

доц. д-р Марија Караколевска – Илова, вон. проф. д-р Дева Петрова

НЕГА НА ПАЦИЕНТИ СО КОЛО-РЕКТАЛЕН КАРЦИНОМ

Штип, 2025 година

Марија Караколевска – Илова, Дева Петрова
НЕГА НА ПАЦИЕНТИ СО КОЛО-РЕКТАЛЕН КАРЦИНОМ

Автори

Доцент д-р Марија Караколевска – Илова
Насловен вонреден професор д-р Дева Петрова

НЕГА НА ПАЦИЕНТИ СО КОЛО-РЕКТАЛЕН КАРЦИНОМ

Рецензенти

Професор д-р Лилјана Манева Костовска
Доцент д-р Илија Милев

Лектор

м-р Марија Иванова

Техничко уредување

Ристо Караколевски

Издавач

Универзитет „Гоце Делчев“ - Штип

За издавачот

уредник на издавачка продукција на УГД
д-р Лилјана Колева Гудева, редовен професор

Објавено во е-библиотека

<https://e-lib.ugd.edu.mk>

DOI <https://www.doi.org/10.46763/9786082771045>

CIP - Каталогизација во публикација

Национална и универзитетска библиотека "Св. Климент Охридски", Скопје

616.348/.35-006.6-052-083(035)

КАРАКОЛЕВСКА – Илова, Марија

Нега на пациенти со коло-ректален карцином [Електронски извор] / Марија Караколевска – Илова, Дева Петрова. - Штип : Универзитет "Гоце Делчев" - Штип, Факултет за медицински науки, 2025

Начин на пристапување (URL): <http://e-lib.ugd.edu.mk/1235>. - Текст во PDF формат, содржи XII, 52 стр., илустр. - Наслов преземен од екранот. - Опис на изворот на ден 09.05.2025. - Слика и кратка белешка за авторите: стр. 49-51. - Библиографија: стр. 45-48

ISBN 978-608-277-104-5

1. Петрова, Дева [автор]

а) Колоректален карцином -- Медицинска нега -- Прирачници

COBISS.MK-ID 65895685

УНИВЕРЗИТЕТ „ГОЦЕ ДЕЛЧЕВ“ – ШТИП

ФАКУЛТЕТ ЗА МЕДИЦИНСКИ НАУКИ



Автори

Доцент д-р Марија Караколевска – Илова

Насловен вонреден професор д-р Дева Петрова

НЕГА НА ПАЦИЕНТИ СО КОЛО-РЕКТАЛЕН КАРЦИНОМ

Штип, 2025

ПРЕДГОВОР

Во остварувањето на целите со третман на малигните заболување паралелно е важно да се овозможи што подобар квалитет на живот, што би требало да се спроведува уште од самиот почеток на третманот. Со тоа би се намалил морбидитетот кај пациентот како од основното заболување, така и од другите коморбидитетни состојби, а од друга страна, би се постигнал и подобар резултат од самиот третман.

Пристапот кон пациентите со малигно заболување е мултидисциплинарен и вклучува хирург, радиолог, патолог, онколог, радиотерапевт и секако како една од најважните алки е и медицинската сестра.

Пристапот кон секој пациент е индивидуален, воден од карактеристиките на самиот тумор и од карактеристиките на самиот пациент.

Медицинската онколошка сестра е онаа која го води и насочува пациентот низ целиот процес на специфичниот онколошки третман. Тоа бара посебна обука, како за начинот на правилно спроведување на третманот, така и правилна едукација на пациентот за низата несакани ефекти од онколошката терапија во тек на самиот процес.

Ова учебно помагало претставува еден едукативен водич на медицинската сестра за препознавање на состојбите кај пациентите со коло-ректален карцином во текот на онколошкиот третман. Правилната едукација на медицинската сестра, всушност, значи и успех при лекувањето на овие пациенти, бидејќи таа е онаа која ќе ја пружи соодветната нега за подобар квалитет на живот.

Од авторите

СОДРЖИНА

1. ВОВЕД	1
2. АНАТОМСКИ КАРАКТЕРИСТИКИ НА КОЛОН И РЕКТУМ	3
2.1 Анатомија на колон и ректум	3
2.2 Хистолошка градба на колон и ректум	4
3. ЕПИДЕМИЛОГИЈА НА КОЛО-РЕКТАЛЕН КАРЦИНОМ.....	5
4. ЕТИОЛОГИЈА НА КОЛО-РЕКТАЛЕН КАРЦИНОМ.....	9
4.1 Ризик фактори кај коло-ректален карцином	9
4.1.2 Ризик фактори кои не може да се превенираат (непроменливи)	9
4.1.3 Ризик фактори кои може да се превенираат (променливи)	10
5. ЛОКАЛИЗАЦИЈА, СИМПТОМИ И ЗНАЦИ НА КОЛО-РЕКТАЛЕН КАРЦИНОМ	11
5.1 Локализација на колоректален карцином.....	11
5.2 Знаци и симптоми кај коло-ректален карцином	11
6. ДИЈАГНОСТИЧКИ МОДАЛИТЕТИ НА КОЛО-РЕКТАЛЕН КАРЦИНОМ	13
7. ПАТОЛОШКИ КАРАКТЕРИСТИКИ НА КАРЦИНОМ НА КОЛОН И РЕКТУМ.....	15
8. НАЧИН НА РАСТ И МЕТАСТАЗИРАЊЕ НА КАРЦИНОМ НА КОЛОН И РЕКТУМ	15
8.1 Раст на карцином на колон и ректум	15
8.2 Начин на метастазирање на коло-ректален карцином	15
9. ОДРЕДУВАЊЕ НА СТАДИУМ НА КОЛОРЕКТАЛЕН КАРЦИНОМ	17
9.1 ТНМ Класификација на колоректален карцином	17
9.1.1 Примарен тумор (Т)	17
9.1.2 Регионални лимфни јазли (N)	17
9.1.3 Далечни метастази (M)	18
9.2 Стадиуми на карцином на колон/ректум	18
10. ТРЕТМАНСКИ МОЖНОСТИ КАЈ КОЛОРЕКТАЛЕН КАРЦИНОМ.....	21
10.1 Третмански опции кај инвазивен ресектибилен неметастатски карцином на колон	21
10.1.1 Хируршка ресекција.....	21
10.1.2 Онколошки третман на ресектибилен карцином на колон (адјувантна/неoadјувантна хемотерапија /биолошка терапија).....	22
10.1.3 Третмански опции според стадиумот на дебелоцревен карцином	23
10.2 Третмански модалитети на ресектибилен ректален карцином	23

10.2.1 Хируршка ресекција.....	23
10.2.2 Предоперативна (неoadјуватна терапија).....	23
10.2.3. Постоперативен (адјувантен третман)	23
10.3 Радиотерапија кај ректален карцином.....	24
10.3.1. Симулација и планирање.....	24
11. ТРЕТМАНСКИ МОДАЛИТЕТИ НА МЕТАСТАТСКА БОЛЕСТ КАЈ КОЛОРЕКТАЛЕН КАРЦИНОМ	25
11.1 Неодајуватна и адјувантна терапија на ресектибилна метастатска болест	25
11.2 Хемотерапија за напредната или метастатска болест	25
12. НЕСАКАНИ ЕФЕКТИ ОД ПРИМЕНЕТАТА ОНКОЛОШКА ХЕМОТЕРАПИЈА И СПРАВУВАЊЕ СО ИСТИТЕ	27
12.1 Третман на несакани ефекти како резултат од применетата хемотерапија	27
12.2 Несакани токсични ефекти од хемотерапијата	27
12.2.1 Гадење и повраќање	27
12.2.2 Миелосупресија	28
12.2.3 Алопеција	29
12.2.4 Стоматитис (мукозитис).....	29
12.2.5 Дијареа.....	31
12.2.6 Промени на кожата и ноктите во тек на хемотерапија (hand-foot syndrome) 33	
12.2.7 Екстравазација.....	34
13. НЕСАКАНИ ЕФЕКТИ ОД ПРИМЕНЕТАТА ЗРАЧНА ТЕРАПИЈА (РАДИОТЕРАПИЈА) И СПРАВУВАЊЕ СО ИСТИТЕ	37
13.1 Локални (кожни) несакани реакции од зрачната терапија.....	37
13.2 Нега на кожа кај пациенти на зрачен третман	37
13.3 Општи несакани ефекти при зрачен третман и начин на справување со истите	38
14. ПАЛИЈАТИВНА НЕГА И КВАЛИТЕТ НА ЖИВОТ КАЈ ПАЦИЕНТИ СО КОЛО- РЕКТАЛЕН КАРЦИНОМ.....	39
14.1 Домашна палијативна нега	40
15. КАНЦЕРСКА БОЛКА И ПРИНЦИПИ НА ЛЕКУВАЊЕ (БОЛЕН СИНДРОМ).....	41
15.1 Начин на настанување и видови на болката.....	41
15.2 Принципи на терапија на болка	42
15.3 Третман на болка.....	42

15.4 Аналгетска терапија кај онколошки болен (основни принципи)	43
16. СКРИНИНГ ПРОГРАМА КАЈ КОЛОРЕКТАЛЕН КАРЦИНОМ.....	45
ЛИТЕРАТУРА	47

1. ВОВЕД

Коло-ректалниот карцином е најчеста малигна болест на гастроинтестиналниот тракт. Се развива во текот на неколку години како резултат на постепена акумулација на генетски и епигенетски промени во клетката кои доведуваат до малигна трансформација на нормалната слузница на дебелото црево и/или ректумот. Истиот велиме дека има мултифакторна етиологија поради генетската основа, фактори на животната средина и/или воспалителни болести на цревата.

Дебелоцревниот карцином е голем и значаен глобален јавно здравствен проблем, чиј значаен пораст е забележан во последните неколку децении. Тој е трет најчесто дијагностициран малиген тумор и втора најчеста причина за смрт од карцином. Секоја година, повеќе од 1.200.000 луѓе во светот се дијагностицирани со карцином на колон, додека речиси повеќе од половина од тој број умираат. Според Меѓународната агенција за истражување на карциноми (IARC/Interactive Database of Cancer Incidence and Mortality) GLOBOCAN 2020, се проценува дека има скоро 2 милиони новодијагностицирани случаи на карцином на дебелото црево во светот кај двата пола и повеќе од 930.000 смртни случаи од оваа болест.

Според полот е на трето место по зачестеност кај мажите, зад карцином на простата и белите дробови, додека кај жените е на второ место, веднаш зад карциномот на дојка. Ризикот од болест се зголемува со возраста при што просечната возраст е 65 години. Освен наследните форми на болеста, колоректалниот карцином ретко се појавува пред 40-тата година од животот. Околу 90% од пациентите се постари од 50 години.

Етиологијата на колоректалниот карцином не е прецизно дефинирана, но генетските фактори и факторите на животната средина како што се навиките во исхраната, дебелината, пиењето алкохол и пушењето на цигари како и физичката неактивност играат голема улога во неговиот развој.

Околу 75% од случаите на дебело црево и ректум се спорадични, додека останатите 25% се јавуваат кај пациенти со зголемен ризик. Оваа група на пациенти ги вклучува пациентите со инфламаторни заболувања на цревата, фамилијарна аденоматозна полипоза (FAP), наследен неполипозен колоректален карцином (HNPCC), кај кои три или повеќе членови ја имаат болеста, од кои едниот е помлад од 50 години, со вклучување на најмалку две генерации и лица со силна семејна историја на колоректален карцином.

Индивидуализираниот пристап во третманот се остварува како резултат на подобрувања во истражувања на патофизиолошките процеси во канцерогенезата на овој карцином, што од друга страна го прошири опсегот на достапни третмани и за локална и за напредната болест. Новите опции за третман го удвоија вкупното преживување за напредната болест до 5 години, сепак преживувањето е најдобро за оние без метастатска болест.

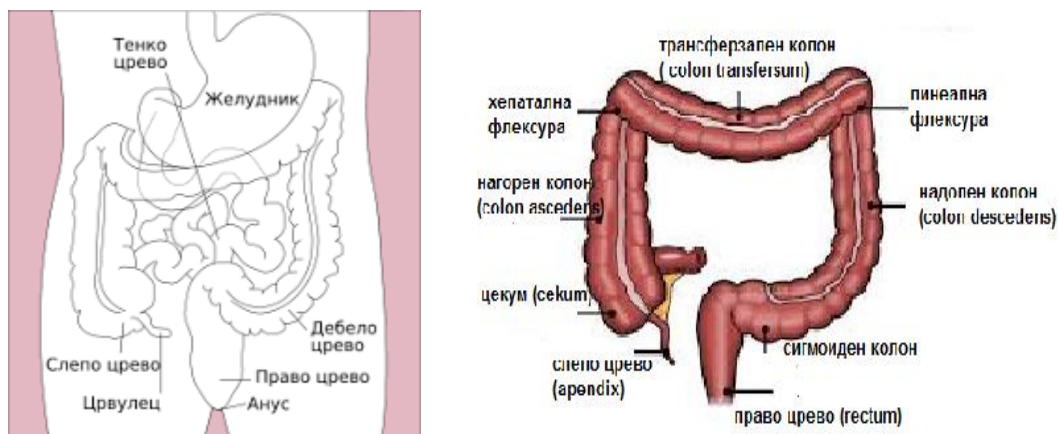
Земајќи го фактот од податоците дека болеста станува симптоматска само во напредна фаза и дека постои можност за намалување на овие податоци преку организирање соодветна здравствена заштита и превенција, во светски рамки се спроведуваат организирани програми за скрининг, чија цел е да се зголеми раното откривање и да се намали морбидитетот и смртност од колоректален карцином .

2. АНАТОМСКИ КАРАКТЕРИСТИКИ НА КОЛОН И РЕКТУМ

2.1 Анатомија на колон и ректум

Дебелото црево, *intestinum crassum*, е дел од дигестивниот тракт, долго околу 150см. Тоа е пократко, но и пошироко од тенкото црево, *intestinum tenue*, од кое продолжува и завршува на аналниот отвор, *anus*.

Цекумот (*caecum*) е почетниот дел од дебелото црево, на чие дно има тенок израсток, *appendix vermiformis*, кое има голем број лимфни јазли. Затоа се нарекува цревна тонзила, а се наоѓа во долниот десен дел на абдоменот, во т.н. илеоцекален регион. Потоа цекумот е ориентиран нагоре и станува нагорно црево, *colon ascendens*, и таков стигнува до црниот дроб. Тој дел од дебелото црево е прикачен на задниот абдоминален ѕид. Потоа цревата се ротира налево и се протега лево од желудникот под дијафрагмата како *colon transversum*, попречното црево, кое е слободно бидејќи има мезентериум. Дебелото црево надолу се спушта на левата страна, исто така косо, како надолно црево, *colon descendens*, а на влезот во малата карлица се искривува во форма на грчката буква сигма, *colon sigmoideum*, односно извртено дебело црево, со мезентериум. Правото црево, *rectum*, е последниот дел од колонот, исто така и дигестивниот систем, и продолжува до свитканото црево на ниво на третиот сакрален пршлен и завршува со аналниот отвор, *anus* (слика 1).

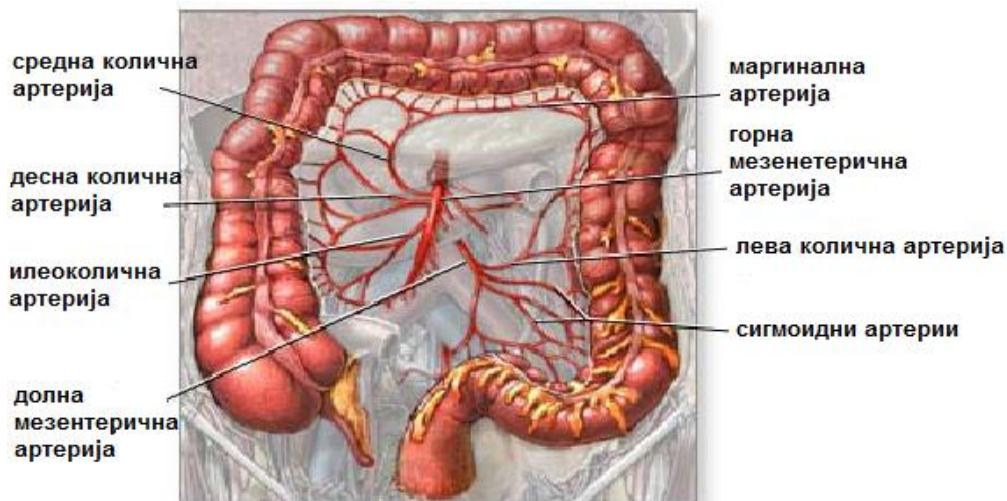


Слика 1: Анатомија на колон и ректум (<https://fascrs.org/patients/diseases-and-conditions/a-z/the-colon>)

Почетните две третини од дебелото црево се васкуларизирани од горната мезентерична артерија (потекнуваат од средната ембриолошка туба). За разлика од нив крајниот дел до аналниот канал (потекнува од долната ембриолошка туба) се васкуларизира од долната мезентерична артерија. Ваквите ембриолошки и разлики во васкуларизацијата овозможуваат поделба на десен и лев колон (слика 2).

Лимфните садови преку кои се одвива лимфната дренажа се распоредени напоредно со артериите. Лимфните садови започнуваат во *lamina muscularis* во ѕидот од цревата, за да потоа лимфата се дренира преку епиколичните, параколичните, интермедијарните и централните лимфни жлезди. Преку гранките на *p.vagus*, како и гранки на сплахничкиот плексус е претставена инервацијата на колонот. Инервацијата на ректумот пак се одвива преку автономниот систем и неговите симпатички и парасимпатички гранки преку кои се одвива и инервацијата и на останатите органи во малата карлица. Ректумот, простатата, уретрата, семените везикули, мочниот меур и мускулите на дното на мала карлица се инервирани од *pn.erigentes*, односно од парасимпатичките нервни влакна кои потекнуваат од C2 до C4. Ваквиот тип на

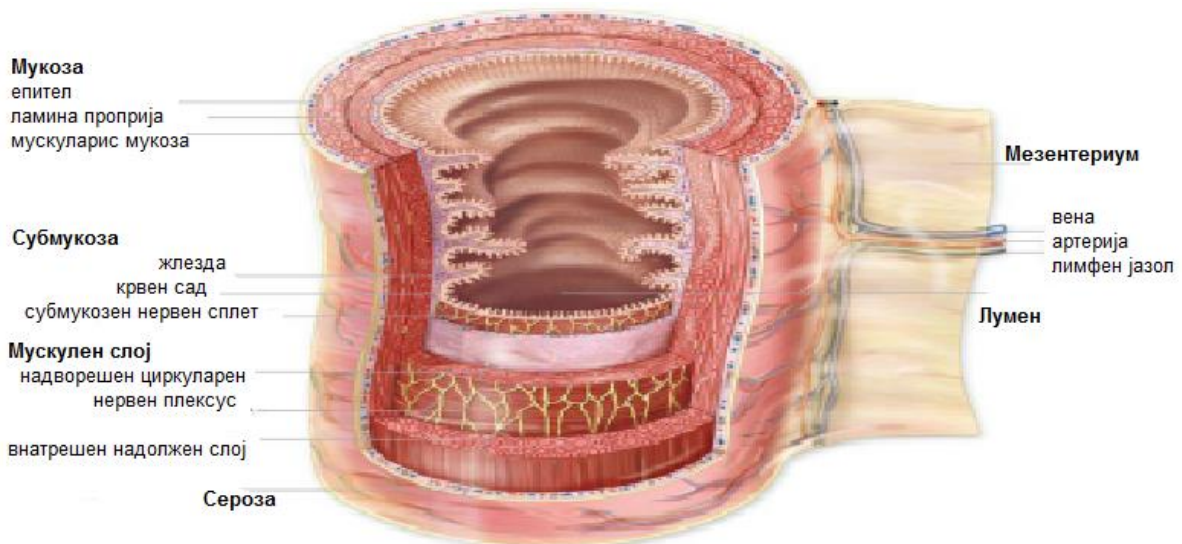
инервација е важен при оперативните процедури на ректум со цел презервација на овие нервни влакна чии оштетувања би довеле до атонија на мочниот меур или до импотенција. Од преганглионарните влакна во лумбалниот спланхникус од сегментот од L1 до L3 е овозможена ректалната симпатична инервација. Постганглионарните влакна започнуваат од преаорталниот плексус над аорталната бифуркација и се спуштаат во малата карлица како 4 леви и десни хипогастрични нерви. Нивното оштетување при оперативни зафати на ректумот води до нарушување во ејакулацијата (Османи, 2018).



Слика 2: Васкуларизација на колон и ректум
<https://medlineplus.gov/ency/imagepages/8831.htm>

2.2 Хистолошка градба на колон и ректум

Сидот на колонот хистолошки е составен од слој на мукоза, субмукоза, мускулен слој, субсероза и сероза. Епителот кој ги обложува криптиите и лигавицата е претставен со еднослоен цилиндричен епител. Во составот на субмукозата влегуваат плазма клетки, макрофаги и лимфоцити, масно ткиво, додека под мускулниот слој се наоѓаат два нервни плексуса : Меиснеров и Хенлеов. Мускулниот слој во кој се наоѓа густа мрежа на крвни и лимфни садови е изграден од надолжен надворешен и циркуларен внатрешен слој, со Ауребаховиот плексус помеѓу. Серозната обвивка ја сочинуваат мезотелни клетки. Надворешниот слој на ректумот всушност го претставуваат спојувањето на трите траки од колонот (слика 3).

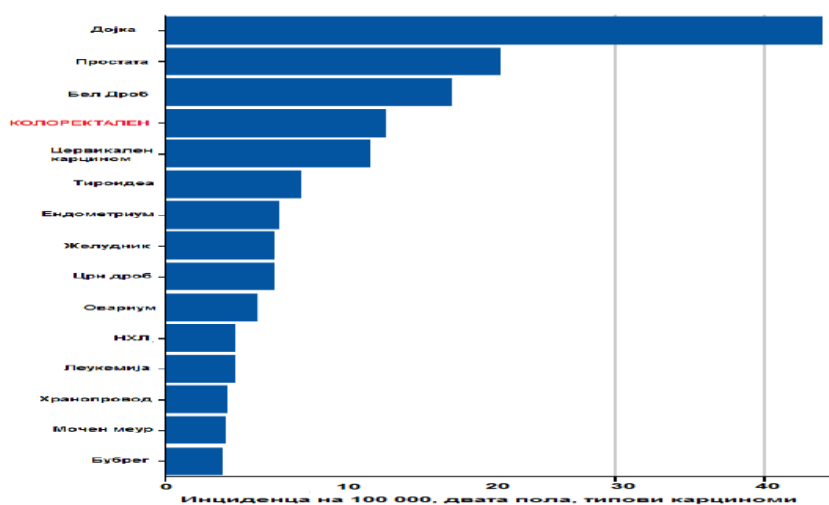


Слика 3: Хистолошка градба на колон и ректум (<https://histology.siu.edu/erg/G1184b.htm>)

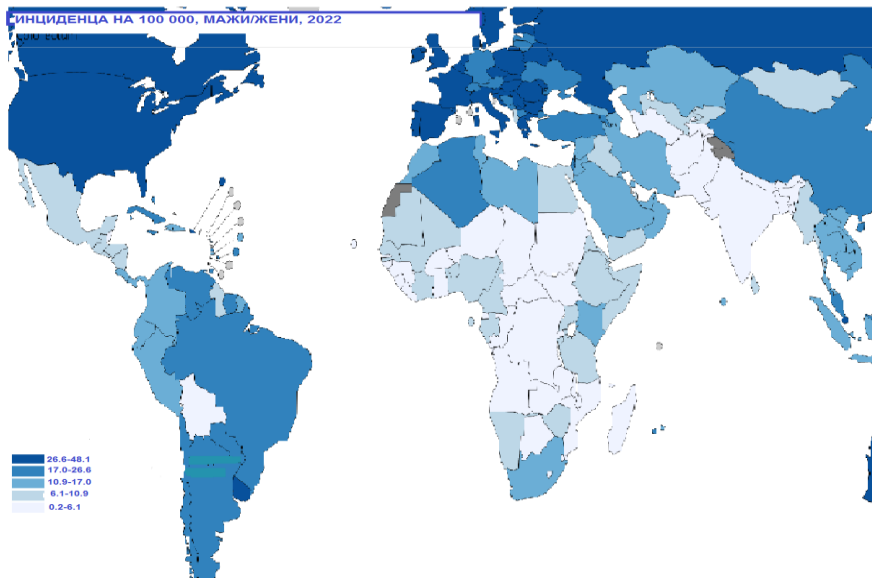
Поставеноста на колонот во абдоминалната празнина е важен момент при планирана онколошка ресекција, при што за разлика од асцедентниот и десцедентниот дел од колонот кои се сместени ретроперитонеално, цекумот, трансверзалниот колон и сигмата се интраперитонеални делови кои имаат развиен мезоколон во кој се сместени крвните садови и лимфните јазли.

3. ЕПИДЕМИЛОГИЈА НА КОЛО-РЕКТАЛЕН КАРЦИНОМ

По карциномот на дојка и белодробниот карцином, дебелоцревниот карцином е трет најчест карцином во светот (17.2/100 000) (слика 4 и 5). Инциденцата е посебно висока во развиените земји (дури 63% од малигномите), со инциденца кај машката популација од 9.4% и 10.1% кај женската популација. За разлика од Африка и Азија со инциденца од 5/100 000, во Западна Европа, САД, Австралија и Нов Зеланд истата е 40/100 000 популација (Siegel et al., 2020). Коло-ректалниот карцином е трет најчест карцином во машката популација и втор најчест во женската популација.

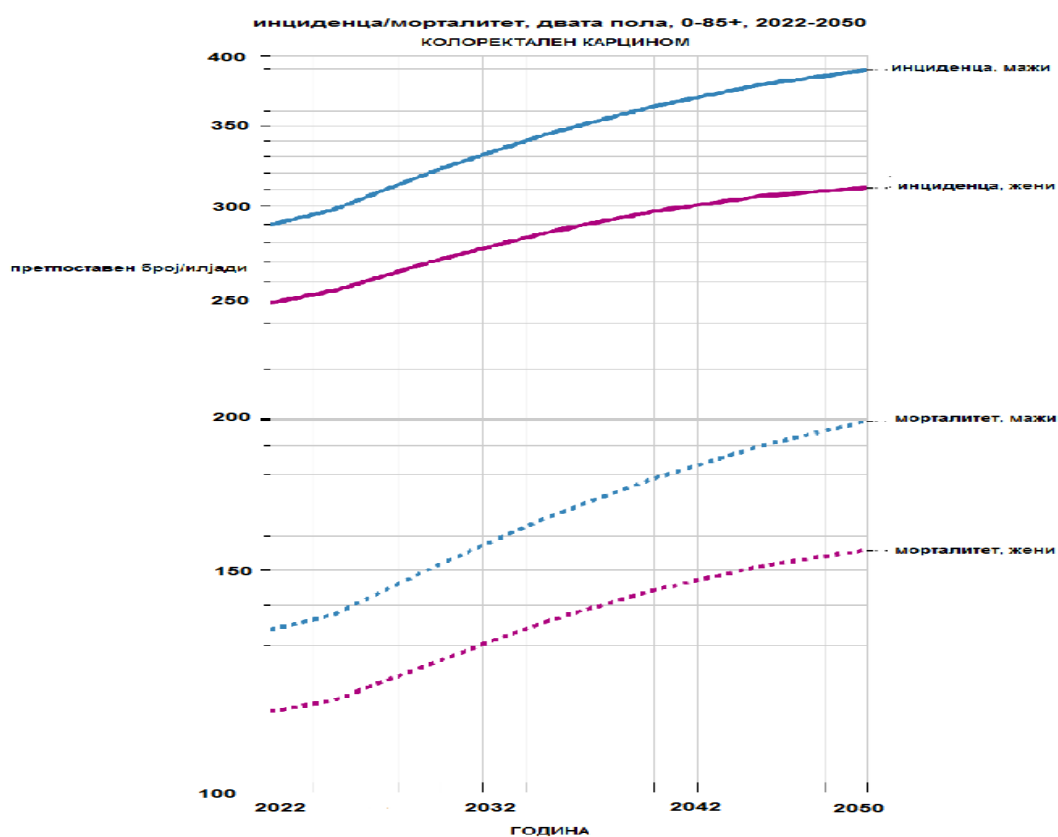


Слика 4: Инциденца на коло-ректален карцином во светот (GLOBOCAN, 2022)



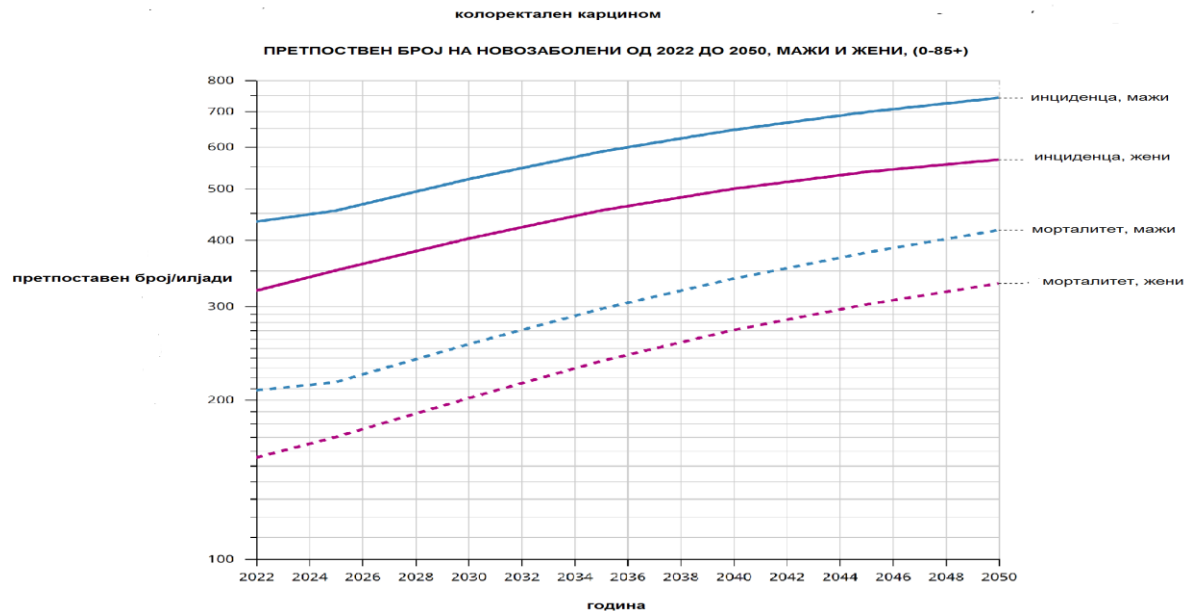
Слика 5: Инциденца на коло-ректален карцином во светот (GLOBOCAN, 2022)

Се пресметува за експоненцијален раст на инциденцата на колоректален карцином од 2022 до 2050 година во Европа, при што истата е поголема кај машкиот пол (297.9 милиони/2025 на 388.9 милиони/2050 година кај машки пол, односно 255.1 милиони/2025 на 310.6 милиони/2050 кај женски пол). Истиот тренд се проценува и за морталитетот (слика 6).



Слика 6: Инциденца на морбидитет и морталитет на коло-ректален карцином (GLOBOCAN, 2022)

Значителен раст на инциденца и морталитет посебно во високо развиените земји (454.1 милиони/2025 на 741.3 милиони/2050 година кај машки пол, односно 350.3 милиони/ 2025 на 566.9 милиони/2050 кај женски пол) (слика 7).



Слика 7: Инциденца на морбидитет и морталитет на коло-ректален карцином:мажи/жени (GLOBOCAN, 2022)

Во однос на возраста, карциномот на колон и ректум е заболување на постарата возрасна популација (над 50 годишна возраст се 90% од случаите). За жал, како и кај другите малигнитети постои поместување на долната граница, при што неретко е зачестена појавата и кај 30-40 годишна возрасна група.

Коло-ректалниот карцином останува сериозен јавно-здравствен проблем од повеќе аспекти: појава кај помладото работоспособно население, дијагноза во напреднат стадиум кој бара посовремен третман со економско влијание како врз државата така и врз семејствата, но и економскиот импакт од посебната нега кај овие пациенти.

4. ЕТИОЛОГИЈА НА КОЛО-РЕКТАЛЕН КАРЦИНОМ

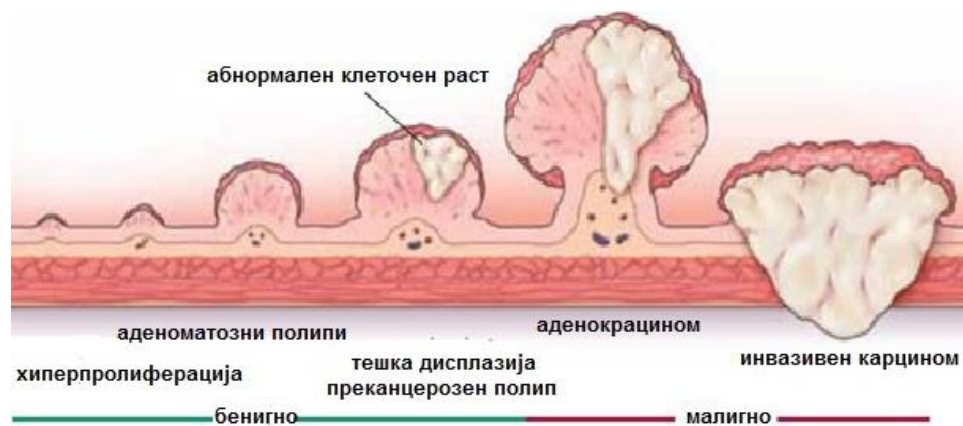
Во малигна трансформација на клетката учествуваат повеќе фактори од егзогена природа (стил на живот, дебелина) во комбинација на еднородни фактори односно на генетски предиспонирачки фактори. Поради тоа етиологијата на колоректалниот карцином велиме дека е мултифакторијална. Во најголем дел (75% од случаите) колоректалниот карцином е спорадичен, додека во 25% е наследен.

4.1 Ризик фактори кај коло-ректален карцином

Ризик факторите за настанување на карцином на колон и ректум долг период подлежат на разни истражувања се со цел соодветна превенција. Од една страна во ризик фактори се вбројуваат состојби кои не може да се превенираат како што се инфламаторни заболувања (Кронова болест, улцерозен колит, инфламаторно цревно заболување, лична анамнеза за полипоза или карцином) или генетски заболувања (наследен неполипозен колоректален канцер, семејна анамнеза за колоректален карцином, фамилијарна аденоматозна полипоза), возраст. Од друга страна, во ризик фактори се вбројуваат состојби кои може да се превенираат како што се дебелина, пушење, конзумирање на алкохол, неадекватна исхрана (Османи, 2018).

4.1.2 Ризик фактори кои не може да се превенираат (непроменливи)

Кај поголем дел од колоректалните карциноми (95%) прекурзорни лезии за нивно настанување претставуваат вилозен и тубуларен аденом (неопластични полипи) (слика 8).



Слика 8: Малигна трансформација и настанување на колоректален карцином (https://www.researchgate.net/figure/Benign-and-Malignant-colorectal-cancer_fig1_376046337)

Инфламаторните цревни заболувања (Кронова болест/инфламација на целата дебелина на сидот и улцерозен колит/инфламација на мукозата) го зголемуваат релативниот ризик од 4 до 20 пати за развој на дебелоцревен карцином.

Генетската предиспозиција, односно наследниот фактор е ризик фактор кај 5-10% од случаите. Фамилијарна аденоматозна полипоза (ФАП) и наследен неполипозен колоректален карцином (ННКРЦ) се најчестите наследни причини.

Колоректалниот крацином најчесто се појавува спорадично и не е поврзан со некоја предиспонирачка болест или фамилијарна анамнеза. Сепак, кај дури 20% од случаите постои фамилијарна анамнеза за колоректален карцином, при што ризикот е зголемен, посебно кај возраст помлада од 60 години, доколку еден или повеќе роднини од прв

ред се со историја за аденоматозен полип или колоректален карцином (Ahsan et al., 1998, Османи, 2018).

4.1.3 Ризик фактори кои може да се превенираат (променливи)

Културните карактеристики, социјалните карактеристики како и животниот стил се сметаат за значајни ризик фактори кај колоректалниот карцином. Но, истите може да се превенираат доколку се доволно знае за истите, односно постои соодветна здравствена едукација на населението за превенција.

Во овие ризик фактори, но во исто време и фактори за превенција спаѓаат: пушење, намалена физичка активност која пак доведува до прекумерна телесна тежина која е директно поврзана со развој на малигномот. Ацеталдехидот како метаболит на алкохолот покажано е дека има карциногено дејство, а во комбинација со пушењето може да доведат до специфични мутации на ДНК молекулата (Botteri et al., 2020).

Животниот стил на луѓето во развиените земји е поврзан со несоодветна исхрана, односно консумација на храна сиромашна со растителни влакна и богата со заситени масни киселини, а тоа се поврзува со високата инциденца на колоректален карцином кај оваа популација (Klatsky et al., 2015). Од друга страна, миграционите студии го покажаа зголемувањето на инциденцата при преселба од ниско ризични земји (пр.Јапонија) во високо ризични земји (пр.САД) (Османи, 2018).

Исхраната претставува најзначаен надворешен фактор идентификуван во етиологијата на карциномот на колонот. Светската Фондација за Истражување на Карциномите (World Cancer Research Fund) и Американскиот Институт за Истражување на Карциноми (American Institute for Cancer Research) во своите извештаји за исхрана, физичка активност и превенција на карциномите заклучија дека карциномот на дебелото црево е болест која најчесто може да се превенира со адекватна исхрана и физичка активност (zdravstvo.gov.mk, Османи, 2018).

Умерена позитивна поврзаност со појава на карцином на колонот, особено кај мажите, покажаа и метаболичките синдроми како: зголемен обем на половината, нарушувања во липидниот метаболизам, нарушување во метаболизмот на глукозата, хипертензијата и сл. (Kyu et al., 2016).

5. ЛОКАЛИЗАЦИЈА, СИМПТОМИ И ЗНАЦИ НА КОЛО-РЕКТАЛЕН КАРЦИНОМ

5.1 Локализација на колоректален карцином

Карциномот на колон може да започне во неговиот почетен дел (цекум), во главниот дел на дебелото црево (колон) или во долниот дел на дебелото црево-ректум. Најголем дел од колоректалните карциноми се резвиваат на ниво на сигма (околу 40%), следуваат цекум и асценден колон со 25-35%. Ректумот е пределекционо место во 10-15%, со подеднаква зафатеност на останатите локализации. Со воведувањето на современите дијагностички методи како што е панколоноскопијата се овозможи испитување на речиси сите делови од колонот, при што се забележува почесто зафаќање на десниот колон.

5.2 Знаци и симптоми кај коло-ректален карцином

Болеста генерално започнува постепено и во повеќето случаи клинички се манифестира со знаци на нарушување на функцијата на цревата, како што се: дијареа, опстипација, промени во дебелината на столицата, крв и/или слуз во столицата, општа слабост, губење на тежината и анемија.

Колоректалниот карцином може да се манифестира во три клинички форми: кај две третини од случаите е евидентен бавен почеток на хронични симптоми; кај 16% се појавува акутна цревна опструкција, додека перфорација со перитонитис е карактеристична во само 7 % од случаите.

Според локализацијата на карциномот, за разлика од симптоматологијата на лев колон и ректум, карцином на десниот колон се карактеризира со помала симптоматологија. Ова се поврзува со анатомските и физиолошките карактеристики на колонот, имено десниот колон е со поголем дијаметар и со потечна содржина. Помалиот дијаметар на лев колон со полутечна до цврста содржина доведува до порана обструкција која резултира до појава на симптоми (Османи, 2018).

Карциномот на дебелото црево се одликува со релативно некарактеристични симптоми при што можат да се поделат на *субакутни и акутни*.

A) Субакутни симптоми

Субакутни симптоми кај карцином на десен колон:

Колоректалниот карцином најчесто се манифестира со крварење. Меѓутоа, неретко крварењето е окултно, при што прва манифестација е една хронична (феродефицитарна) анемија резистентна на терапија. Ова е карактеристично за карциноми локализирани во десен колон, при што произлегуваат *субакутните симптоми*: бледило, замор, вртоглавица и палпитации (Османи, 2018). Не ретко, карциномот на десен колон се чувствува како палпабилна маса во десен хемиабдомен.

Субакутни симптоми кај карцином на лев колон:

Субакутните симптоми на левото дебело црево вклучуваат грчевити болки кои најчесто се појавуваат во хипогастриумот (долниот дел на абдоменот). Карциномите на левото дебело црево често го стеснуваат луменот на цревата, со рана појава на знаците на нарушена перисталтика: опстипација, парадоксална дијареа и стеноична перисталтика, крв и слуз во столицата. Туморите на левото дебело црево не можат да се почувствуваат поради нивната анатомски длабока локација (Османи, 2018).

Карциномот на лев колон може да се презентира и со крв во столицата од светло црвена до темна во зависност од локализацијата на малигниот процес.

Симптоми кај карцином на ректум:

Карциномот на ректум може да се презентира со следнава симптоматологија: крварење, анемија, промени во конзистентноста и зачестеноста на столицата, тenezми, анорексија, губење на тежината, гадење, повраќање и замор. Болката во карлицата и тenezмите често се знак за напредна фаза на болеста со инвазија на мускулите и нервите на дното на карлицата. Болка во горниот десен квадрант на абдоменот, температура и потење, хепатомегалија, асцит, плеврален излив и супраклавикуларна лимфаденопатија се знаци за метастатска болест.

Б) Акутни симптоми

Присутната обструкција или перфорација на цревата се причина за појавата на акутни симптоми (абдоминална колика, илеус, перитионитис, сепса). Ризикот од смрт од колоректален карцином при појава на опструкција е зголемен за 1.4 пати, додека при појава на перфорација за 3.4 пати.

6. ДИЈАГНОСТИЧКИ МОДАЛИТЕТИ НА КОЛО-РЕКТАЛЕН КАРЦИНОМ

Дијагностичките модалитети кај колоректален карцином вклучуваат: правилно земена анамнеза (лична и фамилијарна), детален физикален преглед и соодветни дијагностички процедури.

Правилно земената анамнеза, особено во делот на симптомите, нивниот вид и перзистирање се значајни во правилно насочување на пациентот кон дополнителни иследувања. Физикалниот преглед вклучува палпација и перкусија на абдоменот (карциномот во десен хемиабдомен може да се презентира како палпабилна маса), со осврт и на хепар (хепатомегалија). Дигиталниот ректален преглед овозможува детектирање на палпабилна маса на ниво на ректум и одредување на нејзиниот сооднос со околните структури.

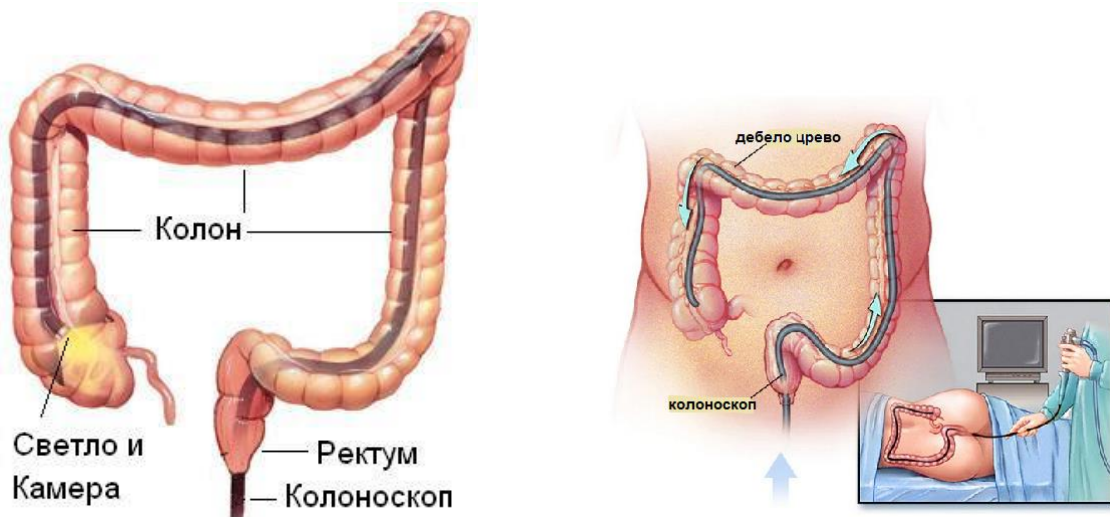
Дијагностичките процедури кои се спроведуваат за докажување на присуство на дебелоцревен малигном вклучуваат: колонскопија/панколоноскопија со биопсија на суспектните промени, локализација на карциномот, детектирање на синхрони метастатски промени и нивна локализација, како и во насока на проценка на операбилноста. Дијагнозата на карцином на колонот може да биде поставена *при појава на симптоми* кај пациентот или како резултат на *скрининг програма*.

Симптоматологијата кај дебелоцревиот карцином варира и е во корелација со стадиумот на заболувањето. *Ран стадиум* на коло-ректален карцином не ретко е асимптоматичен и/или се презентира со неспецифична симптоматологија (дискомфорт во абдомен, анорексија/губиток на телесна тежина, промени во навики за дефекација: опстипација/дијареа). Карциномот во *напреднат стадиум/метастатска болест* се карактеризира со симптоматологија во зависност од локалната инвазија на карциномот и органот на метастазирање.

Скрининг програмите завземаат значајно место во раната дијагноза на колоректален карцином, особено ако се земе фактот дека истиот е асимптоматичен во раната фаза од својот развој.

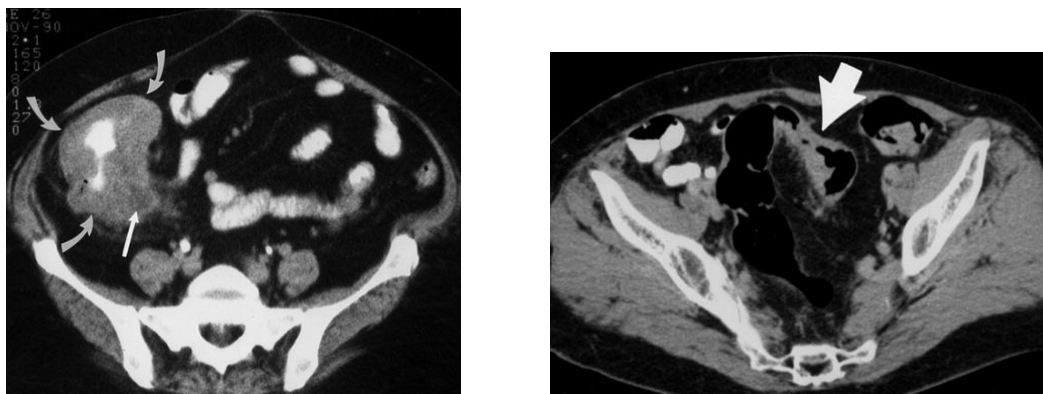
Постојат повеќе дијагностички постапки за евалуација на карцином и ректум. Основен дијагностички метод претставува ендоскопијата. Ендоскопијата (ректоскопија, сигмоидоскопија, колоноскопија, панколоскопија) овозможува евалуација на делови од ректум и дебелото црево со цел локализација на малигната промена. Таа се смета за златен стандард, бидејќи покрај можноста за лоцирање на туморот овозможува и биопсија за патохистолошка верификација (слика 9). Доколку поради анатомски причини колоноскопијата не може целосно да се изведе може да се надоплни со иригографија (пр. испитување на проксимален колон).

Виртуелната колоноскопија е понов метод со кој што се намалува дискомфортот кај пациентот од класичната колоноскопија. Истата овозможува и детекција на полипи на дебелото црево или синхрони лезии. Особено е корисна доколку со класичната колоноскопија не е овозможено испитување на црево поради опструкција, но и при планирање на лапароскопски хируршки зафат.



Слика 9: Колоноскопија (<https://www.altru.org/health-library/procedures/colonoscopy>)

Дополнителни дијагностички (сликовни) методи за утврдување на клиничкиот стадиум на болеста се Компјутеризирината томографија (КТ) на белите дробови и абдоменот/мала карлица со интравенски контраст, како и Магнетна резонанца (МР) со интравенски контраст на мала карлица кај ректален карцином за утврдување на ресектибилноста на карциномот (проценка на инвазија на туморот кон соседните структури) (слика 10).



Слика 10: Карцином на колон (КТ дијагностика)(<https://radiopaedia.org/articles/colorectal-cancer-1>)

Дијагностички метод што се користи за следење на заболувањето во тек на терапијата, откривањето на релапс на заболувањето (локален рецидив или метастатска болест) претставува Позитрон емитирачка томографија со глукоза аналог - 18-fluoro-2-deoxy -D- glucose, односно ПЕТ КТ (FDGПЕТ) (Спиров,2012).

Во дијагностички цели, но и за следење на одговорот кон терапијата, се користат и серолошки маркери како што се: СЕА - Carcinoembriotic antigen, Са 19-9. Истите се со ниска предиктивна вредност поради малата сензитивност и специфичност, посебно при дијагностицирањето на асимптоматични пациенти.

7. ПАТОЛОШКИ КАРАКТЕРИСТИКИ НА КАРЦИНОМ НА КОЛОН И РЕКТУМ

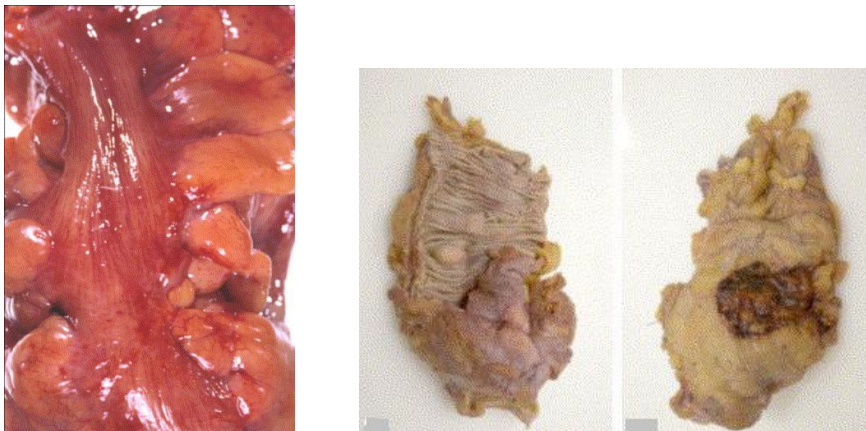
Хистопатолошката дијагноза се поставува со преглед на материјалот кој е добиен со биопсија при иницијалниот преглед со примена на колоноскопијата. Најчести хистопатолошки типови се аденокарциномот и муцинозниот аденокарцином кои се застапени со повеќе од 95%. Муцинозниот аденокарцином кој е застапен со 10-20% има нешто полоша прогноза споредбено со аденокарциномот.

Дефинитивната дијагноза се поставува врз основа на патохистолошкиот наод при што истиот освен информација за хистолошкиот тип на карциномот треба да вклучува и дополнителни информации за: степенот на диференцијација на малигната клетка (G0-G4), длабочината на пенетрацијата и контактоста со околните структури (T), бројот на испитаните лимфни јазли (минимум екстрипирани 15 лимфни јазали), бројот на позитивни регионални лимфни јазли (N), процена на присуство на далечни метастази како што е висцералниот перитонеум или во нерегионалните лимфни јазли (M), статусот на проксималните, дисталните и радијалните граници на ресекција (R), лимфоваскуларна инвазија (L,V) и перинеурална инвазија (PN).

8. НАЧИН НА РАСТ И МЕТАСТАЗИРАЊЕ НА КАРЦИНОМ НА КОЛОН И РЕКТУМ

8.1 Раст на карцином на колон и ректум

Колоректалните карциноми макроскопски најчесто се манифестираат како улцеративни лезии кои имаат издигнати рабови. Тие може да го зафатат целиот обем (цимкурференција) на цревата и да предизвикаат стеноза и опструкција, додека егзофитичниот или полипоиден раст се среќава поретко. Туморите со ваков тип на раст покажуваат понизок степен на малигнитет. Поретко се среќаваат оние тумори кои покажуваат инфилтративен раст и се лошо ограничени од околината.

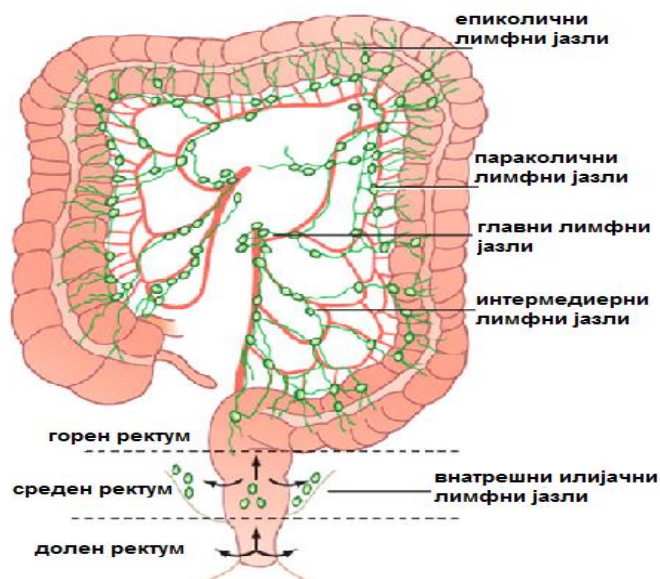


Слика 11: Макроскопски изглед на карцином на колон/ректум (<https://www.spandidos-publications.com/10.3892/ol.2023.13789?text=fulltext>)

8.2 Начин на метастазирање на коло-ректален карцином

Проширувањето на болеста кај колоректалниот карцином може да настане на четири начини: со локален инфилтративен раст на карциномот, лимфогено метастазирање на карциномот, хематогено метастазирање и со перитонеална дисеминација.

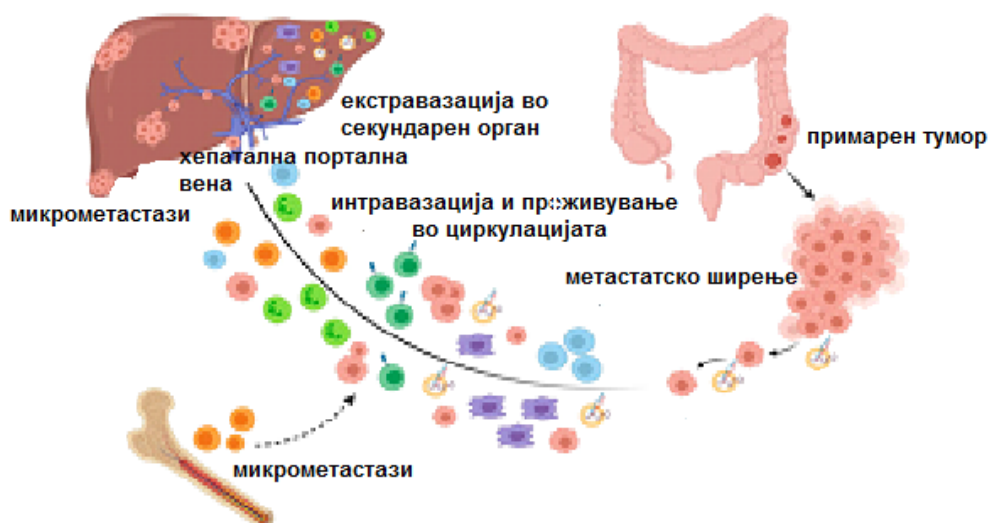
Локалниот инвазивен раст на туморот овозможува ширење преку субмукозата и мускулниот слој на цревниот ѕид во серозата и понатаму во околните ткива со инфилтрација на соседните органи. Метастазирањето во лимфните јазли секогаш го следи лимфниот пат и се шири од јазол до јазол без нивно прескокнување.



Слика 12: Приказ на лимфогено ширење (https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-981-10-5143-2_21)

Кај оние тумори кои ги инфилтрираат сите слоеви на клеточниот ѕид, процентот на метастази по регионалните лимфни јазли се движи и до 60%.

Најчесто пределекционо место на хематогено ширење на колоректалниот карцином е хепарот (60-70%), по што следуваат белите дробови и поретко коските (слика 13).



Слика 13: Приказ на хематогено ширење (<https://journals.mu-varna.bg/index.php/ssm/article/viewFile/6066/5352>)

9. ОДРЕДУВАЊЕ НА СТАДИУМ НА КОЛОРЕКТАЛЕН КАРЦИНОМ

Класификацијата по Dukes или модифицираната Astler-Coller класификација се основа за предикција за третманските можности кај колоректалениот карцином.

TNM класификацијата е систем на одредување на стадиумот на заболувањето.

TNM класификацијата претставува двоен систем за класификација којшто ги интегрира клиничката (преттретманска) и патохистолошката (постоперативна) класификација. Клиничката класификација се обележува со cTNM, а патохистолошката со pTNM. cTNM е предиктивна, односно служи при избор на третман, додека со помош на pTNM се одредува и прогнозата и соодветен третман.

9.1 TNM Класификација на колоректален карцином

Американски Комитет за Карциноми (American Joint Committee on Cancer - AJCC)

TNM Класификација на Карцином на Колон 8-ма едиција (TNM Staging Classification for Colon Cancer 8th ed., 2017) (<https://www.uicc.org/resources/tnm-classification-malignant-tumours-8th-edition>)

9.1.1 Примарен тумор (T)

T Примарен тумор

TX Примарниот тумор е непознат

T0 Примарен тумор не може да се прикаже

Tis Carcinoma in situ: интраепителен карцином (вклучување на lamina propria без проширување преку muscularis mucosae)

T1 Туморот инвадира во субмукозата (преку muscularis mucosae, но не во muscularis propria)

T2 Туморот ја инвадира muscularis propria

T3 Туморот преку muscularis propria инвадира во периколичното/ректално ткиво

T4 Туморот инвадира во висцералниот перитонеум (или го инфилтрира или се прилепува до соседниот орган или структура)

T4a Туморот инвадира преку висцералниот перитонеум (вклучувајќи перфорација на цревата преку туморот и континуирана инвазија на туморот преку области на воспаление на површината на висцералниот перитонеум)

T4b Туморот директно навлегува или се прилепува на соседните органи или структури

9.1.2 Регионални лимфни јазли (N)

NX Регионалните лимфни јазли не можат да се проценат

N0 Нема метастази во регионалните лимфни јазли

N1 Еден до три регионални лимфни јазли се позитивни (тумор во лимфните јазли со димензии $\geq 0,2$ mm), или се присутни кој било број на туморски депозити и сите препознатливи лимфни јазли се негативни

N1a Позитивен еден регионален лимфен јазол

N1b Позитивни два или три регионални лимфни јазли

N1c Ниту еден регионален лимфен јазли не е позитивен, но има туморски депозити во субсерозата, мезентериумот или неперитонеализирани периколични, или периректални/мезоректални ткива

N2 Позитивни четири или повеќе регионални лимфни јазли

N2a Позитивни четири до шест регионални лимфни јазли

N2b Позитивни седум или повеќе регионални лимфни јазли

9.1.3 Далечни метастази (M)

M0 Нема далечни метастази во далечни места или органи.

M1 Метастази на едно или повеќе оддалечени места или органи или перитонеални метастази

M1a Метастази на едно место или орган без перитонеални метастази

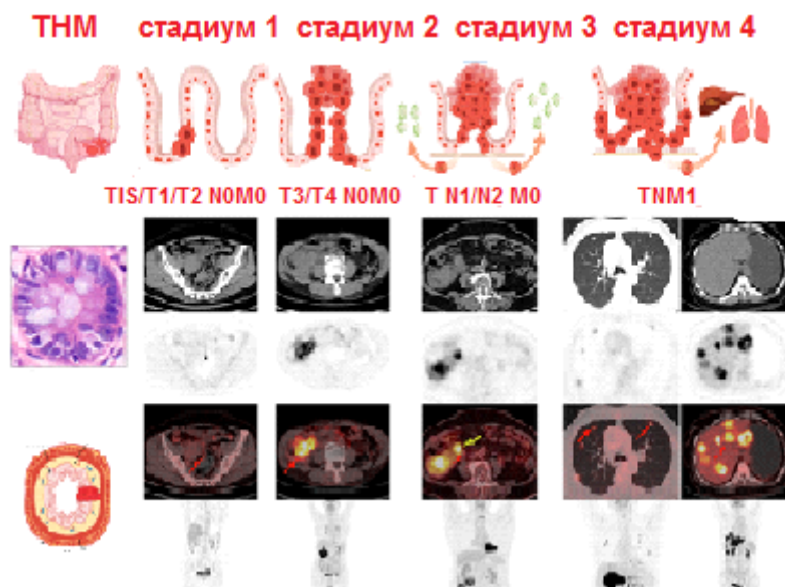
M1b Метастази на две или повеќе места или органи без перитонеални метастази

M1c Метастази на перитонеалната површина самостојно или со метастази на други места или органи

9.2 Стадиуми на карцином на колон/ректум

Американски Комитет за Карциноми (American Joint Committee on Cancer - AJCC)

TNM Класификација на Карцином на Колон 8-ма едиција (TNM Staging Classification for Colon Cancer 8th ed., 2017) (<https://www.uicc.org/resources/tnm-classification-malignant-tumours-8th-edition>)



Слика 14: Стадиум на коло-ректален карцином

(<https://www.frontiersin.org/journals/oncology/articles/10.3389/fonc.2022.1062704/full>)

ТНМ класификација на колоректален карцином

Стадиум 0 Tis N0 M0
Стадиум I T1, T2 N0 M0
Стадиум IIA T3 N0 M0
Стадиум IIB T4a N0 M0
Стадиум IIC T4b N0 M0
Стадиум IIIA T1-T2 N1/N1c M0
T1 N2a M0
Стадиум IIIB T3-T4a N1/N1c M0
T2-T3 N2a M0
T1-T2 N2b M0
Стадиум IIIC T4a N2a M0
T3-T4a N2b M0
T4b N1-N2 M0
Стадиум IVA T (0-4) N (0-2) M1a
Стадиум IVB T (0-4) N (0-2) M1b
Стадиум IVC T (0-4) N (0-2) M1c

10. ТРЕТМАНСКИ МОЖНОСТИ КАЈ КОЛОРЕКТАЛЕН КАРЦИНОМ

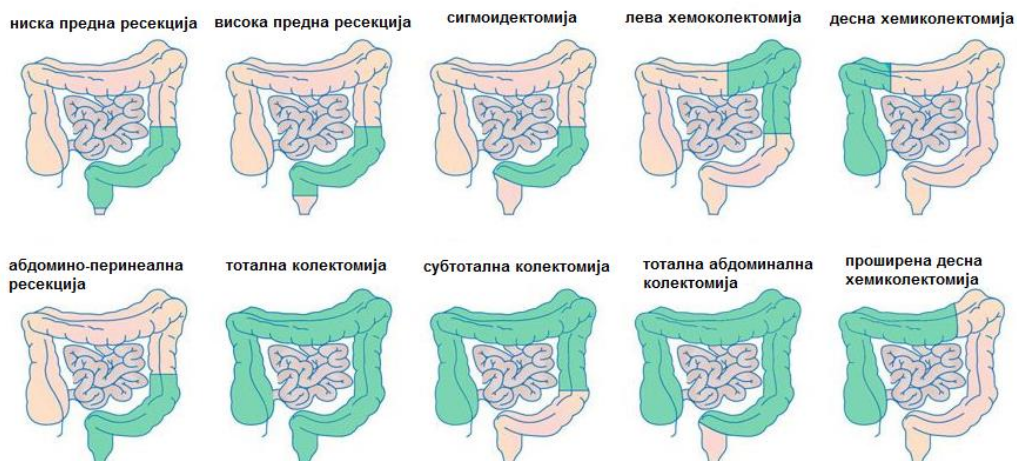
Третманот на колоректалниот карцином се заснова на повеќе аспекти: а) карактеристики на самиот карцином: стадиумот на заболувањето односно клиничките карактеристики, хистолошкиот тип, молекуларно биолошките карактеристики на карциномот и б) карактеристики на пациентот: возраст, физичка способност, коморбидитети. Одлуката за типот на специфичниот онколошки третман се поставува од мултидисциплинарен тим (тн.Тумор борд) што вклучува патолог, радиолог, хирург, онколог и интернист. Пристапот во третман на колоректален карцином е индивидуален, односно зборуваме за персонализиран третман.

10.1 Третмански опции кај инвазивен ресектибилен неметастатски карцином на колон

10.1.1 Хируршка ресекција

Хируршка процедура на избор кај неметастатски карцином на колон претставува колектомија со en bloc отстранување на регионалните лимфни јазли. Во однос на локализацијата на туморот се одредува и екстензијата на колектомијата, при што се спроведува ресекција на цревата со соодветната артериска аркада со придружните регионални лимфни јазли (Спиров, 2022). Лимфните јазли во предел на апикалните крвни садови, а и останатите потребно е да бидат ресецирани (да се овозможи прогностичкиот оптимум) или пак биопсирани. Куративна ресекција е онаа која што е комплетна. Доколку при ресекцијата не се отстранети позитивните лимфни јазли, тогаш се смета за некомплетна исто и доколку постојат микрометастази на ресекционите маргини (R1) или макроскопски видлив тумор (R2).

Оптимална хируршка ресекција е со предиктивно значење за типот на онколошката терапија, но и со прогностичко значење за преживување без болест (ПББ) и целокупно преживување (ЦП) (Wells et al., 2019, Xu et al., 2020). Карциномите со локализација во цекум, асцедентен колон или хепатална флексура, се оперираат со деснострани хемиколектомија. Карциномите локализиран во лиеналната флексура и сигмоиден колон се отстрануваат со лева хемиколектомија, додека локализиран во трансферзален колон – трансферзална колектетиomiја.



Слика 15: Видови на хируршка ресекција кај карцином на колон/ректум (<https://www.bcm.edu/healthcare/specialties/gastroenterology-and-gi-surgery/colorectal-surgery/colon-resection>)

10.1.2 Онколошки третман на ресектибилен карцином на колон (адјувантна/неoadјувантна хемотерапија /биолошка терапија)

Изборот на адјувантна терапија зависи од стадиумот на болеста, биолошкиот тип на карциномот, како и состојбата на пациентот. Називот адјувантна терапија се однесува на примената на специфична онколошка терапија по завршен оперативен зафат поради карцином. Истата претставува системски третман со цел спречување на хематогено ширење на заболувањето, а со тоа намалување на ризик од релапс. При одлука за одреден третмански модалитет, вклучително и активно следење на пациентот, треба да биде вклучен и самиот пациент. Секоја одлука треба да биде во корелација со индивидуалните карактеристики (перформанс статус, возраст, коморбидитети и желбата на пациентот), а во сооднос и со карактеристиките на самиот карцином (клинички и патохистолошки стадиум на заболувањето, степенот на диференцираност на малигната клетка, вкупниот ризик од релапс...).

Адјувантен третман се препорачува кај: патохистолошки стадиум III и кај високо ризични пациенти со стадиум II (Nair et al., 2024, Rathin et al., 2021, https://zdravstvo.gov.mk/upatstva_update/).

По хируршка ресекција, петгодишното преживување за стадиум I се движи од 85%-95%, за стадиум II 60%-80% и за стадиум III 30%-60%. Разликите во преживувањето дури и во рамките на еден стадиум на болеста се израз на варијабилноста во прогнозата, која пак директно е во корелација со патохистолошките карактеристики и подстадиумот на карциномот, степенот на диференцираност на туморот, лимфоваскуларната инвазија како и другите биолошки карактеристики и молекуларни маркери на карциномот (Romiti et al., 2019).

- Патохистолошки подстадиум на болеста. Еден од прогностичките фактори кај колоректалниот карцином е пробивот на туморот низ серозата, при што истиот претставува висок ризик. Во однос на ова стадиум со нисок ризик се стадиум I и IIА, додека високо ризични кај кои е индицирана адјувантна терапија се стадиумите IIB и III.

Големината на туморот во категоријата T4 претставува лош прогностички фактор за преживување во однос на T1-T3. Стадиум III на болеста (T4) го намалува 5-годишното преживување за 50%. Инволвираноста на повеќе од 4 лимфни јазли го намалува вкупното преживување за 26%.

- Диференцираност на туморот. Диференцираноста на малигната клетка претставува уште еден фактор кој влијае на преживувањето. 5-годишното преживување на карциномите со Градус 1 (G1) изнесува од 59-93%, како помалку агресивни. Со намалување на степенот на диференцијација на малигната клетка се намалува и преживувањето (градус 2 (G2) и градус 3 (G3) со 33%-75% и 11%-56% респективно).

- Лимфо-васкуларна инвазија претставува уште една биолошка карактеристика на карциномот која е влијае на целокупното преживување кај пациентите со колоректален карцином во ист стадиум и со иста диференцираност на туморот.

Истражувањата на молекуларно ниво овозможува соодветно насочување на третманот кај пациентите со колоректален карцином (предиктивно значење): KRAS, BRAF, NRAS мутациите, микросателитска нестабилност (MSI) од една страна и прогностичко значење од друга: 18q деплеција, DCC и TS генска експресија, p53 (Ludford et al., 2023). Во однос на ова, на пример кај сите пациенти кои се кандидати за адјувантна хемотерапија базирана на флуоропирамин мора да се испита микросателитска нестабилност–MSI, бидејќи таа не се препорачува и е ризична кај пациенти со присутна микросателитска нестабилност. Од друга страна присуството на микросателитската нестабилност има позитивно прогностичко значење.

Кај стадиум II генерално нема потреба од дополнителна хемотерапија. Меѓутоа, постојат одредени ризик фактори кои го зголемуваат ризикот од релапс и ширење на заболувањето и чие присуство ја наметнува апликацијата на дополнителна терапија. Во нив спаѓаат: лошо диференциран тумор, pT4 стадиум, васкуларна, лимфатична или

перинеурална инвазија, евалуирани помалку од 12 лимфни јазли и опструкција и/или перфорација на цревето.

10.1.3 Третмански опции според стадиумот на дебелоцревен карцином

Стадиум 0 (Tis N0 M0, T1 N0 M0): Локална ексцизија или полипектомија, како и сегментна ресекција за поголеми лезии.

Стадиум I (T2 N0 M0): Широка хируршка ресекција и анастомоза на цревето.

Стадиум II (T3 N0 M0, T4 N0 M0): Широка хируршка ексцизија со анастомоза на цревето. Кај високо ризичните пациенти (IIB и оние со ризик фактори) се спроведува и адјувантна хемотерапија.

Стадиум III (T1-4 N1 M0, T1-4 N2 M0): Широка хируршка ексцизија со анастомоза на цревето, по што следува адјувантна хемотерапија која ги вклучува цитостатиците од платина препаратите-Oxaliplatin и флуоропирамидини-5FU/folna kiselina LV, (протокол FOLFOX4 или FLOX). Доколку примената на оксалиплатинот е контраиндицирана, се применува монотерапија со флуоропиримидини (DeGramont, AIO инфузиони хемотераписки протокол) или орален флуоропиримидин Capecitabine (Ebata et al., 2024, https://zdravstvo.gov.mk/upatstva_update/).

10.2 Третмански модалитети на ресектибилен ректален карцином

10.2.1 Хируршка ресекција

Ректални карциноми во ран стадиум (T1, < 3cm, добро диференцирани, лоцирани до 8cm од аналниот раб, кои зафаќаат помалку од 30% од циркумференцијата на ректалниот ѕид и имаат клинички негативни лимфни јазли) се изведува трансанална локална ексцизија. Долна предна абдоминална ресекција и абдоминоперинеална ресекција со тотална мезоректална ексцизија е стандардна процедура за радикална ресекција на ректален карцином (https://zdravstvo.gov.mk/upatstva_update/).

10.2.2 Предоперативна (неoadјувантна терапија)

Неoadјувантната радиотерапија ефективно ја подобрува локалната контрола кај ректалниот карцином. Може да се спроведе конкурентно (заедно) со хемотерапија со цел синергистичко поефективно делување. Истата е индицирана кај поголеми тумори (над 3 cm), односно тумори кои зафаќаат повеќе од 30% од циркумференцијата на ѕидот на ректум, со цел конвертирање во операбилен карцином со тенденција на презервација на аналниот свинктер (Boublikova et al., 2023, Liu et al., 2021). Неoadјувантната ирадијација со биолошки ефективна доза поголема или еднаква на 30Gy сигнификатно го подобрува петгодишното преживување без локална болест (рецидив), таа не влијае на целокупното преживување и појава на метастатска болест (Netarang et al., 2018).

10.2.3. Постоперативен (адјувантен третман)

10.2.3.1 Постоперативна радиотерапија

Постоперативната радиотерапија се применува кај пациенти со висок ризик за локално рецидивирање (T3/4, G3, L1V1, R1/2) (Martela et al., 2018, https://zdravstvo.gov.mk/upatstva_update/)

10.2.3.2 Постоперативна хеморадиотерапија

Хемотерапијата која се администрира конкурентно со постоперативната радиотерапија е 5-Fluorouracil со или без Leucovorin. Се препорачува тн. сендвич базирани режими кои се состојат од ва циклуса на хемотерапија следени со

конкурентна хеморадиотерапија (во првата и петтата недела од радиотерапијата) и потоа два последни циклуси на хемотерапија (Roeder et al., 2020).

10.3 Радиотерапија кај ректален карцином

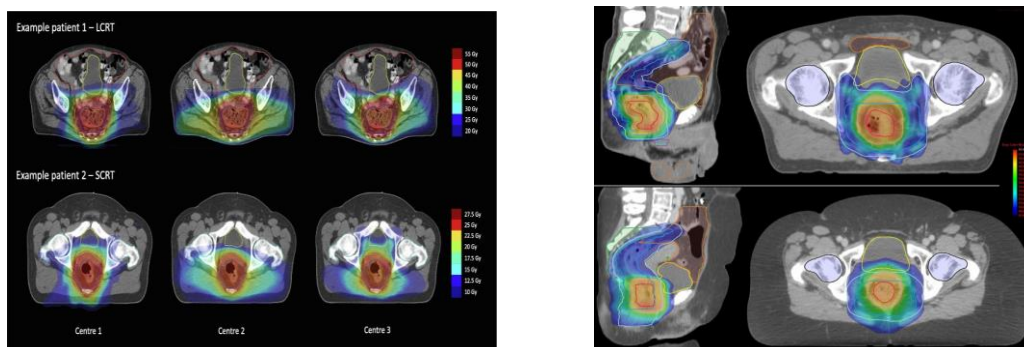
10.3.1. Симулација и планирање

За изведување на радиотерапијата потребна е претходна подготовка на пациентот во позицијата во која истата ќе се спроведува и за таа цел се изведува тн. СТ симулација.



Слика 16: Позиционирање на пациент при радиотерапија на ректален карцином (<https://www.analcancerfoundation.org/treatment/radiation-therapy/>)

Се применува тридимензионалната комформална техника, при која клиничкиот целен волумен (CTV) ги вклучува туморскиот волумен (GTV) (доколку пациентот не е опериран или има резидуален тумор) плус маргина од 2см и лимфните јазли во кои се остварува дренажата (пресакралните, пелвичните мезентерични и внатрешните лимфни јазли). За T4 туморите може да бидат вклучени и надворешните илијачни јазли. Се употребуваат поновите зрачни техники, со цел поголема доза на туморско лежиште со штедење на околните органи, посебно цревата, како што е т.н. IMRT техниката.



Слика 17: Одредување на план на зрачење (зрачни полиња) кај карцином на ректум (https://www.researchgate.net/figure/a-b-Radiotherapy-plan-in-the-treatment-of-rectal-cancer-patient-in-a-prone-position_fig3_265568263)

10.3.2. Дози и фракционирање

Стандардниот начин на реализирање на радиотерапијата е континуиран курс со стандарден начин на фракционирање со целокупна зрачна доза од 45-50.4Gy, со доза во фракција од 1.8Gy, една фракција дневно, пет фракции неделно, за оние пациенти кои се третираат со хеморадијација, било да е таа пред или постоперативна. Кај постоперативна радиотерапија, се препорачува boost доза од 5.4-9Gy (Vendrelly et al., 2022). Радиотерапијата спроведена со краток курс со висока доза во фракција (25Gy во пет фракции) се преминува како неоадајуватна радиотерапија.

11. ТРЕТМАНСКИ МОДАЛИТЕТИ НА МЕТАСТАТСКА БОЛЕСТ КАЈ КОЛОРЕКТАЛЕН КАРЦИНОМ

Пациентите со колоректален карцином во 50-60% од случаите во тек на заболувањето ќе развијат метастатска болест, најчесто во црниот дроб. Околу 90% од овие пациенти ќе имаат нересектибилна хепатална болест.

Метастатската болест најчесто се појавува метахроно по третманот на локорегионалниот карцином, со најчесто пределекционо место во црниот дроб. Со синхрони метастази (во моментот на дијагностицирање) се појавуваат 20-35% од пациентите.

Пациентите кои се презентирани со несектибилни метастази и примарен карцином кој не направил акутна опструкција, иницијална терапија е системска хемотерапија. Ресекцијата е стандардниот пристап во локалниот третман на ресектибилната метастатска болест. Кај пациентите кај кои не е можна хируршка ресекција поради постоење на придружни заболувања (коморбидитет), локацијата на метастатските депозити во црниот дроб може да бидат третирани со локални техники како што се: радиофреквентната аблација, криоаблацијата или трансартеријалната хемоаблација (TACE) (Popescu et al., 2024).

11.1 Неодајуватна и адјуватна терапија на ресектибилна метастатска болест

Пациентите со ресектибилна метастатска болест може прво да бидат оперативно третирани, односно оперативен зафат во еден акт и на локалната болест и на хепаталните метастази. Доколку истото не е возможно да биде спроведено, се применува периперативната (неoadјуватната плус постоперативната) хемотерапија. Режимите на хемотерапијата кои се применуваат се идентични со оние кои се користат во хемотерапијата за напредната или метастатската болест.

11.2 Хемотерапија за напредната или метастатска болест

Хемотерапијата за метастаски коло-ректален карцином се спроведува како комбинирана (полихемотерапија) или монохемотерапија. Најчесто применувани цитостатици се следниве: 5-Fluorouracil/Leucovorin, Capecitabine, Irinotecan, Oxaliplatin, Bevacizumab, Cetuximab итн. Механизмот на овие лекови е различен и вклучува интерференција со ДНК репликацијата и инхибиција на активацијата на рецепторите на васкуларниот ендотелен фактор на раст [vascular endothelial growth factor (VEGFR)] и на епидермалниот фактор на раст [epidermal growth factor (EGFR)].

12. НЕСАКАНИ ЕФЕКТИ ОД ПРИМЕНЕТАТА ОНКОЛОШКА ХЕМОТЕРАПИЈА И СПРАВУВАЊЕ СО ИСТИТЕ

Видот на применетата терапија (хемотерапија, радиотерапија или конкурентна хеморадиотерапија), видот на цитостатиците и биолошката терапија како и општата состојба и коморбидитети на самиот пациент се значајни фактори за појавата на несакани ефекти од соодветниот третман (Considine et al., 2009).

Едукацијата на пациентите за очекуваните несакани ефекти е од круцијално значење за намалување на морбидитетот кај овие пациенти и спроведување на терапијата со одржување на квалитетот на живот. Справувањето со несаканите ефекти од применетата терапија претставува грижа на здравствените работници, посебно за медицинската сестра. Медицинската сестра треба навремено да ги препознае промените кај пациентот предизвикани од соодветната онколошка терапија, при што правилно го насочува пациентот за успешно справување со истите и навремено го алармира и докторот/онколог.

12.1 Третман на несакани ефекти како резултат од применетата хемотерапија

Најчесто хемотерапијата се реализира во комбинирани режими кои се состојат од повеќе цитотоксични лекови (полицитостатична хемотерапија). Комбинираната хемотерапија која ги користи конвенционалните цитотоксични агенси остварува неколку важни цели кои не би можеле да се остварат со монотерапијата со единечни агенси.

1. Обезбедува максимално клеточно уништување во рамките на толерантна токсичност од страна на домаќинот за секој лек се додека дозирањето не е компромитирано, односно, секој агенс користен во комбинацијата се аплицира во полна доза.
2. Нуди поширок спектар на интерреакција помеѓу различните лекови и туморските клетки кои имаат различни генетски аномалии во рамките на секогаш хетерогената туморна популација.
3. Може да го спречи и/или да го забави последователното развивање на клеточна отпорност кон лековите.

12.2 Несакани токсични ефекти од хемотерапијата

12.2.1 Гадење и повраќање

Гадењето и повраќањето се најчестите несакани токсични ефекти од хемотерапијата. Истите најверојатно настануваат како резултат на стимулација на рецепторите лоцирани во центарот за повраќање. Оваа регија се наоѓа ареа пострема на медулата и претставува хеморецепторна тригер зона осетлива на стимулација на крвта и цереброспиналната течност.

Гадењето и повраќањето предизвикани од хемотерапијата можат да бидат:

1. Акутни: се јавуваат во рамките на 24 часа по хемотерапијата.
2. Одложени: се јавуваат помеѓу 24 часа до 5 дена по третманот (пр.оксиплатин).
3. Неочекувани: се јавуваат и покрај профилактичниот третман.
- 4.Предвремени (антиципаторни): предизвикани од различни вкусови, мириси, сеќавања, визии поврзани со претходните хемотерапии.
5. Рефракторни: се јавуваат во тек на следните хемотераписки циклуси тогаш кога при првиот хемотераписки циклус антиеметичите се покажале неефикасни.

Отривањето на новите поефикасни антиеметични лекови како што се антисеротонинските агенси (5-НТ3 инхибитори) и тоа: онданстерон, трописетрон, гранистерон, палонсетрон, значително ги ублажија овие несакани ефекти од хемотерапијата. Последниот од нив, палпносетронот ги ублажува и одложеното гадење и повраќање. Останати антиеметични лекови се: бензодиазепини,

антихистаминици, фенотиазиди и допамин антагонисти (Zraik et al., 2021, Sugimoto et al., 2023).

12.2.2 Миелосупресија

Леукопенијата и тромбоцитопенијата се несакани токсични ефекти што го лимитираат аплицирањето на хемотерапијата (Kheifetz et al., 2021). Степенот на миелосупресијата зависи од возраста, резервите на коскената срцевина, компромитираноста со претходна хемотерапија и нутрициониот статус на пациентите. При миелосупресија се аплицираат пониски дози на хемотерапија или, пак, се наголемуваат интервалите меѓу хемотераписките протоколи.

Хематопоетските фактори на раст како што е гранулоцитната колонија на раст (G-CSF) може значително да го намалат овој вид на токсичност доколку се аплицираат веднаш по спроведениот хемотераписки протокол.

Хемотерапијата доведува до намалување на бројот на циркуирачките леукоцити, тромбоцити и поретко еритроцити. Ова најчесто се случува неколку дена по аплицирањето на хемотерапијата и крвната слика се нормализира 10 до 14 дена потоа.

Фебрилна неутропенија

Онколошката терапија (хемотерапија и/или зрачење) влијае на клетките на туморот, но и на здравите клетки, како што се клетките на хематопоетскиот, односно имуниот систем. Имунолошкиот систем учествува во одбраната на телото од инфекции, а најважна улога имаат леукоцитите, т.н. бели крвни зрнца и групата бели крвни зрнца, т.н. неутрофилни гранулоцити.

Неутрофилните гранулоцити служат за одбрана на телото од инфекции предизвикани од бактерии и габи. Пациентите се особено изложени на ризик од инфекција 7-14 дена по примената на хемотерапијата, бидејќи тогаш бројот на леукоцити и неутрофилни гранулоцити во крвта има најмал пад. Каков ќе биде падот на леукоцитите и неутрофилните гранулоцити и кога ќе се појави зависи од видот и комбинацијата на цитостатици, односно од протоколот за хемотерапија или од дозите на зрачење и бројот на третмани со зрачење, кои се пропишани според типот на туморот.

Покрај карактеристиките поврзани со онколошки третман, важни се, исто така, карактеристиките на пациентот и неговата поврзана болест. Пациенти постари од 65 години, женски пол, со напредната малигна болест, лоша општа состојба, кои имаат некои поврзани хронични болести (дијабетес, бубрежна болест, срцеви и белодробни заболувања, болести на имунолошкиот систем), кои имаат стоматит или дијареа или отворени рани на телото (декубитус), се со зголемен ризик за развој на сериозни инфекции и компликации во периодот кога бројот на леукоцити и неутрофилни гранулоцити е низок.

Што е фебрилна неутропенија?

Фебрилна неутропенија значи покачена телесна температура и/или појава на симптоми на инфекција во периодот кога вредностите на леукоцитите и неутрофилните гранулоцити во крвта се ниски.

Како да се препознае фебрилна неутропенија?

Доколку во периодот кога бројот на неутрофилни гранулоцити е најнизок (GRA или NEU под $1 \times 10^9/l$ во крвната слика) се појави:

- зголемување на телесната температура над $38^{\circ}C$ и/или
- појава на симптоми и знаци на инфекција (болка во грлото, кашлица, отежнато м okreње, течна столица, рани во устата, инфекција на хируршка рана), дури и без покачена телесна температура можно е да се работи за развој на фебрилна неутропенија.

Фебрилната неутропенија е состојба која бара ИТНА медицинска помош, бидејќи навременото лекување на фебрилната неутропенија ја намалува можноста за компликации! Фебрилна неутропенија се лекува со антибиотици од широк степен. Потребно е евалуација на клиничката слика на пациентот во корелација со лабораториските наоди за одлука за третман со антибиотска терапија пер ос или е потребна хоспитализација со апликација на парентерална антибиотска терапија. Сепак, не секој со неутропенија ќе развие фебрилна неутропенија.

Насоки и препораки за пациентите при низок број на гранулоцити/неутрофили?

- Избегнување на потенцијални извори на инфекција: контакти со луѓе кои се болни или настинати, имаат грип, повраќаат или имаат дијареа;
- Се препорачува пешачење, но на места каде што нема многу луѓе, како и избегнување на јавен превоз;
- Доколку пациентот е во работен однос се препорачува кога се неутрофилните гранулоцити во крвта ниски да се отсутува од работа;
- Се препорачува вакцинација против грип две недели пред почеток со третман со хемотерапија или помеѓу циклуси на хемотерапија;
- Хигиена: редовно миење на рацете, туширање секојдневно;
- Нега на усната празнина: усната шуплина може да биде влезна точка за инфекции кога имунитетот ослабен, особено ако се присутни ранички;
- Исхрана: доволен внес на течност, бидејќи ја одржува усната шуплина влажна и на тој начин ја спречува инфекцијата. Исто така, со внес на доволни количини течност се намалува можноста за инфекција на уринарниот тракт;
- Да се избегнува недоволно варено или пржено месо, паштети;
- Се препорачува наместо свежо овошје да се консумира компот;
- Не се препорачува суров зеленчук, туку само термички обработен.

Фебрилната неутропенија може да претставува голем ризик фактор кај онколошките пациенти под хемотерапија, затоа треба да се дадат правилни насоки и информираност за нејзиното значење и превенција.

12.2.3 Алопеција

Губитокот на косата се јавува 2 до 3 недели по првиот курс на хемотерапија. Меѓутоа по завршувањето на хемотерапијата косата повторно расте, а понекогаш дури и во текот на терапијата. Квалитетот и бојата на косата може да се разликуваат.

12.2.4 Стоматитис (мукозитис)

Стоматитот е сериозен проблем кој се јавува 4 до 6 дена од почетокот на терапијата.



Слика 18: Стоматитис (мукозитис) индициран од хемотерапија (<https://emedicine.medscape.com/article/1079570-overview?form=fpf>)



Слика 19: Стоматитис индуциран од хемотерапија

(<https://healthy.kaiserpermanente.org/health-wellness/health-encyclopedia/he.stomatitis-from-cancer-treatment-care-instructions>)

Мукозитот на усната шуплина значи воспаление на мукозната мембрана на усната шуплина и/или појава на рани во устата. Во онколошки третман кај пациентите со коло-ректален карцином мукозитот е првенствено последица на хемотерапија или на т.н биолошки лекови (bevacizumab, cetuximab), но може да се појави и поради инфекција, слаб имунитет, администрација на лекови. Потоа може да се забележи црвенило во усната шуплина и на усните, единечни или конфлуентни рани, а во најтешките случаи мукозната мембрана е толку оштетена што спонтано крвари. Постои болка во устата која кај повеќето пациенти се зголемува при земање храна и течности. Силната болка при голтање понекогаш целосно го спречува внесувањето храна, па дури и течности. Понекогаш дури и голтањето плунка е болно. Болката поради мукозитот е обично умерена до многу силна и понекогаш бара апликација на силни лекови против болки (од групата на опиоиди).

Што вклучува негата на усна празнина пред и по хемотерапијата?

Пред хемотерапија

Со почитување на основните правила за нега и хигиена на усната шуплина пред и за време на онколошкиот третман, може да се намали ризикот од оштетување на мукозата.

- Се препорачува посета на стоматолог и преглед на забите и непцата пред да започне со онколошка терапија;
- Дневна дентална хигиена (заби/протези) и непца;
- Употреба на мека четка за заби и паста за заби со флуор;
- Совет за отстранување на забната протеза во тек на нокта;
- Испирање на усната шуплина барем со стандарден раствор четири пати на ден, по секој оброк и пред спиење (се вари литар вода и во оладена вода се додава една лажичка сол и една лажичка сода бикарбона). Не се препорачуваат средства за плакнење на устата, бидејќи повеќето содржат алкохол кој може да предизвика сушење и оштетување на мукозата;
- Се избегнуваат алкохолни пијалоци и тутун;
- Нега на усните со вазелин или мелем за уста;
- Внес на течност во мали количини но почесто, за одржување на влажноста на устата.

По хемотерапија

Мукозитот обично се јавува 5-7 дена по хемотерапијата. Лесниот мукозит е без болка, висока температура, крварење од мукозните мембрани на устата и не предизвикува проблеми при јадење и пиење. Ако е оваа форма на мукозитис, потребно е само да се продолжи со апликацијата на споменатите мерки за нега и хигиена на усната шуплина. Во случај на голем број рани во усната шуплина и на усните, кои се болни, го нарушуваат внесот на храна и течности или крварат, задолжително е потребно консултација со ординирачкиот онколог.

Покрај грижата за усната шуплина, неопходна е и редовна терапија со лекови против болка, со прилагодена исхрана. Редовна администрација на лекови против болка е многу важно, бидејќи овозможува консумацијата на храна и пијалоци да е со помала непријатност, додека раните не зараснат спонтано. Изборот на лек против болка е според сериозноста на болката. Тешка болка и печење во устата бараат употреба на силни аналгетици (од групата на опиоиди), кои се безбедни и ефикасни. Нивната примена е привремена и трае до моментот на закрепнување.

Препораки:

Плакнење на усната шуплина со стандарден раствор на секои два часа (на четири часа во текот на ноќта). Отстранување на забната протеза или употреба единствено за време на оброците, доколку е потребно. Избегнување на груба храна која ја оштетува мукозната мембрана (употреба на течности, кремаста или пире храна која не е зачинета, премногу солена, кисела или топла). Неопходно е редовно миење раце и хигиена. Устата да не се допира со раце, бидејќи раните се влезни места за инфекција! Избегнување изложување на сонце, бидејќи раната на усните може да се влоши.

На пациентот потребно е да му се укаже на следнава состојба: Појавата на рани во устата придружени со дијареа, покачена телесна температура (поголема од 38°C), чувство на исцрпеност и општа слабост може да бидат знак на инфекција, па затоа е неопходна хоспитализација и соодветен третман.

12.2.5 Дијареа

Дијареа значи зголемување на бројот на столица во однос на вообичаениот ритам на движења или промени во конзистенцијата на столицата т.е. појавата на течна столица.

Кога пациентот има дијареа, телото не апсорбира доволно течност и хранливи материи, па може да дојде до прекумерна загуба течности и важни електролити, како што се натриум и калиум. Дијареата е релативно честа и непријатна компликација за пациентот на онколошки третман, која се јавува кај 50-80% од пациентите. Тоа може да биде резултат на малигното заболување, поврзана инфекција, онколошки терапии (хемотерапија, зрачење, хирургија) или примена на лекови кои пациентот ги зема за придружни болести (на пр. некои антибиотици, лекови против опстипација, метоклопрамид). Протоколите за хемотерапија кои содржат цитостатици, како што се 5-флуороурацил, капецитабине или иринотекан предизвикуваат дијареа кај дури 80% од пациентите.

Од друга страна и самите карактеристики на пациентот и малигното заболување претставуваат потенцијален ризик од дијареа што се јавува во помала или поголема фреквенција. Пациенти постари од 65 години, женски пол, со напредна малигна болест или со малигно заболување што ги зафаќа цревата, лошата општа состојба, се изложени на поголем ризик од развој на дијареа.

Што вклучува негата на пациентот со дијареа (како несакан ефект од онколошката терапија или самиот малиген процес)?

Пред хемотерапија

Медицинска сестра најнапред треба де се информира за тоа каков е вообичаениот ритам на дебелото црево (број на столица во текот на 24 часа) за секој пациент индивидуално. Тој ритам е почетна точка за секаква понатамошна евалуација при развој на компликациите. Пред да се започне со хемотерапија, онкологот или медицинска сестра треба да бидат информирани за сите дополнителни лекови што ги зема пациентот. Некои лекови придонесуваат за појава на дијареа, на пр. антибиотици, омекнувачи на столицата, метоклопрамид.

За време или по хемотерапија (дома)

Главниот лек за третман на дијареа предизвикана од хемотерапија е лоперамид, кој може да се користи и дома. Се произведува во форма на таблета од 2 mg и не поминува од цревата во крвта, туку се излучува во столицата. Максималната доза за 24 часа е осум таблети (16 mg). Доколу и покрај примената на максималната доза пациентот сè уште има дијареа мора да се јави на онколог. Потребно е пациентот да добие упатство за начинот на употреба на лопаремид. Постојат два начина за примена на овој лек. Првата е да се земат две таблети (4 mg) одеднаш, веднаш по почетокот на дијареата, а потоа по една (2 mg) по секоја течна столица, но не повеќе од осум таблети на ден. Друг режим на третман на дијареа имплицира дека лоперамид се зема редовно на секои три часа (вкупно осум таблети дневно).

Освен лоперамид, лек кој е препорачан за превенција, како и при појава на дијареа е пробиотик. Пробиотиците се живи микроорганизми кои го поттикнуваат варењето и нормалната функција на цревата. Најчестиот пробиотик е *Lactobacillus acidophilus* (се наоѓа во јогуртот).

Начин на исхрана при појава на дијареа

Кога ќе се појави дијареа, се дава препорака за начинот на исхраната. Задолжително се исклучуваат од исхраната: млеко и млечни производи, масна и зачинета храна, кафе и алкохол, свежо овошје и зеленчук. Наместо обично млеко, може да се конзумира јогурт или млеко без лактоза. Да се јадат помали, почести оброци. Се препорачуваат: тост, ориз, варен зеленчук (компир, морков), печено јаболко, банана. Не се препорачуваат свежо цедени сокови, компоти и слатки пијалоци, но потребно е да се пијат доволно течности, особено вода (полека 8-10 чаши дневно), супа од ќесичка (богата е со натриум и калиум) или чај. Се препорачува пилешко или мисиркино месо и риба без кожа. Готвена или печена, но не пржена храна. Да не се зема храна која ги надувува цревата (зелка, грав, брокула).

Пациентот потребно е да се информира за следнава состојба:

Дијареата може да биде благ несакан ефект на хемотерапијата, при што може да се санира дома со соодветна исхрана и користење на лоперамид. Блага дијареа значи до три столица повеќе од вообичаеното празнење на дебелото црево и таквата состојба обично не предизвикува загриженост. Сепак, има оплаки кои не смеат да се игнорираат и бараат консултација со онколог. Тоа се: четири или повеќе столица од вообичаениот број, истовремена дијареа и покачена телесна температура (повеќе од 38°C), гадење и повраќање со губење на апетит, изразена слабост, слабост и вртоглавица, поретко мокрење и темно обоена урина, силни болки и грчеви во стомакот, појава на крв и слуз во столицата, ноќна столица, зелена и течна столица, како и неконтролирани и итни движења на дебелото црево.

Доколку пациентот има дијареа и лоша крвна слика во исто време (намалување на бројот на бели крвни зрнца, т.е. леукоцити), укажува на опасна по живот компликација од третманот. Во тој случај неопходен е итен прием во болница и итна парентерална администрација на антибиотици со широк спектар и хидрирање на пациентот. Непрепознаената и нетретирана дијареа може да биде сериозна компликација на онколошки третман, затоа е неопходна детална едукација на пациентот со сите препораки во случај на појава на дијареа.

12.2.6 Промени на кожата и ноктите во тек на хемотерапија (hand-foot syndrome)

Онколошкиот третман со хемотерапија може да предизвика широк спектар на промени на кожата на дланките и стопалата, почнувајќи со сувост, црвенило, печење, промени како акни, осип и чешање до лупење на површинскиот слој на кожата, оштетување во форма на пукање, рагади, луштење, а во најтешките случаи и опаѓање на ноктот. Можно е исто така промена на бојата на ноктот во жолта или кафеава, како и промена на околната кожа која може да биде болна, црвена со кутикули. Онколошки третман, терапија со зрачење, хемотерапија (капецитабин, гемцитабин), комбинирана апликација зрачење и хемотерапија, а во денешно време се повеќе биолошки лекови (цетуксимаб, бевацизумаб), ја оштетуваат кожата. Одредени цитостатици како што е оксиплатинот, може да предизвикуваат и оштетување на периферните нервни завршетоци, така да пациентите имаат болни сензации на прстите на стапалата и дланките.



Слика 20: Промени на кожата во тек на хемотерапија (hand-foot syndrome)
(<http://www.cancernet.co.uk/handfoot.htm>)

Негата на кожата во тек на хемотерапијата е многу значаен дел од негата на онколошките пациенти иако често истата се занемарува. Препораки кои треба пациентите да ги знаат и применуваат се следни:

- Исхраната треба да биде соодветна и разновидна, да содржи протеини, јаглени хидрати од природни извори (овошје, природни овошни сокови), масти, витамини и минерали. Треба да се конзумираат најмалку два литра течности дневно, бидејќи така се спречува сушењето на кожата;

- Се препорачува туширање еднаш дневно, наместо долги, топли бањи. Се користат меки крпи за бришење на водата од површината на кожата наместо агресивно бришење кое го отстранува површинскиот, заштитен слој на кожата;
- Се користат благи, медицински сапуни и лосиони кои не содржат алкохол и парфеми;
- Препорака за избегнување на сонце, особено неколку дена по примената на хемотерапија. Надвор кожата се штити со соодветна облека (пожелно е памучна гардероба), а откриените делови и лицето се штитат со крем со заштитен фактор;
- Доколку кожата стане чувствителна, се препорачува поретко бришење или целосно привремено прекинување;
- Ноктите мора да бидат чисти и кратки. Да се носат заштитни ракавици при работа во кујната или во градината, бидејќи тогаш рацете се изложени на агресивни хемикалии.

Општи совети за третирање на кожните промени:

- Кожата се мие со млека вода или хидратантни благи купки;
- Се бриши со мека памучна крпа со тапкање;
- Се премачкува со крема која е богата со витамин Е и А;
- При појава на оток и воспаление местото се чисти со 35% хидроген или 0,9% физиолошки раствор;
- При воспаление се применува антибиотска маст или спреј.

12.2.7 Екстравазација

Дерматолошка локална токсичност – локална екстравазација – инфилтрација на цитотоксичниот препарат во околното ткиво на вената при што се појавува – црвенило, пецкање, локален оток, болка и застој во нормалната регулација на протокот на лекот.



Слика 21: Екстравазација

(<https://www.medicineslearningportal.org/2016/03/extravasation.html>)

Улогата на медицинската сестра при случај на екстравазација:

- Веднаш протокот на инфузијата треба да се затвори
- Се зема стерилен шприц
- Се отстранува системот од канилата

- Преку системот на канилата се вбригува антидот на цитостатикот
- Хидрокортизон
- Натриум бикарбонат 8,2%
- Натриум тиосулфат 10%

Овие препарати може да се аплицираат и поткожно.

- Се вади браунилата и локално целиот инфилтрат се премачкува со кортизонски препарат
- Се покрива со стерилна газа и завој
- Раката се подига на перница до висина од 20 степени
- Се ставаат ладни облоги во првите 24-36 часа
- Доколку реакцијата не се смирува и настане поголемо воспаление и евентуално некроза се консултира пластичен хирург.

13. НЕСАКАНИ ЕФЕКТИ ОД ПРИМЕНЕТАТА ЗРАЧНА ТЕРАПИЈА (РАДИОТЕРАПИЈА) И СПРАВУВАЊЕ СО ИСТИТЕ

Радиотерапијата се спроведува по принципот на конформалност, односно правилно распоредување на дозата која ќе доведе до уништување на туморот со максимална заштита на соседните органи. Секој карцином се озрачува со точно определена вкупна летална доза на туморот поделена во дневни фракции. За таа цел предходно се изработува зрачен план за секој пациент кој ќе овозможи оптимална доза за туморот односно туморското лежиште со максимална заштита на околните здрави структури. Зрачниот план е индивидуален за секој пациент со точна проценка на спроведеното зрачење од страна на медицински физичар. Сепак може да се појават одредени несакани ефекти.

Зрачната терапија се спроведува со високо енергетски зраци или честички кои навлегувајќи во организмот и нивната апсорбција од страна на ткивата може да има негативно влијание на кожата, поткожните ткива и органите, доведувајќи до така наречени зрачни или јонизирачки реакции. Тие можат да бидат: локални и општи, акутни и хронични.

13.1 Локални (кожни) несакани реакции од зрачната терапија

Кожата претставува влезна врата за јонизирачките зраци при спроведување на радиотерапијата. Поради тоа најнапред настануваат несакани реакции на самата кожа.

Рани: акутни промени на кожата

Стадиум 1 (Radiodermatitis acuta): Како резултат на примена на високи дози на зрачење во првите 24 часа (**еритем, ерозивни и ексудативни промени**). Во зависност од зрачната доза еритемот поминува во **Сува десквамација** (по 3-4 недели). Три месеци по завршувањето на зрачниот третман се препорачува кожата да се штити од ветер, сонце, студ. Да се користат хидратантни креми со висок фактор, памучна облека, шешир итн. **Влажна десквамација** (epidermiolysis) – при уништување на базалниот слој на кожата 4 недели по зрачниот третман. Кожата станува подлога за развој на инфекции па се употребуваат креми што се антисептици и антибиотици или 1% раствор на Генцијана виолет. По зрачниот третман се препорачуваат креми за епителизација со витамин Е и А.

Стадиум 2 (Radiodermatitis bulosa): појава на везикули (були) исполнети со течност;

Стадиум 3 (Stadium ulcerosa): при неадекватен третман може да настане улцерација, па дури и некроза на зрачното место за која е потребна хируршка интервенција.

Доцни, хронични кожни промени: атрофија, пигментација, телеангиектазии, промена на ноктите, оштетување на лојни и потни жлезди, алопеција.

13.2 Нега на кожа кај пациенти на зрачен третман

- Хигиена на зрачното место;
- Пред зрачење пациентот да се иштуира со млака вода;
- Да не се носи тесна, груба и синтетска облека;
- Да се носи памучна, широка удобна облека;
- Да не се употребуваат термофори, кварцни ламби итн. врз зрачното поле;
- Да се избегнува пливање во хлорирана и солена вода;
- Да не се користат фластери и завои;
- Препарати за регенерација се употребуваат по завршување цо зрачниот третман;
- Посебно внимание на кожата од различна иритација, сушење и сл. за да не настане инфекција.

13.3 Општи несакани ефекти при зрачен третман и начин на справување со истите

- Ран и доцен радијационен ентерит: рехидрација, парентерална аналгетика;
- Ран и доцен радијационен проктит: диета, антибиотици, хидрација;
- Ран и доцен радијационен цистит: уросептици, антибиотици, хидрација, аналгетици;
- Миелосупресија, општа слабост.

14. ПАЛИЈАТИВНА НЕГА И КВАЛИТЕТ НА ЖИВОТ КАЈ ПАЦИЕНТИ СО КОЛО-РЕКТАЛЕН КАРЦИНОМ

Пациентите со малигно заболување можат да бидат третирани со различни терапевтски модалитети насочени кон малигниот процес со цел постигнување на неколку основни цели. Една од основните цели е овозможување на потполно излекување на пациентот, а доколку тоа не може да се постигне третманот е во насока на продолжување на животот (подолго преживување без болест и на целокупно преживување). Паралелно во тек на специфичниот третман е важно да се овозможи и што подобар квалитет на живот уште од самиот почеток на третманот. Со тоа би се овозможило намалување на морбидитетот кај пациентот како од основното заболување така и од другите коморбидитетни состојби, а од друга страна, би се постигнал и подобар резултат од самиот третман (Patton et al., 2021).

Доколку болеста е дијагностицирана во ран стадиум целта пред сè е да се намали ризикот од повторен релапс. Тоа може да се постигне со повеќе терапевтски модалитети, од кој секој има своја потенцијална токсичност и несакани ефекти. При напредната болест целта е продолжување на животот, но секако и овозможување на подобра општа состојба на пациентот и одржување на квалитет на животот.

Пациентите со напредната болест треба да имаат можност за пристап за амбулантни консултативни прегледи и помош при терапија во домашни услови (како што, всушност, е и пристапот во нашата земја). Потребно е организирање на служби за палијативна нега и формирање на тн. хосписи.

Супортивната нега има за цел да го поддржи функционирањето на пациентот, да го одржи неговиот комфор, како и да помогне на фамилијата во сите стадиуми на малигното заболување. Се овозможува и подобра општа состојба на пациентот, се супримираат симптомите поврзани со заболувањето, како и несаканите ефекти од терапијата (Davis et al., 2021).

Палијативната нега претставува збир на методи со кои се остваруваат потребите на пациентите со малигно заболување кај кои не може да се постигне излекување.

Зборот палијативна потекнува од латинскиот збор *Paliium*-заштита, покривање, обезбедување. Овој термин се употребува за општа медицинска нега која има цел ублажување на симптомите на тешко болните било да се од физичко или психичко потекло.

Овозможување на палијативната нега за пациентите со малигно заболување е со вклучување на повеќе медицински профили, односно е со мултидисциплинарен карактер. Во нејзиното спроведување се вклучени повеќе стручни профили (онколози, хирурзи, радиотерапевти, физијатри и физиотерапевти, психолози, анестезиолози, специјалисти за третман на болка, доктори од општа медицина, како и медицинска сестра). Целта на палијативната нега е олеснување на симптомите на терминално болните пациенти, со цел да се подобри квалитетот на живот.

Палијативната нега опфаќа:

- Општа нега на болен
- Специјална нега на болен
- Супортивна терапија
- Симптоматска терапија
- Превенција и третман на метаболни нарушувања (хиперкалцемија, хидрација при уремија, ендокринолошки нарушувања)
- Превенција и третман на фебрилна неутропенија
- Превенција од компресија на рбетен мозок

- *Регулирање на покачен интракранијален притисок*
- *Регулирање на артеријална хипертензија*
- *Паранеопластичен синдром*

14.1 Домашна палијативна нега

Домашна палијативна нега: Претставува посебен облик на нега на терминални болни во домашни услови во кој се вклучени медицинска сестра и препораки (дијагностички и терапевтски) од страна на специјалисти (онколог, интернист, хирург итн.) со цел полесно купирање на симптомите и овозможување на подобрување на квалитетот на живот во последните денови.

Поголемиот дел од пациентите со напредната болест сакаат да бидат во своето домашно опкружување. Поради тоа е потребна достапност на негата која би се овозможила преку матичниот лекар во консултација со специјалисти од различни области.

15. КАНЦЕРСКА БОЛКА И ПРИНЦИПИ НА ЛЕКУВАЊЕ (БОЛЕН СИНДРОМ)

Со самото поставување на дијагнозата за малигно заболување, 30% од пациентите веќе имаат болка, додека при напредната болест веќе 75% од пациентите. Болката не е само непријатно чувство, туку таа претставува едно комплексно искуство како физиолошко така и емотивно. Болката е еден од одбрамбените механизми на организмот, како реакција на опасноста од оштетување на интегритетот на ткивата.

Според „Интернационалната асоцијација за изучување на болката“ :

“Болката претставува непријатно чувство и емоционално искуство предизвикано од повреда (оштетување) на ткивата во телото на човекот или поради присутна болест.” (Srinivasa et al., 2020).

Етиологија на карциномска болка:

1. Кај 70% од пациентите болката ја предизвикува директниот туморски раст.
2. Кај 20% од пациентите болката е предизвикана од антитуморската терапија (хемотерапија или радиотерапија).
3. Кај 10% од пациентите болката е поврзана од самиот тумор (декубитус, мускулен спазам, опстипација).
4. Кај 10% од пациентите болките е предизвикана од состојби и болести кои не се поврзани со малигното заболување (спондилоза, артритис) (Караколевска –Илова et al., 2012).

15.1 Начин на настанување и видови на болката

Болката може да се подели на два вида во однос на настанувањето:

- акутна болка (предизвикана од акутна болест или состојба) и
- хронична болка (предизвикана под влијание на долготрајни патолошки процеси).

Што претставува хронична болка кај пациентите со малигни заболувања?

Болка која перзистира повеќе од две недели, а не е поврзана со курабилна болест или акутна повреда.

Во однос на начинот на настанување болката се дели на **физиолошка (ноцицептивна), неуропатска и психогена** (Караколевска –Илова et al., 2012).

- Стимулацијата на одредени сензорни рецептори кои се чувствителни на оштетување на ткивото (ноцицептори) резултира со **физиолошка болка**. Висцералната болка доаѓа од внатрешните органи, додека соматската болка доаѓа од кожата и потпорните структури. За разлика од висцералната болка, која е предизвикана од мускулно-скелетни абнормалности, улцерации и метастази во коските, соматската болка обично е добро локализирана. Бидејќи примарниот тумор или неговите метастази ги инфилтрираат и ги уништуваат висцералните органи во градниот кош и абдоменот, висцералната болка често се карактеризира како длабоко болно чувство кое се чувствува како притисок.
- Кога карциномот се инфилтрира во централниот или периферниот нервен систем или при компресија на нервите, рбетниот мозок и мозокот, се јавува **невропатска болка**. Оштетувањето на централниот нервен систем може да е последица и од самиот онколошки третман. Без разлика дали е централно потекло или периферна, невропатската болка е типично интензивна и остра.
- Кај пациенти со присутна психопатолошка состојба и кои немаат оштетување на ткивото или други физички причини, се јавува **психогена болка**.

Кај повеќе од 60% од пациентите постои мешовита болка која има своја ноцицептивна и неуропатска компонента.

Во тек на земање на анамнестичките податоци потребно е да се процени болката по одредени карактеристики како што се изворот на болката, нејзиното ширење, интензитетот на болката што се одредува со помош на скала (визуелациона, нумеричка, хроматска, описна), временскиот тек на настаните, влијанието на применетите аналгетици и коаналгетици. Предвид треба да се земат и факторите кои ја засилуваат и влијаат на интензитетот на болката. Исто така, треба да се обрати внимание и на симптоматологијата која го прати болниот синдром.

15.2 Принципи на терапија на болка

Една од компликациите во малигниот процес, која што е воедно и најтешка и најчеста, е болката. Третманот на болката треба на пациентот да му обезбеди квалитетен живот, соодветно функционирање и релативно безболна смрт. Од тука основната цел при третман на болка е да се овозможи нејзино отстранување или барем намалување.

Болката претставува субјективно чувство. Од тука при проценка на болниот синдром од суштинско значење е правилно земената анамнеза, односно да се утврди кога почнала болката, каде почнала, каков е нејзиниот карактер и интензитет. Секогаш треба да се раководиме кон она што го кажува самиот пациент, односно колку и каде го боли (Караколевска –Илова et al., 2012).

При правилна проценка на болката се користиме со разни скали за нејзино градуирање: скала според изгледот на лицето, скала на болка по категории, визуелно-аналогна и нумеричка. Овие скали служат како алатка за оценка на болката од кое пак зависи начинот за нејзино лекување.



Слика 22: Скала за градуирање на болка (<https://www.healthline.com/health/pain-scale>)

Отстранувањето на причината која доведува до болен синдром е основа во нејзиниот третман (примена на хемотерапија, радиотерапија, хирургија). Доколу истото не може да се постигне третманот е во палијативна смисла.

15.3 Третман на болка

Постојат повеќе модалитети во лекување на карциномска болка (Mercadante, 2022):

1. Оперативно лечење, радиотерапија, хемотерапија
2. Фармако терапија
3. Инвазивни аналгетски процедури
4. Неинвазивни процедури

Посебно место во контрола на болката предизвикана од малигнен процес зазема фармаколошката терапија т.е. примена на аналгетици (Mestdagh et al., 2023).

Поделба на аналгетиците во третман на болка:

1. **Нестероидни антиинфламаторни лекови** (aspirin, ibuprofen, naproxen) и **acetaminophen**
2. **Благи опијати:** codein, hydrocodein, pentazocin, meperedin

3. **Јаки опијати:** methadone, morphin, hydromorphin,
4. **Адјувантни анелгетици (коанелгетици):** неуролептици, антиконвулзиви, антидепресиви, кортикостероиди, антихистаминици, спазмолитици.

Спроведувањето на аналгетската терапија во лекување на канцерска болка се заснова на принципи донесени од Светската здравствена организација (СЗО) за третман на болка од различен тип. Светската здравствена организација (СЗО) пред сè налага за примена на орални аналгетици. Ова всушност претставува неинвазивен аналгетски пристап со кој можат да се третираат дури 90% од пациентите со болка (Караколевска –Илова M al., 2012).

Според СЗО при третман на пациенти со карциномска болка се применува системски пристап во селекција на фармаколошки агенси во тн.чекори: (<https://www.who.int/publications/i/item/9789241550390>)

1. **Прв чекор** - Блага болка: Нестероидни антиинфламаторни лекови (НСАИЛ) +/- адјувантни аналгетици.
2. **Втор чекор** - Умерена болка или болка кај која нема одговор на терапија од прв чекор: Благ опијати, +/- НСАИЛ, +/- адјувантни аналгетици.
3. **Трет чекор** - Јака болка или болка кај која нема одговор на терапија од претходни чекори: јаки опијати +/- НСАИЛ +/- адјувантни аналгетици (Караколевска –Илова et al., 2012).

Табела 1: Третман на канцерска болка (автор)

Место	Карактеристика	Третман
Коска	Нејасна, упорна	НСАИЛ, опиоиди, бисффонати
Меки ткива	Тапа	Кортикостероиди, РТ, неуролитички процедури
Нуропатска	Горечка, отрпнатост	Опиоиди, антиконвулзиви, антидепресанти
Неуралгична	Остра, пробојна	Опиоиди, антиконвулзиви, антидепресанти
Соматска	Тапа, еднолична	Блокада на интеркостален нерв, интраплеурална анелгезија, опиоиди, НСАИЛ
Висцерална	Грчевита, спастична	Принцип на третман по скала

15.4 Аналгетска терапија кај онколошки болен (основни принципи)

- Пристапот е индивидуализиран. За секој пациент постои одредена доза и аналгетик што ја смирува болката
- Спроведување на анелгезија по скала
- Аналгезија по часовник (континуирана анелгетска апликација во правилни временски растојанија)
- Преферирање на орална анелгезија (секогаш кога е можно)
- Континуирано следење на состојбата (болката) на пациентот

При третман на болка кај онколошки болен може да се применат и одредени инвазивни методи како што се: Блокада на нерви и нервни плексуси со локални анестетици или неуролитици, епидурална анестезија со морфин, неуректомија, кордектомија.

16. СКРИНИНГ ПРОГРАМА КАЈ КОЛОРЕКТАЛЕН КАРЦИНОМ

Во рамките на скрининг програмите во РСМакедонија е опфатена и скрининг програмата за колоректален карцином. Трендот на пораст на овој карцином кај се помладата возрасна група (под педесет годишна возраст) ја наметнува потребата од реевалуирање на ризик факторите, но и афирмирање на скрининг програмите.

Според препраките на Консултативниот Комитет за карциноми, со скрининг програма треба да бидат опфатени и двта пола на возраст од 50-70 години. При тоа интервалот, во однос на ризик факторите, односно ризичните групи треба да се движи од 1 до 2 години. Во рамките на оваа програма во нашата земја се спроведуваат два теста за рана детекција на колоректален карцином: тестот за фекално окултно крварење и колоноскопија. Според препораките на Европската унија, примарно се користи тестот на окултно крварење кој се надополнува со колоноскопија кај тест позитивните случаи.

Придобивката од скрининг програмите е секако детекција на колоректален карцином во ран стадиум, при што намалувањето на морталитетот од заболувањето е за 25%. Од друга страна е овозможувањето на детекција на дури 90% од спорадичните случаи, најчесто кај популација под 50-годишна возраст.

ЛИТЕРАТУРА

- Ahsan, H., Neugut, A.I., Garbowski, G.C., Forde, K.A., Treat, M.R., Wayeet, J.D. (1998). Family history of colorectal adenomatous polyps and increased risk for colorectal cancer. *Ann Intern Med*, 128, 900-905. doi: 10.7326/0003-4819-128-11-19980610-00006.
- Audisio, A., Fazio, R., Daprà, V., Hendlisz, A., Sclafani, F. (2024). Neoadjuvant chemotherapy for early - stage colon cancer. *Cancer Treat Rev*, 123:102676. doi: 10.1016/j.ctrv.2023.102676.
- Aliseda, D., Arredondo, J., Sánchez-Justicia, C., Alvarellós, A., Rodríguez, J., Matos, I., Rotellar, F., Baixauli, J., Pastor, C. (2024). Survival and safety after neoadjuvant chemotherapy or upfront surgery for locally advanced colon cancer: meta-analysis. *Br J Surg*, 111(2):znae021. doi: 10.1093/bjs/znae021.
- Botteri, E., Borroni, E., Sloan, E.K., Boseti, C., Peveri, G., Santuci, C., Specchia, C., van den Brandt, P., Gallus, S., Lugo, A. (2020). Smoking and colorectal cancer risk, overall and by molecular subtypes: A meta-analysis. *Am J Gastroenterol*, 115(12), 1940-1949. doi: 10.14309/ajg.0000000000000803.
- Budde, C.N., Tsikitis, V.L., Deveney, K.E., Lu, K.C., O Herzig, D. (2014). Increasing the number of lymph nodes examined after colectomy does not improve colon cancer staging. *J Am Coll Surg*, 218(5), 1004-1011. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2014.01.039.
- Boublikova, L., Novakova, A., Simsa, J., Lohynska, R. (2023). Total neoadjuvant therapy in rectal cancer: the evidence and expectations. *Crit Rev Oncol Hematol*, 192:104196. doi: 10.1016/j.critrevonc.2023.104196.
- Backes, Y., Elias, S.G., Groen, J.N., Wolfhagen, W.H.J., Geesing, J.M.J., Ter Borg, F., van Bergeijk, J., Spanier, B.W.M., de Vos Tot Nederveen Cappel, W.H., Kessels, K., Seldenrijk, C.A., Raicu M.G., Drillenburg P., Milne A.N., Dutch T1 CRC Working Group. (2018). Histologic Factors Associated With Need for Surgery in Patients With Pedunculated T1 Colorectal Carcinomas. *Gastroenterology*, 154(6), 1647-1659. doi: 10.1053/j.gastro.2018.01.023
- Bayir Garbioglu, D., Demir, N., Ozel, C., Avci, H., Dincer, M. (2021). Determination of therapeutic agents efficiencies of microsatellite instability high colon cancer cells in post-metastatic liver biochip modeling. *FASEB J*, 35(9), e21834. doi: 10.1096/fj.202100333R.
- Chu, Q.D., Zhou, M., Medeiros, K., Peddi, P. (2016). Positive surgical margins contribute to the survival paradox between patients with stage IIB/C (T4N0) and stage IIIA (T1-2N1,T1N2a) colon cancer. *Surgery*, 160(5), 1333-1343. doi: 10.1016/j.surg.2016.05.028.
- Cercek, A., Lumish, M., Sinopoli, J., Weiss, J., Shia, J., Lamendola-Essel, M., El Dika, H.I., Segal, N., Shcherba, M., Sugarman, R., Stadler, Z., Yaeger, R., Smith, J., Rousseau, B., Argiles, G. (2022). PD-1 Blockade in mismatch repair-deficient, locally advanced rectal cancer. *N Engl J Med*, 386(25), 2363–76. doi: 10.1056/NEJMoa2201445.
- Considine, J., Livingston, P., Bucknall, T., Botti, M.J. (2009). A review of the role of emergency nurses in management of chemotherapy-related complications. *Clin Nurs*, 18(18), 2649-55. doi: 10.1111/j.1365-2702.2009.02843.x.
- Davis, M.P., Rybicki, L.A., Samala, R.V., Patel, C., Parala-Metz, A., Lagman, R. (2021). Pain or fatigue: which correlates more with suffering in hospitalized cancer patients? *Support Care Cancer*, 29(8), 4535-4542. doi: 10.1007/s00520-021-05996-2.
- Ebata, Y., Nakanishi, R., Tanaka, Y., Tajiri, H., Zaitso, Y., Nakashima, Y., Ota, M., Oki, E., Yoshizumi, T. (2024). Neoadjuvant Chemotherapy in Patients With T4b or Obstructive Colon Cancer: A Single Center Retrospective Cohort Study. *Anticancer Res*, 44(3), 1281-1287. doi: 10.21873/anticancer.16923.
- Hao, Z., Parasramka, S., Chen, Q., Jacob, A., Huang, B., Mullett, T., Benson, A.B. (2023). Neoadjuvant Versus Adjuvant Chemotherapy for

- Resectable Metastatic Colon Cancer in Non-academic and Academic Programs. *Oncologist*, 28(1), 48-58. doi: 10.1093/oncolo/oyac209.
- Guinney, J., Dienstmann, R., Wang, X., Schlicker, A., Soneson, C., Marisa, L., Roepman, P., Nyamundanda, G., Angelino, P., Bot, B.M., Morris, J.S., Simon, I.M., Gerster, S., Fessler, E., De Sousa E Melo, F. (2015). The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nat Med*, 21(11), 1350-1356. doi: 10.1038/nm.3967.
- Gupta, K., Elfiky, A., Patel, E. (2023). Clinical Evidence for the Benefits of Neoadjuvant Chemotherapy and Immunotherapy in Colon Cancer: A Concise Review. *Discov Med*, 35(179), 928-935. doi: 10.24976/Discov.Med.202335179.88.
- Guidolin, K., Withers, R., Shariff, F., Nadler, A. (2021). Quality of Colon Cancer Care in Patients Undergoing Emergency Surgery. *Curr Oncol*, 28(3), 2079-2086. doi: 10.3390/curroncol28030192.
- Klatsky, A.L., Li, Y., Nicole, T, H., Armstrong, M.A., Friedman, G.D. (2015). Alcohol intake, beverage choice, and cancer: a cohort study in a large kaiser permanente population. *Perm J*, 19(2), 28-34. doi: 10.7812/TPP/14-189.
- Kyu, H.H., Bachman, V.F., Alexander, L.T., Afshin, A., Estep, K., Veerman, J.L., Delwiche, K., Iannarone, M.L., Moyer, M.L. (2016). Physical activity and risk of breast cancer, colon cancer, diabetes, ischemic heart disease, and ischemic stroke events: systematic review and dose-response metaanalysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *BMJ*, 354:i3857. doi: 10.1136/bmj.i3857.
- Kakar, S., Shi, C., Berho, M.E. (2017). Protocol for the examination of specimens from patients with primary carcinoma of the colon and rectum. *College of American Pathologists*, 33(10), 1539-51. doi: 10.5858/133.10.1539.
- Kheifetz, Y., Scholz, M. (2021). Individual prediction of thrombocytopenia at next chemotherapy cycle: Evaluation of dynamic model performances. *Br J Clin Pharmacol*, 87(8), 3127-3138. doi: 10.1111/bcp.14722.
- Ludford, K., Ho, W.J., Thomas, J.V, Blum Murphy, M.B., Fleming, N.D., Lee, M.S., Smaglo, B.G., You, Y.N., Tillman, M.M., Kamiya-Matsuoka, C., Thirumurthi, S., Messick, C. (2023). Neoadjuvant pembrolizumab in localized microsatellite instability high/deficient mismatch repair solid tumors. *J Clin Oncol*, 41(12), 2181–2190. doi: 10.1200/JCO.22.01351.
- Lin, T, Narang, A. (2023). Advances in Radiotherapy for Rectal Cancer. *Surg Oncol Clin N Am*, 32(3), 461-473. doi: 10.1016/j.soc.2023.02.003.
- Liu, S., Jiang, T., Xiao, L., Yang, S., Liu, Q., Gao, Y., Chen, G., Xiao, W. (2021). Total Neoadjuvant Therapy (TNT) versus Standard Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Locally Advanced Rectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Oncologist*, 26(9), e1555-e1566. doi: 10.1002/onco.13824.
- Mercadante, S. (2022). Cancer Pain Treatment Strategies in Patients with Cancer. *Drugs*, 82(13), 1357-1366. doi: 10.1007/s40265-022-01780-6.
- Mestdagh, F., Steyaert, A., Lavand'homme, P. (2023). Cancer Pain Management: A Narrative Review of Current Concepts, Strategies, and Techniques. *Curr Oncol*, 30(7), 6838-6858. doi: 10.3390/curroncol30070500.
- Mehta, S.S., Bhatt, A., Glehen, O. (2016). Cytoreductive surgery and peritonectomy procedures. *Indian J Surg Oncol*, 7(2), 139-151. doi: 10.1007/s13193-016-0505-5.
- Morton, D., Seymour, M., Magill, L., Glasbey, J., Glimelius, B., Palmer, A., Seligmann, J., Laurberg, S., Murakami, K., West, N., Quirke, P., Gray, R. (2023). Preoperative Chemotherapy for Operable Colon Cancer: Mature Results of an International Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol*, 41(8), 1541-1552. doi: 10.1200/JCO.22.00046.
- Martella, A., Willett, C., Palta, M., Czito, B. (2018). The Selective Use of Radiation Therapy in Rectal Cancer Patients. *Curr Oncol Rep*, 20(6), 43. doi: 10.1007/s11912-018-0689-7.
- Mody, K., Bekaii-Saab, T. (2018). Clinical Trials and Progress in Metastatic Colon Cancer. *Surg Oncol Clin N Am*, 27(2), 349-365. doi: 10.1016/j.soc.2017.11.008.

- Narang, A.K., Meyer, J. (2018). Neoadjuvant Short - Course Radiation Therapy for Rectal Cancer: Trends and Controversies. *Curr Oncol Rep*, 20(9), 68. doi: 10.1007/s11912-018-0714-x.
- Nair, K.G., Kamath, S.D., Chowattukunnel, N., Krishnamurthi, S.S. (2024). Preoperative Strategies for Locally Advanced Colon Cancer. *Curr Treat Options Oncol*, 25(3), 376-388. doi: 10.1007/s11864-024-01184-6.
- Patton, L., Avsar, P., Nugent, D.L., O'Connor, T., Patton, D., Moore, Z. (2021). What is the impact of specialist palliative care outpatient consultations on pain in adult patients with cancer? A systematic review. *Eur J Oncol Nurs*, 55:102034. doi: 10.1016/j.ejon.2021.102034.
- Popescu, I., Dudău, A.M., Dima, S., Herlea, V., Croitoru, V.M., Dinu, I.M., Miron, M., Lupescu, I., Croitoru-Cazacu, I.M., Dumitru, R., Croitoru, A.E. (2024). Multimodal Treatment of Metastatic Rectal Cancer in a Young Patient: Case Report and Literature Review. *Medicina (Kaunas)*, 60(5), 696. doi: 10.3390/medicina60050696.
- Quintero, E., Carrillo, M., Leoz, M.L., Gargallo, C., Lanas, A., Bujanda, L., Gimeno-García, A.Z., Hernández-Guerra, M., Nicolás-Pérez, D., Alonso-Abreu, I., Morillas, J.D., Balaguer, F., Muriel, A. (2016). Risk of advanced neoplasia in first-degree relatives with colorectal cancer: a large multicenter cross-sectional study. *PLoS Med*, 13(15), e1002008. doi: 10.1371/journal.pmed.1002008.
- Romiti, A., Roberto, M., Marchetti, P., Falcone, R., Campisi, G., Ferri, M., Balducci, G., Ramacciato, G., Ruco, L., Pillozzi, E. (2019). Study of histopathologic parameters to define the prognosis of stage II colon cancer. *Int J Colorectal Dis*, 34(5), 905-913. doi: 10.1007/s00384-019-03279-1.
- Rathin, G., Clemente, C., Michel, M., Warriar, S.K., Kong, J.C. (2021). Neoadjuvant chemotherapy in locally advanced colon cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis*, 36(10), 2063-2070. doi: 10.1007/s00384-021-03945-3.
- Roeder, F., Meldolesi, E., Gerum, S., Valentini, V., Rödel, C. (2020). Recent advances in (chemo)radiation therapy for rectal cancer: a comprehensive review. *Radiat Oncol*, 15(1), 262. doi: 10.1186/s13014-020-01695-0.
- Siegel, R.L., Giaquinto, A.N., Jemal, A. (2024). Cancer statistics, 2024. *CA Cancer J Clin*, 74(1), 12-49. doi: 10.3322/caac.21820.
- Siegel, R.L., Miller, K.D., Goding Sauer, A., Butterly, L.F., Anderson, J.C., Cercek, A., Smith, R.A., Jemal, A. (2020). Colorectal cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin*, 70(3), 145-164. doi: 10.3322/caac.21601.
- Sepulveda, A.R., Hamilton, S.R., Allegra, C.J., Cushman-Vokoun, A.M., Funkhouser, W.K., Kopetz, S.E., Lieu, C., Lindor, N.M., Minsky, B.D., Monzon, F.A., Sargent, D.J., Singh, V.M., Willis, J., Clark, J. (2017). Molecular Biomarkers for the Evaluation of Colorectal Cancer: Guideline From the American Society for Clinical Pathology, College of American Pathologists, Association for Molecular Pathology, and American Society of Clinical Oncology. *J Mol Diagn*, 19(2), 187-225. doi: 10.1016/j.jmoldx.2016.11.001.
- Srinivasa, N.R., Daniel, B.C., Milton, C., Nanna, B.F. (2020). The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*, 161(9), 1976-1982. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001939.
- Sheikh, A.R., Yameen, H., Hartshorn, K.C. (2018). Treatment of Rectal Cancer in Older Adults. *Oncol Rep*, 20(12), 102. doi: 10.1007/s11912-018-0746-2.
- Sugimoto, S., Arita, A., Shima, T., Takayama, S., Yamamoto, M., Okuda, J. (2023). A Case of Descending Colon Cancer with Distant Metastasis That Was Controlled Severe Side Effects of Chemotherapy and Achieved Long-Term CR. *Gan To Kagaku Ryoho*, 50(13), 1906-1908. PMID: 38303248
- Turri, G., Ostuzzi, G., Vita, G., Scarpa, A., Milella, M., Mazzarotto, R., Ruzzenente, A., Barbui, C., Pedrazzani, C. (2024). Treatment of Locally Advanced Rectal Cancer in the Era of Total Neoadjuvant Therapy: A Systematic Review and Network Meta-

- Analysis.C. *JAMA Netw Open*, 7(6), e2414702. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2024.14702.
- Tamburini, E., Tassinari, D., Ramundo, M., Viola M.G., Romano, C., Elia, M.T., Zanaletti, N., Rudnas, B., Casadei-Gardini, A., Delrio, P., Toma, I., Granata, V., Petrucelli, L., Avallone, A. (2022). Adjuvant chemotherapy after neoadjuvant chemo-radiotherapy and surgery in locally advanced rectal cancer. A systematic review of literature with a meta-analysis of randomized clinical trials. *Crit Rev Oncol Hematol*, 172, 103627. doi: 10.1016/j.critrevonc.2022.103627.
- Vendrey, V., Rivin Del Campo, E., Modesto, A., Jolnerowski, M., Meillan, N., Chiavassa, S., Serre, A., Gérard, J.P., Créhanges, G., Huguet, F., Lemanski, C., Peiffert, D. (2022). *Cancer Radiother*, 26(12), 272-278. doi: 10.1016/j.canrad.2021.11.002.
- Wei, Z., Yi, L., Cuandong, W., Lin, S., Li, W. (2022). Efficacy and Safety of Neoadjuvant Chemotherapy Combined with Adjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Colon Cancer: A Propensity Score - Matching Analysis. *Medicina (Kauanas)*, 58(11), 1505. doi: 10.3390/medicina58111505.
- Wells, K.O., Senagore, A. (2019). Minimally Invasive Colon Cancer Surgery. *Surg Oncol Clin N Am*, 28(2), 285-296. doi: 10.1016/j.soc.2018.11.004.
- Xu, G., Jin, Y., Fang, C., Zhang, Z., Sun, C. (2020). Is Radical Surgery Alone Enough in T1-3N1a Colon Cancer? *C. Front Oncol*, 10, 1679. doi: 10.3389/fonc.2020.01679.
- Zraik, I.M., Heß-Busch Y.Urologe, A. (2021). Management of chemotherapy side effects and their long-term sequelae. *Urologe A*, 60(7), 862-871. doi: 10.1007/s00120-021-01569-7.
- Караколевска – Илова, М., Симеоновска Јовева, Е., Димитровска Иванова, М. (2012). Канцерска болка. *Medicus*, 7(14), ISSN 1857-5994. <https://eprints.ugd.edu.mk/1908/1/%D0%B1%D0%BE%D0%BB%D0%BA%D0%B0%201.pdf>
- Османи, Б. (2018). *КЛИНИЧКИ И МОЛЕКУЛАРНО-ГЕНЕТСКИ ИСТРАЖУВАЊА НА КОЛОРЕКТАЛНИОТ КАРЦИНОМ*, Докторски труд, Медицински факултет, УКИМ. <http://medf.ukim.edu.mk/wpcontent/uploads/2018/07/Osmani%D0%B4%D0%BE%D0%BA%D1%82%D0%BE%D1%80%D0%B0%D1%82%D0%BB%D0%B5%D0%BA%D1%82%D0%BE%D1%80%D0%B8%D1%80%D0%B0%D0%BD.pdf>.
- Спиров, Г. (2022). *Рана постоперативна Позитронско-Емисиона Томографија/ Компјутеризирана томографија кај пациенти со колоректален карцином во стадиум III од болеста*, Докторски труд, Медицински факултет, УКИМ. Достапна во базата на податоци repositorio.ukim.mk.

КРАТКА БИОГРАФИЈА



Марија Караколевска - Илова е родена 1978 година во Штип. Основното и средно образование го има завршено во Штип. Во 2003 г. се стекнала со звање дипломиран лекар при Медицинскиот факултет во Скопје. Од 2004-2006 г. работи како фамилијарен доктор во Штип, а од 2006-2008 г. како доктор по општа медицина во Службата за итна медицинска помош, Штип. Во 2013 г. ги завршува постдипломските студии на Медицинскиот факултет во Скопје. Во 2014 година завршува специјализација од областа на онкологија и радиотерапија при Медицинскиот факултет во Скопје и се стекнува со звање специјалист радиотерапевт онколог. Од 2015 г. работи во Клиничка болница Штип како шеф на Одделот за онкологија и радиотерапија. Во 2021 година завршува трет циклус на студии (докторски студии) на Факултетот за медицински науки, Универзитет „Гоце Делчев“, Штип, на студиска програма Базични и клинички истражувања во медицината од областа на онкологија и радиотерапија и се стекнува со звање доктор по медицински науки. Од 2008 година е избрана за помлад асистент, а подоцна за асистент по предметите Онкологија со радиотерапија и Медицинска генетика при Факултетот за медицински науки, Штип. Во 2022 година е избрана за насловен доцент по предметот Онкологија на Факултетот за медицински науки на Универзитетот „Гоце Делчев“ во Штип, а во 2023 за доцент по предметот Онкологија на Факултетот за медицински науки на Универзитетот „Гоце Делчев“ во Штип. Автор и коавтор е на повеќе научни и стручни трудови издадени во домашни, меѓународни и списанија со импакт фактор. Член е на повеќе домашни и странски здруженија и асоцијации од областа на онкологијата.

КРАТКА БИОГРАФИЈА



Дева Петрова е родена 1971 година во Скопје. Основното и средно образование го има завршено во Скопје. Во 1996 г. се стекнала со звање дипломиран лекар при Медицинскиот факултет во Скопје. Од 2000 година е вработена на Универзитетската клиника за онкологија и радиотерапија во Скопје. Во 2005 година завршува специјализација од областа на онкологија и радиотерапија при Медицинскиот факултет во Скопје и се стекнува со звање специјалист радиотерапевт онколог. Од 2008 година е избрана за помлад асистент по предметот Онкологија со радиотерапија при Медицинскиот факултет во Скопје. Од 2009 е Шеф на секторот за третман на карцином на дојка. Во 2011 е избрана за асистент по предметот Радиотерапија и онкологија на Медицинскиот факултет во Скопје. Во 2012 година се запишува на докторски студии од областа Клиничка медицина при Универзитетот „Св. Кирил и Методиј“ во Скопје. Од 2013 работи во Клиничката болница „Аџибадем Систина“, како шеф на Одделот за радиотерапија и онкологија. Во 2017 година се стекнува со звањето доктор на медицински науки од областа на радиотерапија и онкологија. Во 2019 година е избрана за насловен доцент по предметот Онкологија на Факултетот за медицински науки на Универзитетот „Гоце Делчев“ во Штип.

ISBN xxx – xxx

