosti za apendikularnu mišićnu masu (AMM), indeks apendikularne mišićne mase (AMMI), FFM, TBW, izvanstaničnu tekućinu (ECW) i unutarstaničnu tekućinu (ICW)
- Nutritivna intervencija EPA pripravcima nije dovela do mjerljivog poboljšanja ukupnog nutritivnog statusa
- Tijekom svih mjerenja dokazana je statistički značajna negativna korelacija između vrijednosti omjera izvanstanične tekućine i unutarstanične tekućine (ECW/ICW) i fazog kuta (PhA) i to u svim ispitivanim grupama pacijenata, odnosno neovisno o trajanju nutritivne intervencije.

7. POPIS CITIRANE LITERATURE

1. 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.

2. Global Burden of Disease Cancer C, Fitzmaurice C, Allen C, Barber RM, Barregard L, Bhutta ZA i sur. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. JAMA Oncol. 2017;3:524-48.

3. Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj 2017., Bilten 41. Zagreb, 2020. Hzjz.hr [Internet]. 2020 [citirano 25.6.2020.]. Dostupno na: https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2017/01/Bilten-2017-final.pdf

4. Kuipers EJ, Grady WM, Lieberman D, Seufferlein T, Sung JJ, Boelens PG i sur. Colorectal cancer. Nat Rev Dis Primers. 2015;1:15065.

5. Meester RGS, Mannalithara A, Lansdorp-Vogelaar I, Ladabaum U. Trends in Incidence and Stage at Diagnosis of Colorectal Cancer in Adults Aged 40 Through 49 Years, 1975-2015. JAMA. 2019;321:1933-4.

6. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. CA Cancer J Clin. 2019;69(1):7-34.

7. Araghi M, Soerjomataram I, Jenkins M, Brierley J, Morris E, Bray F i sur. Global trends in colorectal cancer mortality: projections to the year 2035. Int J Cancer. 2019;144:2992-3000.

8. Doubeni CA, Laiyemo AO, Major JM, Schootman M, Lian M, Park Y i sur. Socioeconomic status and the risk of colorectal cancer: an analysis of more than a half million adults in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study. Cancer. 2012;118:3636-44.

9. Chan AT, Giovannucci EL. Primary prevention of colorectal cancer. Gastroenterology. 2010;138:2029-43.

10. Yamagishi H, Kuroda H, Imai Y, Hiraishi H. Molecular pathogenesis of sporadic colorectal cancers. Chin J Cancer. 2016;35:4.

11. Lynch HT, de la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. N Engl J Med. 2003;348:919-32.

12. Wei EK, Giovannucci E, Wu K, Rosner B, Fuchs CS, Willett WC i sur. Comparison of risk factors for colon and rectal cancer. Int J Cancer. 2004;108:433-42.

13. Rawla P, Sunkara T, Barsouk A. Epidemiology of colorectal cancer: incidence, mortality, survival, and risk factors. Prz Gastroenterol. 2019;14:89-103.

14. Carethers JM. Risk factors for colon location of cancer. Transl Gastroenterol Hepatol. 2018;3:76.

15. Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: pathophysiology/diagnosis/management. 10. izd. Philadelphia: Elsevier Health Sciences; 2016. str. 2213-5, 75.

16. Shussman N, Wexner SD. Colorectal polyps and polyposis syndromes. Gastroenterol Rep (Oxf). 2014;2:1-15.

17. 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.

18. Lokuhetty D WV, Watanabe R, Cree IA. WHO classification of tumours: digestive system tumours. 9. izd. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2019. str. 163-72.

19. Colucci PM, Yale SH, Rall CJ. Colorectal polyps. Clin Med Res. 2003;1:261-2.

20. Nguyen HT, Duong HQ. The molecular characteristics of colorectal cancer: Implications for diagnosis and therapy. Oncol Lett. 2018;16:9-18.

21. Grady WM, Markowitz SD. The molecular pathogenesis of colorectal cancer and its potential application to colorectal cancer screening. Dig Dis Sci. 2015;60:762-72.

22. Fan C, Younis A, Bookhout CE, Crockett SD. Management of Serrated Polyps of the Colon. Curr Treat Options Gastroenterol. 2018;16:182-202.

23. 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.

24. Geramizadeh B, Robertson S. Serrated Polyps of Colon and Rectum: a Clinicopathologic Review. J Gastrointest Cancer. 2017;48:291-8.

25. Bosman FT, World Health Organization., International Agency for Research on Cancer. WHO classification of tumours of the digestive system. 4. izd. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2010. str. 137-8.

26. Nicolazzo C, Raimondi C, Gradilone A, Emiliani A, Zeuner A, Francescangeli F i sur. Circulating Tumor Cells in Right- and Left-Sided Colorectal Cancer. Cancers (Basel). 2019;11:1042.

27. Compton CC. Updated protocol for the examination of specimens from patients with carcinomas of the colon and rectum, excluding carcinoid tumors, lymphomas, sarcomas, and tumors of the vermiform appendix: a basis for checklists. Cancer Committee. Arch Pathol Lab Med. 2000;124:1016-25.

28. Fleming M, Ravula S, Tatishchev SF, Wang HL. Colorectal carcinoma: Pathologic aspects. J Gastrointest Oncol. 2012;3:153-73.

29. Chaleoykitti B. Comparative study between preoperative and postoperative histologic grading in adenocarcinoma of the colon and rectum. J Med Assoc Thai. 2005;88:1535-9.

30. Vega P, Valentin F, Cubiella J. Colorectal cancer diagnosis: Pitfalls and opportunities. World J Gastrointest Oncol. 2015;7:422-33.

31. Smith D, Ballal M, Hodder R, Soin G, Selvachandran SN, Cade D. Symptomatic presentation of early colorectal cancer. Ann R Coll Surg Engl. 2006;88:185-90.

32. Hamilton W, Round A, Sharp D, Peters TJ. Clinical features of colorectal cancer before diagnosis: a population-based case-control study. Br J Cancer. 2005;93:399-405.

33. Aakif M, Balfe P, Elfaedy O, Awan FN, Pretorius F, Silvio L i sur. Study on colorectal cancer presentation, treatment and follow-up. Int J Colorectal Dis. 2016;31:1361-3.

34. Baran B, Mert Ozupek N, Yerli Tetik N, Acar E, Bekcioglu O, Baskin Y. Difference Between Left-Sided and Right-Sided Colorectal Cancer: A Focused Review of Literature. Gastroenterology Res. 2018;11:264-73.

35. Yang SY, Cho MS, Kim NK. Difference between right-sided and left-sided colorectal cancers: from embryology to molecular subtype. Expert Rev Anticancer Ther. 2018;18:351-8.

36. Selvachandran SN, Hodder RJ, Ballal MS, Jones P, Cade D. Prediction of colorectal cancer by a patient consultation questionnaire and scoring system: a prospective study. Lancet. 2002;360:278-83.

37. Kolligs FT. Diagnostics and Epidemiology of Colorectal Cancer. Visc Med. 2016;32:158-64.

38. Vrdoljak E, Pleština S, Omrčen T, Juretić A, Belac Lovasić I, Krznarić Ž i sur. Smjernice za dijagnosticiranje, liječenje i praćenje bolesnika oboljelih od raka debelog crijeva. Liječ vjesn. 2018;140:241-7.

39. Prijevod europskih smjernica za osiguranje kvalitete probira i dijagnostike raka debelog crijeva. Hzjz.hr [Internet]. 2016 [citirano 25.6.2020.] Dostupno na: https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2016/02/EU_Smjernice_dc.pdf

40. Narula N, Ulic D, Al-Dabbagh R, Ibrahim A, Mansour M, Balion C i sur. Fecal occult blood testing as a diagnostic test in symptomatic patients is not useful: a retrospective chart review. Can J Gastroenterol Hepatol. 2014;28:421-6.

41. Strnad M, Sogoric S. Rano otkrivanje raka u hrvatskoj. Acta Med Croatica. 2010;64:461-8.

42. Swiderska M, Choromanska B, Dabrowska E, Konarzewska-Duchnowska E, Choromanska K, Szczurko G i sur. The diagnostics of colorectal cancer. Contemp Oncol (Pozn). 2014;18:1-6.

43. De Rosa M, Pace U, Rega D, Costabile V, Duraturo F, Izzo P i sur. Genetics, diagnosis and management of colorectal cancer (Review). Oncol Rep. 2015;34:1087-96.

44. Nikolaou S, Qiu S, Fiorentino F, Rasheed S, Tekkis P, Kontovounisios C. Systematic review of blood diagnostic markers in colorectal cancer. Tech Coloproctol. 2018;22:481-98.

45. Brierley J, Gospodarowicz M, O'Sullivan B. The principles of cancer staging. Ecancermedicalscience. 2016;10:ed61.

46. American Joint Committee on Cancer. AJCC cancer staging manual. 8. izd. Chicago: American Joint Committee on Cancer/Springer; 2017. str. 268, 9.

47. Fazio VW, Church JM, Delaney CP, Kiran RP. Current therapy in colon and rectal surgery. 3. izd. Philadelphia: Elsevier; 2017. str. 152-4, 302.

48. Beck DR, Wexner SD, Hull TL, Roberts PL, Saclarides TJ, Stamos MJ i sur. The ASCRS manual of colon and rectal surgery. 2. izd. New York: Springer-Verlag New York; 2014. str. 778, 97, 820-6.

49. Shackelford RT, Yeo CJ. Shackelford's surgery of the alimentary tract. 8. izd. Philadelphia: Elsevier; 2019. str. 1981-90.

50. Jayne DG, Thorpe HC, Copeland J, Quirke P, Brown JM, Guillou PJ. Five-year follow-up of the Medical Research Council CLASICC trial of laparoscopically assisted versus open surgery for colorectal cancer. Br J Surg. 2010;97:1638-45.

51. 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) Society Recommendations: 2018. World J Surg. 2019;43:659-95.

52. Sun Z, Kong XJ, Jing X, Deng RJ, Tian ZB. Nutritional Risk Screening 2002 as a Predictor of Postoperative Outcomes in Patients Undergoing Abdominal Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. PLoS One. 2015;10:e0132857.

53. Zelic M, Bender DV, Kelecic DL, Zupan Z, Cicvaric T, Maldini B i sur. Hrvatske smjernice za perioperativnu enteralnu prehranu kirurskih bolesnika. Liječ vjesn. 2014;136:179-85.

54. Kondrup J, Allison SP, Elia M, Vellas B, Plauth M, Educational i sur. ESPEN guidelines for nutrition screening 2002. Clin Nutr. 2003;22:415-21.

55. de van der Schueren MAE, Laviano A, Blanchard H, Jourdan M, Arends J, Baracos VE. Systematic review and meta-analysis of the evidence for oral nutritional intervention on nutritional and clinical outcomes during chemo(radio)therapy: current evidence and guidance for design of future trials. Ann Oncol. 2018;29:1141-53.

56. Freitas RDS, Campos MM. Protective Effects of Omega-3 Fatty Acids in Cancer-Related Complications. Nutrients. 2019;11:945.

57. Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, Bozzetti F i sur. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. Clin Nutr. 2017;36:11-48.

58. Prado CM, Purcell SA, Laviano A. Nutrition interventions to treat low muscle mass in cancer. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2020;11:366-80.

59. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Gomez JM, i sur. Bioelectrical impedance analysis--part I: review of principles and methods. Clin Nutr. 2004;23:1226-43.

60. Raeder H, Kvaerner AS, Henriksen C, Florholmen G, Henriksen HB, Bohn SK, i sur. Validity of bioelectrical impedance analysis in estimation of fat-free mass in colorectal cancer patients. Clin Nutr. 2018;37:292-300.

61. 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.

62. Khalil SF, Mohktar MS, Ibrahim F. The theory and fundamentals of bioimpedance analysis in clinical status monitoring and diagnosis of diseases. Sensors (Basel). 2014;14:10895-928.

63. Stobaus N, Pirlich M, Valentini L, Schulzke JD, Norman K. Determinants of bioelectrical phase angle in disease. The British journal of nutrition. 2012;107:1217-20.

64. Gupta D, Lammersfeld CA, Burrows JL, Dahlk SL, Vashi PG, Grutsch JF i sur. Bioelectrical impedance phase angle in clinical practice: implications for prognosis in advanced colorectal cancer. Am J Clin Nutr. 2004;80:1634-8.

65. Gomes TLN, Soares JDP, Borges TC, Pichard C, Pimentel GD. Phase angle is not associated with fatigue in cancer patients: the hydration impact. Eur J Clin Nutr. 2020. doi: 10.1038/s41430-020-0597-4.

66. Smedley F, Bowling T, James M, Stokes E, Goodger C, O'Connor O i sur. Randomized clinical trial of the effects of preoperative and postoperative oral nutritional supplements on clinical course and cost of care. Br J Surg. 2004;91:983-90.

8. SAŽETAK

Cilj: Cilj ovog istraživanja je analizirati utjecaj prijeoperacijske nutritivne potpore primjenom oralnih pripravaka koji sadrže EPA-u na nutritivni status i tjelesni sastav pacijenata oboljelih od ne-metastatskog kolorektalnog karcinoma.

Ispitanici i metode: Provedeno je retrospektivno istraživanje koje je uključivalo 76 pacijenata planiranih za elektivni kirurški zahvat zbog ne-metastatskog kolorektalnog karcinoma. Svi su bili liječeni na Klinici za kirurgiju KBC-a Split u razdoblju od 1. siječnja 2017. do 26. svibnja 2020. u skladu s protokolom ubrzanog oporavka nakon kirurškog zahvata (ERAS). Podaci su prikupljeni pretragom dokumentacije povijesti bolesti pacijenata, softvera bioimpedancijske vage (Tanita, MC-780 MA) i upitnika za procjenu nutritivnog rizika (NRS 2002).

Rezultati: U odnosu na *baseline* mjerenje (0. dan), nakon 7 dana došlo je do statistički značajnog povećanja vrijednosti faznog kuta (PhA), dok je omjer ukupne tjelesne tekućine i bezmasne tjelesne mase (TBW/FFM) ostao nepromijenjen. Vrijednosti mase masnog tkiva (FM) i postotka masnog tkiva (BF) su porasle, dok su se vrijednosti za bezmasnu tjelesnu masu (FFM), apendikularnu mišićnu masu (AMM), indeks apendikularne mišićne mase (AMMI), izvanstaničnu tekućinu (ECW), unutarstaničnu tekućinu (ICW) i ukupnu tjelesnu tekućinu (TBW) snizile bez statističke značajnosti. 14 dana nakon *baseline* mjerenja došlo je do statistički značajnog povećanja vrijednosti za PhA, FM i impedancije, dok su se vrijednosti za AMM, AMMi, predviđenu mišićnu masu (PMM), masu koštanog tkiva (BONEM), FFM, TBW, ECW, ICW i bazalni metabolizam (BMR) snizile. BF vrijednost je porasla bez statističke značajnosti. Jedan pacijent je prestao biti u nutritivnom riziku nakon provedene intervencije. ECW/ICW omjer je statistički značajno negativno korelirao s PhA vrijednostima na *baseline* mjerenju kod svih pacijenata.

Zaključak: Nutritivna intervencija EPA pripravcima nije dovela do mjerljivog poboljšanja ukupnog nutritivnog statusa kao ni značajne promjene tjelesnog sastava u korist bezmasne tjelesne mase (FFM) neovisno o trajanju intervencije.

9. SUMMARY

Diploma thesis title: Influence of preoperative oral nutritional support on nutritional status of patients with non-metastatic colorectal cancer

Objective: The aim of this study was to analyze the impact of preoperative nutritional support using oral preparations containing EPA on the nutritional status and body composition of patients with non-metastatic colorectal cancer.

Subjects and Methods: A retrospective study was conducted that included 76 patients planned for elective surgery for non-metastatic colorectal cancer. All were treated at the Clinic of Surgery, University Hospital of Split in the period from 1st January 2017 to 26th May, 2020 in accordance with the protocol of enhanced recovery after surgery (ERAS). Data was collected by searching patient history records, bioimpedance scale software (Tanita, MC-780 MA), and nutritional risk assessment questionnaire (NRS 2002).

Results: Compared to the baseline measurement (day 0), after 7 days there was a statistically significant increase in the value of the phase angle (PhA), while the ratio of total body water to fat free mass (TBW/FFM) remained unchanged. The values of fat mass (FM) and body fat percentage (BF) increased, while the values for fat free mass (FFM), appendicular muscle mass (AMM), appendicular muscle mass index (AMMI), extracellular water (ECW), intracellular water (ICW) and total body water (TBW) decreased without statistical significance. 14 days after baseline measurements there was a statistically significant increase in values for PhA, FM and impedance, while values for AMM, AMMi, predicted muscle mass (PMM), bone mass (BONEM), FFM, TBW, ECW, ICW and basal metabolic rate (BMR) decreased. The BF value increased without statistical significance. One patient ceased to be at nutritional risk after the intervention. There was a statistically significant negative correlation of the ECW/ICW ratio and PhA values on the baseline measurement in all patients.

Conclusion: Nutritional intervention with EPA preparations did not lead to a measurable improvement in overall nutritional status nor a significant change in body composition in favor of lean body mass (FFM) regardless of the duration of the intervention.

10. ŽIVOTOPIS

OPĆI PODATCI:

Ime i prezime: Ivan Maleš

Datum rođenja: 20. travnja 1994.

Mjesto rođenja: Split, Republika Hrvatska

Državljanstvo: hrvatsko

Adresa stanovanja: Zamrće 3, Kaštel Gomilica

E-mail: ivan.males@live.com

OBRAZOVANJE:

2001. – 2009. – Osnovna škola "Knez Trpimir" u Kaštel Gomilici

2009. – 2013. – III. Gimnazija (Prirodoslovno-matematička) Split

2013. – 2020. – Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu

ZNANJA I VJEŠTINE:

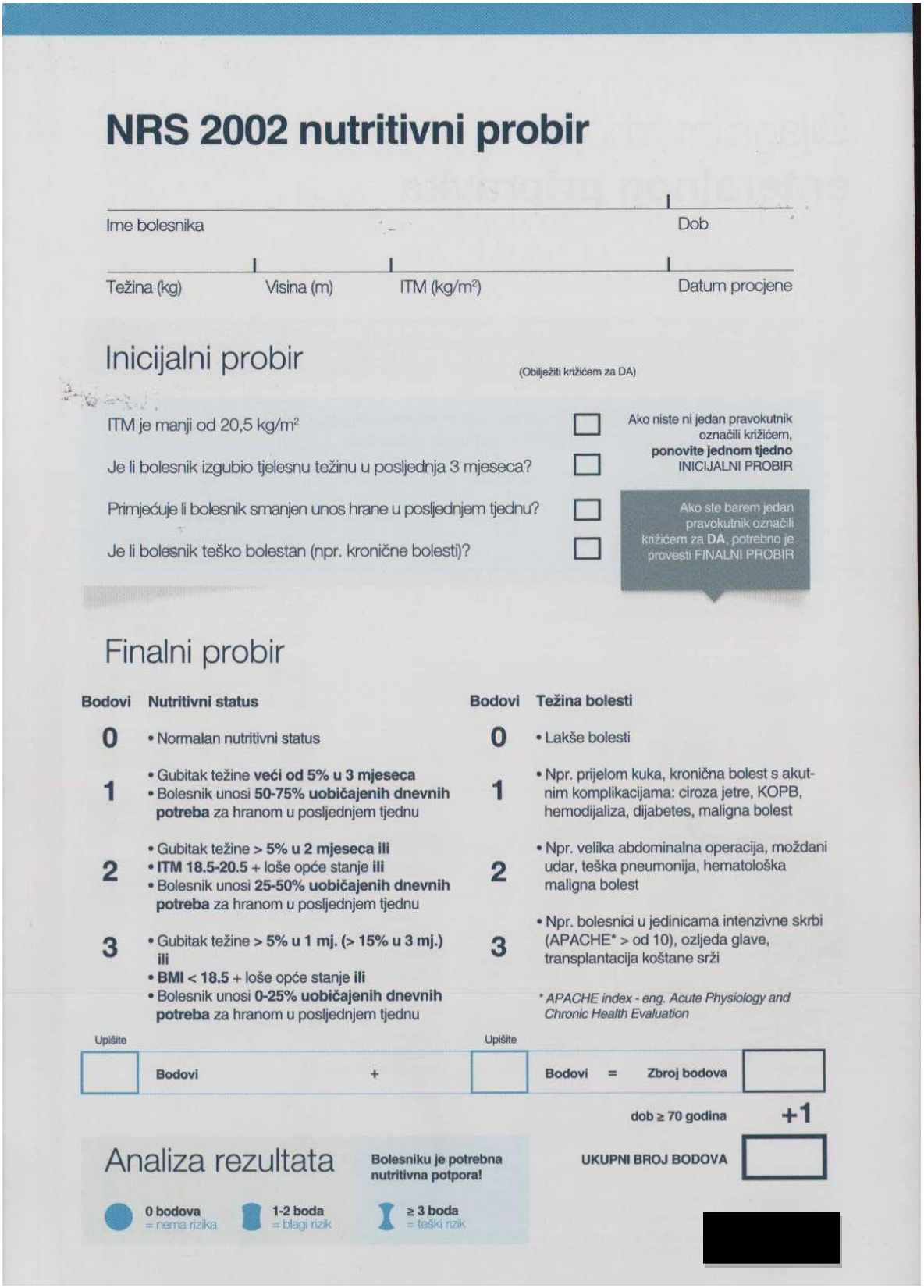
Aktivno korištenje engleskog jezika

Poznavanje švedskog jezika

Vozačka dozvola B kategorije

11. PRILOZI

Prilog 1. NRS 2002 upitnik



NRS 2002 nutritivni probir

Ime bolesnika

Dob

Težina (kg)

Visina (m)

ITM (kg/m²)

Datum procjene

Inicijalni probir

(Obilježiti križićem za DA)

ITM je manji od 20,5 kg/m² ☐

Je li bolesnik izgubio tjelesnu težinu u posljednja 3 mjeseca? ☐

Primjećuje li bolesnik smanjen unos hrane u posljednjem tjednu? ☐

Je li bolesnik teško bolestan (npr. kronične bolesti)? ☐

Ako niste ni jedan pravokutnik označili križićem, **ponovite jednom tjedno** INICIJALNI PROBIR

Ako ste barem jedan pravokutnik označili križićem za **DA**, potrebno je provesti FINALNI PROBIR

Finalni probir

Bodovi	Nutritivni status	Bodovi	Težina bolesti
0	• Normalan nutritivni status	0	• Lakše bolesti
1	• Gubitak težine **veći od 5% u 3 mjeseca** • Bolesnik unosi **50-75% uobičajenih dnevnih potreba** za hranom u posljednjem tjednu	1	• Npr. prijelom kuka, kronična bolest s akutnim komplikacijama: ciroza jetre, KOPB, hemodijaliza, dijabetes, maligna bolest
2	• Gubitak težine **> 5% u 2 mjeseca ili** • **ITM 18.5-20.5** + loše opće stanje **ili** • Bolesnik unosi **25-50% uobičajenih dnevnih potreba** za hranom u posljednjem tjednu	2	• Npr. velika abdominalna operacija, moždani udar, teška pneumonija, hematološka maligna bolest
3	• Gubitak težine **> 5% u 1 mj. (> 15% u 3 mj.) ili** • **BMI < 18.5** + loše opće stanje **ili** • Bolesnik unosi **0-25% uobičajenih dnevnih potreba** za hranom u posljednjem tjednu	3	• Npr. bolesnici u jedinicama intenzivne skrbi (APACHE* > od 10), ozljeda glave, transplantacija koštane srži

* *APACHE index - eng. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*

Upišite		Upišite		
☐	**Bodovi** +	☐	**Bodovi** = **Zbroj bodova**	☐
			dob ≥ 70 godina	**+1**
			UKUPNI BROJ BODOVA	☐

Analiza rezultata

Bolesniku je potrebna nutritivna potpora!

0 bodova = nema rizika

1-2 boda = blagi rizik

≥ 3 boda = teški rizik

[redacted]

Prilog 2. Rješenje Etičkog povjerenstva KBC-a Split

KLINIČKI BOLNIČKI CENTAR SPLIT
ETIČKO POVJERENSTVO

Klasa: 500-03/20-01/68
Ur.br.: 2181-147-01/06/M.S.-20-02
Split, 10.07.2020.

I Z V O D
IZ ZAPISNIKA SA ELEKTRONSKE SJEDNICE ETIČKOG POVJERENSTVA KBC SPLIT - 24.06.2020.

9.

Dr.sc. Jasenka Kraljević iz Klinike za kirurgiju KBC-a Split, uputila je Etičkom povjerenstvu zamolbu za odobrenje provedbe istraživanja:

" UTJECAJ PRIJEOPERACIJSKE ORALNE NUTRITIVNE POTPORE NA NUTRITIVNI STATUS PACIJENTA S NE-METASTATSKIM KOLOREKTALNIM KARCINOMOM"

Istraživanje za potrebe diplomskog rada studenta Ivana Maleša će se provesti u Klinici za kirurgiju KBC-a Split u lipnju 2020.

Nakon razmatranja zahtjeva, donijet je sljedeći

Z a k lj u č a k

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.

PREDSJEDNIK ETIČKOG POVJERENSTVA
KLINIČKOG BOLNIČKOG CENTRA SPLIT
PROF. DR. SC. MARIJAN SARAGA

KLINIČKI BOLNIČKI CENTAR SPLIT
Etičko povjerenstvo