МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ КАТЕДРА ПО ХИРУРГИЯ

КЛИНИКА ПО ХИРУРГИЯ “ПРОФ. АЛЕКСАНДЪР СТАНИШЕВ”

УМБАЛ “АЛЕКСАНДРОВСКА”ЕАД

==========

Д-Р СВЕТОСЛАВ ЙОРДАНОВ ТОШЕВ

„Принципи, методи и алгоритъм на поведение при лечението на острия хирургичен корем, причинен от усложнения левостраннен колоректален рак”

АВТОРЕФЕРАТ

на дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен „ДОКТОР”

Научен ръководител: проф. д-р Георги Тодоров, д.м.

София 2015

Дисертационният труд е написан на 215 машинописни страници, включващ 35 таблици и 56 фигури. Библиографският списък съдържа 379 литературни източника, от които 20 на кирилица и 186 на латиница.

Дисертационният труд е обсъден и насочен за публична защита от Катедрения съвет на Катедрата по Хирургия към Медицински Факултет на Медицински Университет – София.

Публичната защита на дисертационния труд ще се състои на 16.07.2015г. от 12:30 часа в аудитория "Александър Станишев" – УМБАЛ „Александровска", град София, на основание на чл. 4, ал.2 от Закона за развитието на академичния състав в Република България; чл.2, ал. 2 от Правилника за прилагане на Закона за развитието на академичния състав в Република България, на чл. 5, ал. 2, във връзка с чл. 73, ал. 2 от Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в Медицински университет – София и въз основа на Заповед № РК 36 - 855 / 04.05.2015 г.на Ректора на МУ София, пред научно жури в състав:

Председател:

проф. д-р Георги Тодоров, дм (становище)

Членове:

проф. д-р Никола Владов, дмн (становище)

проф. д-р Александър Червеняков, дмн (становище)

доц. д-р Костадин Ангелов, дм (рецензия)

доц. д-р Михаил Радионов, дм (рецензия)

Резервни членове:

доц. Димитър Буланов, дм

доц. Кирил Драганов, дм

Материалите по защитата са публикувани на интернет страницата на Медицински Университет – София и са на разположение на интересуващите се в канцеларията на УМБАЛ „Александровска", гр. София.

Забележка: Номерата на таблиците и фигурите в автореферата не съответстват на номерата в дисертационния труд.

СЪДЪРЖАНИЕ

1. ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ.....
2. ВЪВЕДЕНИЕ.....
3. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ.....
4. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ.....
   4.1.Материал.....
   4.2.Методи.....
   4.2.1 Класификация на усложнения КРК
   4.2.2 Клинични и диагностични методи
   4.2.3 Предоперативна подготовка на болните с усложнен КРК
   4.2.4. Оперативни методи.....
   4.2.5. Статистически методи.....
5. СОБСТВЕНИ ПРОУЧВАНИЯ.....
   5.1. Разпределение на болните в зависимост от локализацията на развитие на туморния процес……
   5.2. Разпределение на болните в зависимост от вида усложнение по класификация……
   5.3. Разпределение на болните според наличието на първичен или рецидивен усложнен КРК……
   5.4. Разпределение на болните в зависимост от кръвногруповата си принадлежност……
   5.5. Разпределение на болните в зависимост от Т-стадия на развитие на тумора……
   5.6. Разпределение на болните в зависимост от наличието на синхронни метастази в черния дроб…….
   5.7. Разпределение на болните в зависимост от изолирания брои нормални или метастатични лимфни възли
   5.8. Разпределение на болните спрямо изследваните предоперативно нива на туморни маркери……
   5.9. Разпределение на болните починали по време на болничния престой……..
6. РЕЗУЛТАТИ……
   6.1. Сравнителен анализ на общата преживяемост при болните с усложнен левостранен КРК……
   6.2. Сравнителен анализ на пациентите по пол и възраст и вида на усложнение на КРК, довело до извършването на оперативна интервенция…….
   6.3. Сравнителен анализ според локализацията на тумора и формата на усложнение на КРК ……
   6.4. Сравнителен анализ на пациентите, съобразно степента на диференциация на тумора и вида на усложнение на КРК……
   6.5. Сравнителен анализ на пациентите в зависимост от оперативната интервенция радикална/палиативна…
   6.6. Сравнителен анализ на пациентите съобразно локалната инвазия (Т4) и формата на настъпило усложнение по класификация…….....
   6.7. Сравнителен анализ на пациентите съобразно N и M категорията и формата на настъпило усложнение...
   6.8. Сравнителен анализ на извършените различни видове оперативни интервенции при нашите болни.....
   6.9. Сравнителен анализ на болните в зависимост от стойностите на албумина и формата на усложнение на КРК.....
   6.10. Сравнителен анализ на болните в зависимост вида оперативно/неоперативно усложнение настъпило при тях .....
   6.11. Сравнителен анализ на вида усложнение на КРК настъпило при пациентите и средния болничен престой.....
7. ОБСЪЖДАНЕ НА РЕЗУЛТАТИТЕ.....
8. ИЗВОДИ.....
9. ПРИНОСИ.....
10. ПУБЛИКАЦИИ СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИЯТА.....

1. ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

КРК – колоректален карцином(КРК)

СЗО – Световна здравна организация

UICC – International Union Against Cancer

AJCC – American Joint Committee of Cancer

IARC – International Agency for Research in Cancer

ESMO – European Society of Medical Oncology

NCI – National Cancer Institute

EJSO – European Journal of Surgical Oncology

НКРК – наследствения колоректален карцином

ФКС – фиброколноскопия

CEA – карциноембрионален антиген (CEA)

CA 19 – 9 – гастроинтестинален въглехидратен антиген (CA 19–9)

ЕКГ – електрокардиограма

ГИТ – гастроинтестинален тракт

УЗД – ултразвукова диагностика

ФИД – функционално изследване на дишането

АКР – алкално – киселинно равновесие

СТ – компютърна томография (КТ)

MI – метастатичен индекс

ЧМ – чернодробни метастази

MRI – магнитно – резонансна томография (МРТ)

PET – Позитронно – емисионна томография

APR – абдомино – перинеална резекция (АПР)

TEM – трансректална ендоскопска микрохирургия (TEM)

TME – тотална мезоректална ексцизия (TME)

M2 – PK – туморен маркер димер на пируват киназата (M2 – PK)

2. ВЪВЕДЕНИЕ

Злокачествените заболявания представляват сериозен проблем в цялостната структура на публичното здравеопазване, като са и значителен социално-икономически проблем на всяка страна. Колоректалният карцином (КРК) е широко разпространено заболяване и представлява изключително важен социално - здравен проблем, породен от нарастващата му честота през последните години, вкл. и у нас. Ежегодно в света се регистрират над 1 400 000 нови случая на колоректален карцином. Независимо от безспорните успехи на медицина и генетиката в началото на 21 век, окончателното излекуване на злокачествените заболявания засягащи дебелото черво все още е недостижимо.Въпреки високото съвременно ниво на развитие на медицинската наука, онкологията и хирургията и постигнатите значителни резултати в лечението на колоректалния карцином, продължават да съществуват редица нерешени проблеми - висока заболеваемост и смъртност, висок процент на усложнени форми и чести рецидиви, както и отсъствие на ясни и точни прогностични критерии, определящи екзактното индивидуално терапевтично и хирургично поведение при всеки един болен. Дискретното клинично протичане на колоректалния карцином в началото и несвоевременно потърсената медицинска помощ, често са причини за откриване на заболяването в напреднал стадий Т3-Т4 или с някоя от усложнените му форми. Откриването на заболяването в късен стадий е една от причините за неефективността на повечето съвременни методи на лечение и незадоволителните крайни резултати. Успехът в лечението при КРК е най-голям в ранните стадии на заболяването, още преди туморът да е метастазирал или усложнил с някоя от неговите форми. И въпреки това приблизително 30% от болните умират до 5 години от началото на заболяването, при условие, че са радикално оперирани още в най-ранните стадий Т1-Т2. Всичко това изисква оптимизиране и индивидуализиране на подхода, подобряване радикалността на оперативните методи и не на последно място по-стриктно уточняване на показанията за провеждане на адювантна химиотерапия и или лъчетерапия при тези болни. В диагностично – лечебният процес и стадирането на болните с колоректален рак участват специалисти от различни области на медицината: хирурзи, онколози, специалисти по образна диагностика, лъчетерапевти, морфолози, генетици и други. Ролята на хирурга остава водеща и заема централно място в процеса на диагностиката и лечението при тези пациенти. Оперативното лечение на КРК стои в основата на комплексния терапевтичен подход, целящ трайното излекуване на болните с това

заболяване.Според съвременните онкологични стандарти, стадирането на колоректалния рак зависи от времето на поставяне на първоначалната диагноза. Биологичната същност на тумора, неговата експанзивност и агресивност, малигнен потенциал и др., все още не са обект на рутинно изследване в клиничната практика, макар и напоследък все по често да се изследват, което от своя страна е от голямо значение за дългосрочната прогноза при тези пациенти. Липсата на всички тези фактори водят до отсъствие на ясна прогностична оценка за изхода на заболяването и създават сериозен проблем при обективното индивидуализирано оперативно и последващо терапевтично поведение при тези болни. Важен момент в стадирането на туморния процес е не само клиничния стадий, но и биологичния малигнен потенциал, изразен чрез агресивността на тумора, било то локална или далечна. Тя е подценявана характеристика, която може да се окаже ключов параметър за подобряване на близките и далечни резултати от лечението на колоректалния рак и неговите усложнени форми. Тенденцията за нарастване на заболеваемостта, високата смъртност и все още ниската ефективност на съществуващите хирургични и терапевтични методи, диктуват необходимостта за търсене на нови стандарти и алгоритъм на поведение при болните с усложнен колоректален карцином.

3. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

Натрупан бе значителен по обем собствен клиничен материал по въпросите на оперативното лечение на усложнения левостранен КРК. Неговото анализиране, обобщаване и осмисляне разширява възможността за по-пълно опознаване на проявите на болестта, на логиката на диагностициране, лечение и прогнозиране на патологичния процес, както и клинични прояви на това заболяване. Като имаме предвид всичко това и изводите от литературния обзор, си поставяме за **ЦЕЛ**:

ДА ИЗРАБОТИМ ЕФЕКТИВНИ КРИТЕРИИ ЗА ОПТИМАЛНА ДИАГНОСТИКА И ПРЕПОРАЧИТЕЛЕН АЛГОРИТЪМ НА ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ОПЕРАТИВНОТО ЛЕЧЕНИЕ ПРИ ПАЦИЕНТИТЕ С УСЛОЖНЕН ЛЕВОСТРАНЕН КОЛОРЕКТАЛЕН РАК.

ЗАДАЧИ:

1. Да се анализират резултатите от оперативното лечение на 209 оперирани болни с усложнен левостранен КРК в клиниката по хирургия за 10 годишен период.
2. Да се разработи диагностично-терапевтичен модел с оглед подобряване близките и далечни резултати от лечението на болните с усложнен левостранен колоректален рак.
3. Да се анализират различията в оперативната тактика при пациенти с идентични изходни данни – пол, възраст, локализация на първичния процес, хистологична характеристика и вид усложнение.
4. Да се извърши компютърен статистически критичен анализ на показателите на клиничния материал.
5. Да се извърши критичен анализ на разпределението на пациентите, включени в настоящото проучване по клиничен стадий и по стадийната преживяемост, като данните се сравнят с европейските и световни бази данни.
6. Да се изработи скала с петгодишната преживяемост според стадия и усложнението на туморното заболяване по TNM – системата.
7. Да се определят и дефинират кои фактори имат връзка с преживяемостта при тази група оперирани пациенти.
8. Да се оцени връзката между ниските серумни нива на общия белтък и албумина и преживяемостта при пациентите.
9. Да се изработи алгоритъм за поведение и хирургична тактика при пациенти с остър хирургичен корем, причинен от усложнен левостранен колоректален карцином.
10. Да разработим въз основа на решението на основната цел и предложим единно хирургично поведение и оперативна тактика при усложнения левостранен КРК.

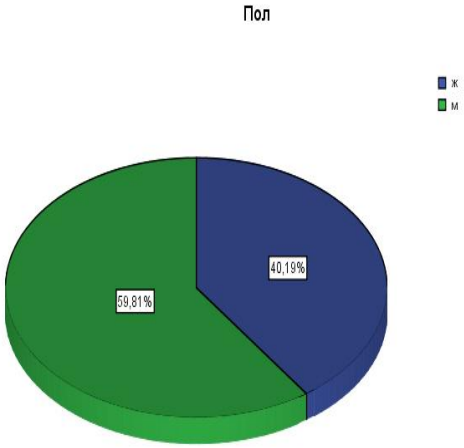
4.МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

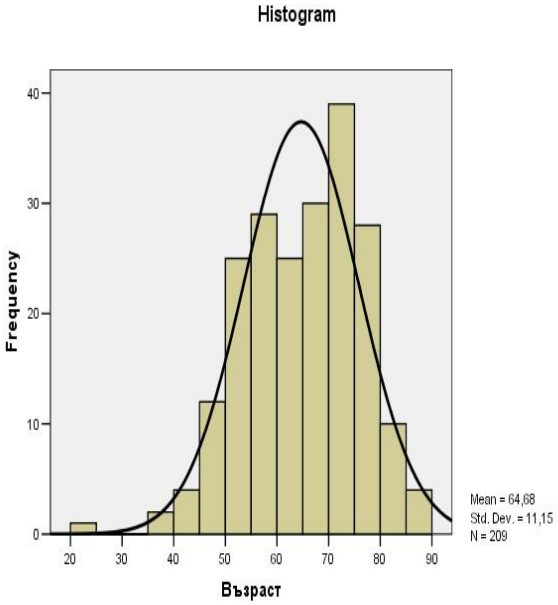
4.1 МАТЕРИАЛ

Изследвани и проследени са 209 болни с диагноза усложнен левостранен колоректален карцином (КРК), постъпили и оперирани в клиниката по хирургия на Университетска болница „Александровска” - София за периода 2001-2012 г. Всички те са диагностицирани и стадирани предоперативно, според стандартизиран в клиниката алгоритъм за поведение при този тип болни. Пациентите са проследени ретроспективно кохортно, като са следени и анализирани демографските данни на пациентите, анамнеза, статус, клинико-лабораторни и диагностични методи, серумни нива на туморните маркери, продължителността на пред и постоперативния период, вида на извършената оперативна интервенция, вида и наличието на следоперативни усложнения, както и хистологичната находка. Пациентите са разделени в няколко групи съобразно вида на усложнението развило се при тях, като са анализирани и пери и постоперативните показатели и настъпилите усложнения. Представеното проучване е със степен на доказателственост 4 от 5 степенната скала за ниво на доказателственост и степен на препоръка, изграждаща основните принципи на медицината, основана на доказателствата (EBM-evidence based medicine).

Демографските характеристики:

Демографските характеристики на пациентите, включени в настоящото проучване са представени на фигурата. Анализът на пациентите по полова принадлежност показва, че относителният дял на оперираните мъже – 125 болни (59.8%) статистически е приблизително равен на относителния дял на оперираните жени – 93(40.2%).





Фиг. 1. *Разпределение на пациентите, включени включени в проучването по пол*

Фиг. 2 *Разпределение на пациентите в проучването по възраст*

Включените в проучването пациенти имат следното графично разпределение по възраст, представени на фигурата. От нея ясно личи, че най-често срещаната възраст на пациентите с усложнен левостранен колоректален рак наблюдавана от нас, съпоставима и със световните статистики е възрастта между 70-80 години (38; 40; 180; 224).

Обобщаващите статистически характеристики на болните по възраст и пол са отразени в глава - Приложения. Средната възраст на болните (Хср.) е 64.68 години, с доверителен интервал от 56,00 до 73,00. За мъжете тя е 65.50, а за жените е по-висока – 66.00 години. От анализа се вижда, че не е отчетена сигнификантна разлика в средната възраст на разпределение при двата пола. Възрастта между 58 и 76 години е най-засегната от усложнен левостранен колоректален рак, като се отбелязва два пика на рязко нарастване на броя на заболелите във възрастовите групи между 55 - 60 и 70 - 75 години.

4.2 МЕТОДИ

В настоящото проучване, за изпълнение на поставените задачи при всички 209 пациенти с усложнен левостранен КРК, са използвани следните методи:

4.2.1. Класификация на усложнения КРК:

В настоящия труд си поставихме за цел също и систематизирането на всички предложени класификации за усложнен КРК и обобщаването им в една единна и опростена, с оглед бързото и прецизно класифициране на пациентите и адекватното хирургично поведение при тях.

КЛАСИФИКАЦИЯ НА УСЛОЖНЕНИЯ КОЛОРЕКТАЛЕН КАРЦИНОМ ИЗПОЛЗВАНА ОТ НАС:

1. Илеус
    - пълен
    - непълен (субилеус)
2. Перфорация (локална/ диастатична)
    - с локален перитонит
    - с дифузен/ тотален перитонит
3. Кървене (остро/ хронично)
    - с анемичен синдром
    - без анемичен синдром
4. Други усложнения
    - локална инфилтрация(локално авансирал)
    - перитуморни абсцеси
    - фистули към съседни органи

Съобразно предложената класификация навсякаде в проучването пациентите бяха разделени в 4 големи групи, съобразно развилото се по вид усложнение на КРК при тях.

4.2.2 Клинични и диагностични методи:

Анамнезите са снети с данни относно спецификата и давността на оплакванията, поставянето на диагнозата, придружаващите заболявания и оценката им по ASA скала, фамилна обремененост за злокачествени новообразувания на гастроинтестиналния тракт, предходни хоспитализации и наличието на алергии и

вредни навици. Физикалният преглед е включвал обследване на цялостен актуален статус с акценти върху дихателна, сърдечносъдова (сърдечна честота, артериално кръвно налягане, ЕКГ, консултация с кардиолог,) и отделителна система. Основен момент е бил щателното изследване на корема (подуване на корема, наличие на палпируеми туморни формации, предходни лапаротомии, хернии и т.н.). При всички пациенти е извършена и спешна консултация с анестезиолог-реаниматор, както и други специалисти по показания и възможност.

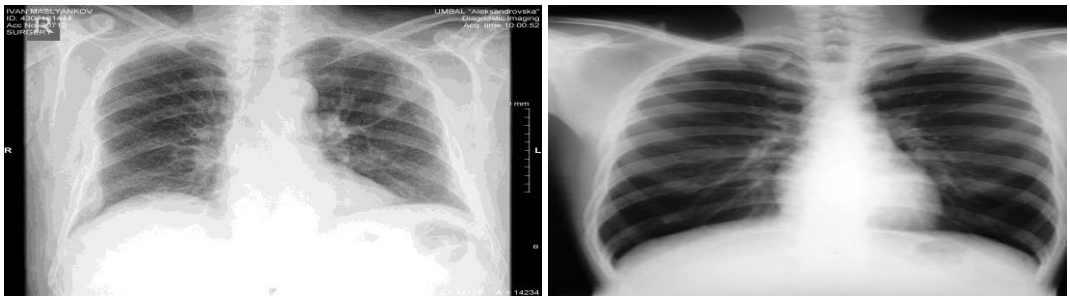
4.2.3 Лабораторни изследвания:

Предоперативно сме изследвали задължително пълна кръвна картина (хемоглобин, хематокрит, еритроцити, левкоцити, тромбоцити, СУЕ), биохимични показатели (кръвна захар, тотален протеин, албумин, уреа, креатинин, тотален билирубин, АСАТ, АЛАТ, йонограма). Изследвали сме и разширена хемостаза (INR, АРТТ, време на кървене и съсирване).

4.2.4 Апаратно-инструментални и инвазивни методи:

Стандартно при всички пациенти приети и оперирани било по спешност или не са провеждани рентгеново изследване на гръдния кош, рентгеново изследване на корем, като при част от тях е проведено и ехографско изследване на коремните органи и компютърен томограф.

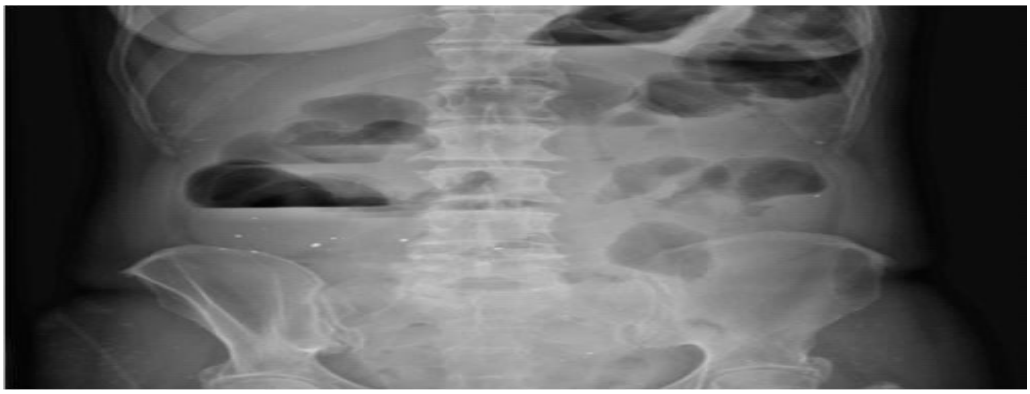
Рö графия на гръден кош е стандартно диагностично изследване за оценка на кардиопулмпналния статус и следоперативно за оценка на постоперативни усложнения.



Фиг. 3 *Рентгенография на бял дроб и сърце*

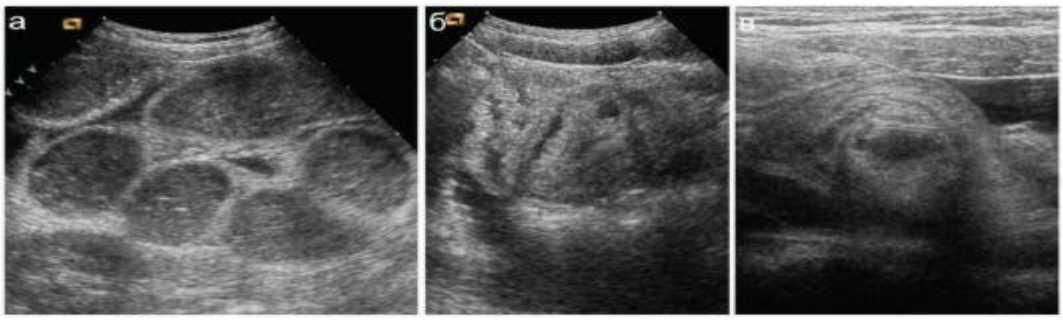
Рö графия на корем бе извършена при всички пациенти с оглед доказването на хидроаерични сенки и/или свободен газ в коремната кухина, говорещо индиректно за

напредналостта на патологичния процес и необходимостта от извършването на спешна оперативна интервенция.



Фиг. 4 *Рентгенография на корем (обзорна графия)*

Ултразвукова диагностика (УЗД) При предоперативното УЗД изследване сме търсели туморни формации в коремната кухина(патологична кокарда), наличието на чернодробни метастази (брой, големина, локализация, отношения към съдовете), уголемени парааортални и паракавални лимфни възли, асцит. Наличието на синхронни чернодробни метастази променя понякога и тактиката за оперативно поведение при тези пациенти.



Фиг. 5 *Ехография на коремни органи*

Ендоскопски методи

Използването на флексибилната фиброколоноскопията при тези пациенти в по-голямата си част бе неприложима, като метод на избор в диагностиката при тях, поради спешния порядък на заболяването и невъзможността за цялостна подготовка на червото. В световната практика на големите онкоцентрове пациентите постъпващи по спешност в илеусно състояние, ФКС се извършва не само като диагностичен метод, но и като терапевтичен такъв определен от възможността на метода за поставянето на

транстуморален стент, целящ овладяването на илеуса и отлагането на спешната оперативна интервенция, което от своя страна допринася за по-цялостната диагностика и предоперативна подготовка на тези болни (41; 51; 168).

Компютър топографски (КТ)- изследвания извършихме при 21(10.04%) от болните постъпили по спешност с усложнен колоректален карцином, поради невъзможност или спешения характер на повечето от оперираните болни.

Фиг. 6 *КТ- на корем*

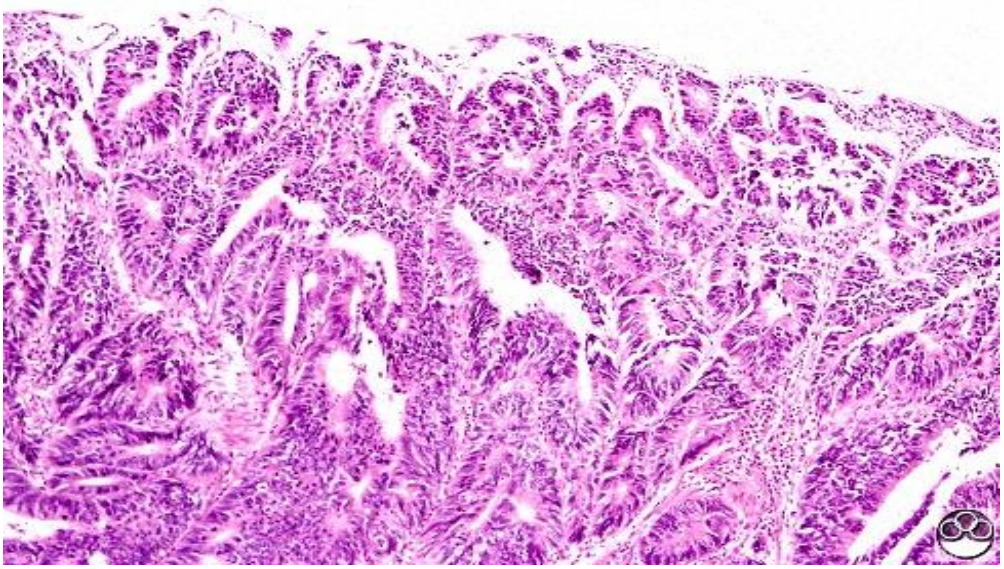
При повечето от пациентите използването на високоспециализирани образни и инвазивни техники и методи е твърде ограничено. Причините за това са няколко, от една страна спешния характер на заболяването и недостатъчното време за пълна предоперативна диагностика и от друга организационно - финансовия характер, свързан с високата цена на специфичните образни изследвания и недофинансирането от страна на финансиращите институции.

PET Скенер – позитрон-емисионна томография (PET–CT) е показана при пациенти, суспектни за резидуална болест и не се прилага рутинно при първични неоплазми на колона и ректума.

4.2.5 Хистологични методи

Стандартно при всички пациенти сме използвали оцветяване с хематоксилин – еозин (ХЕ), като на фигура са показани най-често срещаните форми на усложнен КРК сред пациентите, включени в настоящото проучване. При вески един са определяни характеристиките на диференциация (G-grading), стадиране по TNM-staging, „чистота” на трансверзална и циркумферентна резекционна линия – R (0/1/2),

лимфносъдова инвазия – L (0/1), венозна инвазия V(0/1), периневрална инвазия – Pn (0/1), стромна реакция и възпалителна инфилтрация на тумора (туморния ръб).



Фиг. 7 *Умерено диференциран дебелочревен карцином, оцветяване с хематоксилин-еозин*

4.2.5 Оперативни методи

При пациентите включени в настоящото проучване бяха извършени редица по вид и обем оперативни интервенции, съобразени с вида на тумора, стадия на развитие и неговата локализация, наличието и вид на усложнени форми , както и общото състояние и коморбидитета на болните. Включените в проучването болни са оперирани в планов, спешен и порядък на отложена спешност. Оперативните методи и видовете операции са описани в представените по-долу таблици и фигури:

Радикални:

1) лява хемиколектомия – 16.7%.
2) разширена (субтотална) лява хемиколектомия – 6.7%.
3) резекция на сигмата – 6.2%.
4) резекция по Хартман – 19.6%.
5) предна резкция на ректума – 4.7%.
6) ампутация на ректума по Майлс – 2.4%.

В групата на радикалните оперативни интервенции с най-голяма честота извършихме операцията на Хартман при 19.6% от болните и стандартна/субтотална хемиколектомия 16.7%/ 6.7%.

Палиативни:

1) илеостомия – 1.4%.
2) транзверзостомия – 4.3%.
3) десцендостомия – 0.5%.
4) сигмостомия – 25.4%.
5) обходни анастомози(травсверзо-сигмо) – 10.1%.
6) други – 2.8%.

Радикалните, както и палиативните оперативни интервенции могат в реторативния стадий на операцията, да се извършат като континуитетни (с възстановяване на чревния пасаж) или дисконтинуитетни (с прекъсване на пасажа) операции в зависимост от редица фактори като: спешен характер на заболяването, туморен обем/размер (T-stage) с отношение към околните тъкани, наличие на синхронни метастази, общо състояние на болния (performance status), ко-морбиитет и не на последно място опит на хирургичния екип.

Настоящият дисертационен труд е посветен на усложнените форми на левостранен КРК и акцентира върху разглеждането на проблемите свързани с техническото изпълнение на различните видове оперативни интервенции по отношение на тактическото планиране, техническото изпълнение с характерните трудности, периоперативни усложнения, резултати и дилгосрочни прогнози.

4.2.6 Статистически методи

Статистическите изследвания извършихме с адекватни методи, съобразени с характера на разглежданите явления и естеството на данни за тях, а именно:

А. Описателни методи и методи за оценка:

1. Вариационен анализ на количествени променливи – средна стойност, медиана, мода, стандартно отклонение, минимум, максимум .

2. Честотен анализ на качествени променливи (номинални и рангови), който включва абсолютни честоти, относителни честоти (в проценти), кумулативни относителни честоти (в проценти)

3. Графични изображения.

Б. Методи за проверка на хипотези:

1. Непараметрични методи

1.1 Методи на Колмогоров-Смирнов (Kolmogorov-Smirnov) и Шапиро-Уйлк (Shapiro-Wilk) – проверка за нормалност на разпределението на количествена променлива

1.2 Метод на Ман-Уйтни (Mann-Witney) – сравняване на две групи на една количествена променлива, когато разпределението не е нормално

1.3 Метод на Крускал-Уолис (Kruskal-Wallis) – сравняване на повече от две групи на една количествена променлива, когато разпределението не е нормално

1.4 Метод хи-квадрат (Chi-square test) или точен тест на Фишер (Fisher's exact test) – търсене на връзка между две качествени променливи.

В. Други методи:

1. Анализ на преживяемост Метод на Kaplan-Meier.

2. Анализ на преживяемост Метод Life Tables.

3. Log Rank тест.

4. Параметрични и непараметрични корелации (Pearson Correlation и Spearman's rho).

Използваното от нас критично ниво на значимост е α = 0.05. Съответната нулева хипотеза се отхвърля, когато P стойността (P-value) е по-малка α.

За обработка на данните от проучването, свързано с дисертационната работа, беше използвана версията на SPSS – SPSS for Windows 13.0.

5. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ – СОБСТВЕНИ ПРОУЧВАНИЯ

Оформление и характеристики на проучването - дизайн

Проучени са следните показатели:

- демографски характеристики;
- кръвногрупова принадлежност;
- хистологично изследване и видове диференциация на туморите;
- определяне на туморни маркери Ca19-9 и CEA;
- определяне на нивата на албумина пред и следоперативно;
- негативни/позитивни за метастази регионални лимфни възли(метастатичен индекс MI);
- наличие или не на метастази в черния дроб при първоначалната диагностика;
- видове форми на усложнения по класификация;
- видове оперативни интервенции извършени за различните усложнения;
- интра – и постоперативни усложнения;
- интраоперативна и ранна постоперативна смъртност (до 30 СОД);
- определяне на преживяемостта към отделните показатели (локализация, вид на усложнението, вид оперативна интервенция).

(Определената преживяемост е до крайна дата на проследяване – 31.12.2014 г.)

5.1 Разпределение на болните в зависимост от локализацията на развитие на туморния процес

Очевидна е тенденцията, както в световната литература (37; 54; 165; 220; 360), така и наблюдавана от нас (20), че най-честата локализация на туморите на дебелото черво, усложняващи се под един или друг вид форма на усложнение е ректо-сигмоидалната част. От всичките 209 селектирани пациента при 77 (36.8%) тумора се намира в рекума, а при 66 (30.6%) в сигмата или от общо 209 пациента оперирани от нас при 143 от тях тумора се е развил в ректо-сигмоидалната част на червото.

Фиг. 8 *Разпределение на пациентите включени в проучването според локализацията на усложнения левостранен КРК*

5.2 Разпределение на болните в зависимост от вида усложнение по класификация

Въз основа на класификацията на усложнения колоректален карцином използвана от нас, наблюдавахме следното разпределение на болните. Най-често срещано усложнение потвърдено и от литературната справка на световната литература бяха пациентите с обструкция на дебелото черво, а именно 67.3% (30; 37; 65).

Фиг. 9 *Разпределение на пациентите включени в проучването според формата на усложнението настъпило при тях*

Следващото по честота наблюдавано от нас усложнение на левостранен КРК бе локално авансиралите форми при 47 болни(22.6%), перфорациите на червото при 16(7.69%) като най-рядко бе кървенето при 5(2.4%) болни наложило спешна оперативна интервенция.

5.3 Разпределение на болните според наличието на първичен или рецидивен усложнен КРК

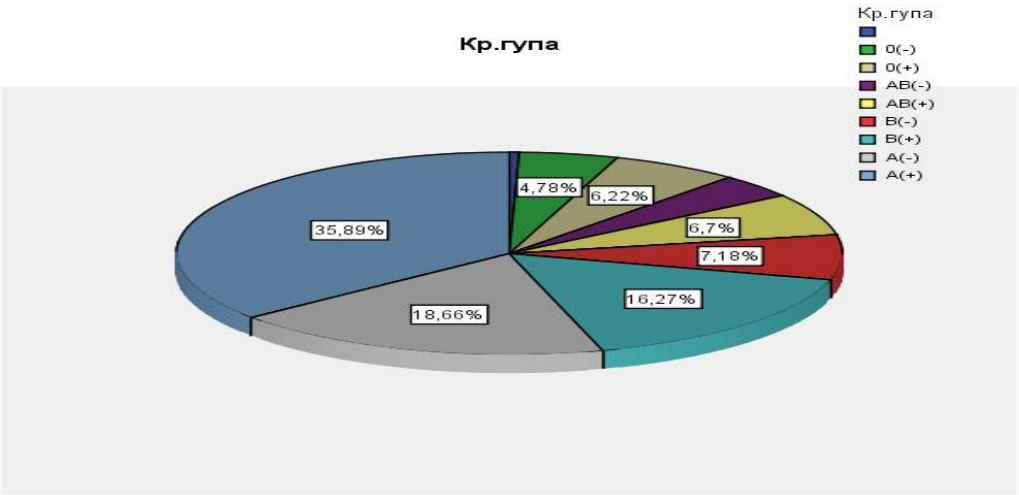
От всички 209 оперативни интервенции извършени от нас по спешност в 6 случая се касае за локален или локорегионален рецидив след първична операция по повод колоректален карцином, докато останалите 203 случая са на базата на новооткрит тумор на дебелото черво. Малкият процент на рецидивни тумори се обяснява с факта, че повечето рецидиви се развиват бавно и при пациенти информирани за състоянието си и потърсили лекарска помощ навреме.

Фиг. 10 *Разпределение на пациентите с първичен тумор/рецидив включени в проучването*

Тази хипотеза се подкрепя от голяма ретроспективна серия от пациенти с рак дебелото черво, в която локорегионални рецидиви, не са предвиждани на базата на нодалния статус на първичното заболяване (70;134). Мултивариационният анализ идентифицира четири независими рискови фактори за рецидивиращо/метастатично заболяване, а именно: възраст, обструкция, перфорация и лимфносъдова инвазия. Три годишният свободен от болестта период за нискорисковата група е 90,4%, групата с едно високо рисков фактор е 87,6% и групата с ≥ 2 високорискови фактора съответно 75,9%, което ясно показва, че пациентите, отговарящи на ≥ 2 конвенционални високорискови критерии са имали значително по-лоши показатели за свободен от заболяване интервал (64; 79; 143).

5.4 Разпределение на болните в зависимост от кръвногруповата си принадлежност

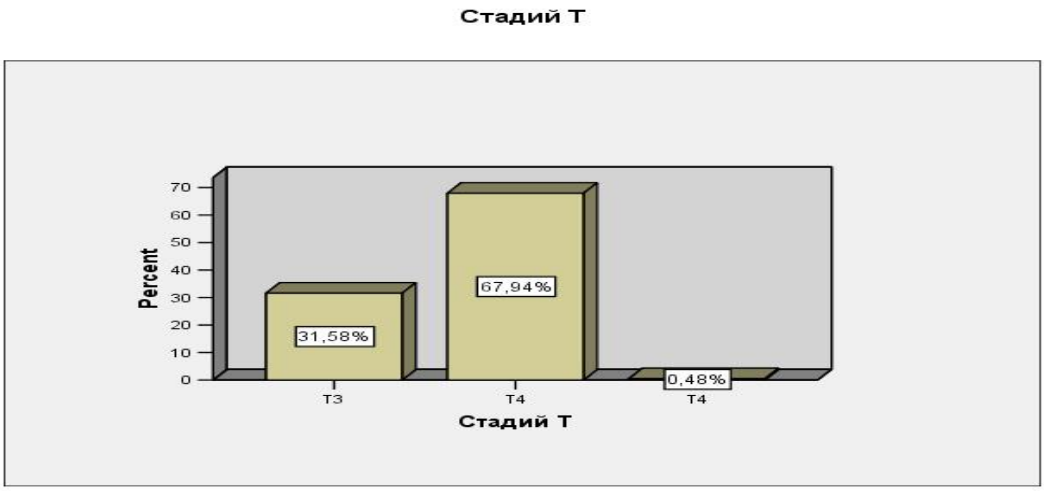
Най-голяма група от пациенти с усложнен левостранен КРК, проследени в нашето проучване, съобразно кръвногруповата си принадлежност, бяха пациентите с кръвна група А(+).



Фиг. 11 *Разпределение на пациентите според кръвногруповата си принадлежност*

5.5 Разпределение на болните в зависимост от Т-стадия на развитие на тумора

Потвърждава се тенденцията наблюдавана от нас, както и в световната литература, че тези болни развили някое от усложненията на болестта са в напреднал стадий на локално развитие и разпространение на заболяването. От фигура 12 ясно личи факта, че около 68% от пациентите постъпващи по спешност и оперирани в клиниката са в стадий Т4, което до голяма степен определя поведението, съответно и вида оперативна интервенция извършена при тях.



Фиг. 12 *Разпределение на пациентите включени в проучването според Т-стадии*

От фигурата е видно, че най-малко пациенти оперирани от нас са били в стадий Т2- 0.48%, а в стадий Т1 не сме наблюдавали нито един пациент с усложнен левостранен КРК. Това се дължи на факта, че липсват строги и регламентирани правила за провеждането на профилактични прегледи у населението и ниската здравна култура. Резекциите на червото или колостомиите извършени от нас в условията на спешност при тези пациенти се препоръчват с оглед намаляване на евентуални по-късни и тежки усложнения, особено при пациентите в инкурабилния Т4 стадий (8; 158; 195; 227).

Остава дискутабилен въпроса дали резекционната хирургия на първичния тумор при тези пациенти, би намалила неопластичната прогресия, което потенциално да увеличи продължителността на живот или да се избере пътя на по-малкото усложнение избягвайки резекцията и прилагайки минимално инвазивни нерезектабилни методи, деривации или стоми (105).

5.6 Разпределение на болните в зависимост от наличието на синхронни метастази в черния дроб

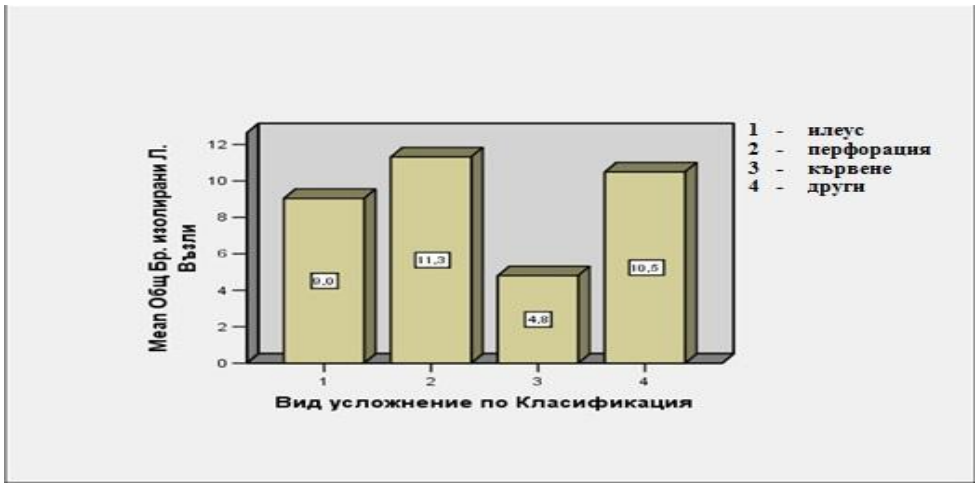
От изследването на нашите пациенти предоперативно ехографски, КТ и интраоперативно, установихме наличието на синхронни метастази в 19.4% от тях, което наложи преосмисляне на хирургичното поведение. Наличието на вторични лезии в черния дроб и спешното състояние, налагащо оперативна интервенция, при голяма част от болните доведе до извършването на палиативни оперативни интервенции на първи етап, което от своя страна бе съпроводено от лоша дългосрочна прогноза.

Фиг. 13 *Разпределение на пациентите включени в проучването според наличието на метастази в черния дроб*

Между 10% и 20% от пациентите имат чернодробни метастази към момента на резекцията на тумора (24;42;50). Пациентите с чернодробни метастази от колоректален карцином представляват огромен проблем за комплексното лечение на общественото здравеопазване. Поведението към синхронни и метахронни чернодробни метастази при радикални туморни чревни резекции, може да се прояви в извършването на едноетапни и дву- (многоетапни) чернодробни типични или атипични резекции, в зависимост от специфични, еволюиращи в последните години, критерии с все по-проявена агресивност към метастатичния чернодробен процес (13).

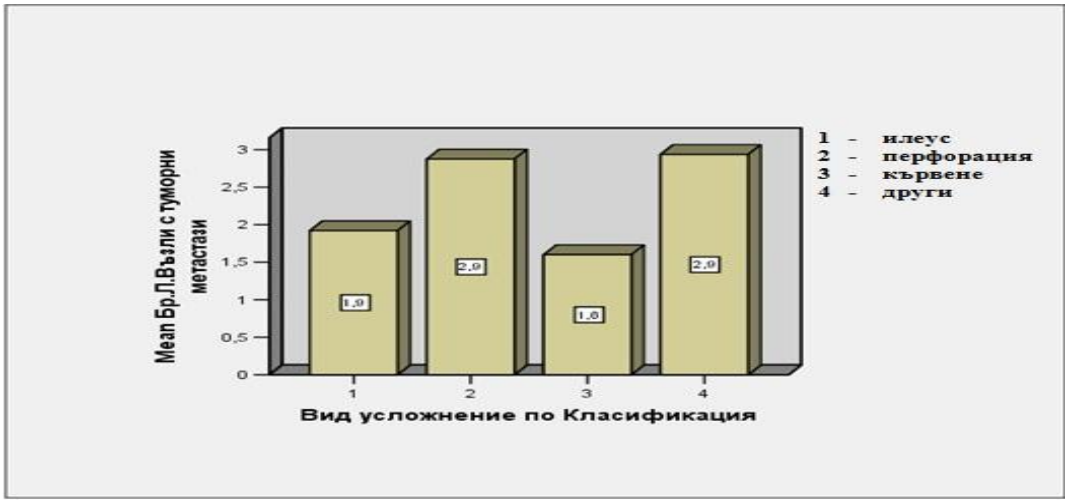
5.7 Разпределение на болните в зависимост от изолирания брой нормални или метастатични лимфни възли

За да бъде стадирането на пациентите **извършено според VII-мата ревизия на TNM 2010г,** както и според препоръките на **National Comprehensive Cancer Network (NCCN)** е необходимо изследването на поне 12 лимфни възела. В настоящото проучване този необходим брой лимфни възли е изследван само при 85-ма болни (40.66%). Въпреки това, стадиране е извършено според изследвания брой лимфни възли, за да могат пациентите в последствие да получат съответното адекватна адювантна химио/лъчетерапия.



Фиг. 14 *Разпределение на пациентите включени в проучването според броя изолирани лимфни възли и формата на усложнение*

За да се изследваме влиянието на вида на радикалната операция при пациентите, съобразно обема извършена лимфна дисекция (който фактор е вече доказан в настоящия труд като значим), бе направен и статистически анализ на изолираните лимфни възли с туморни метастази в тях.

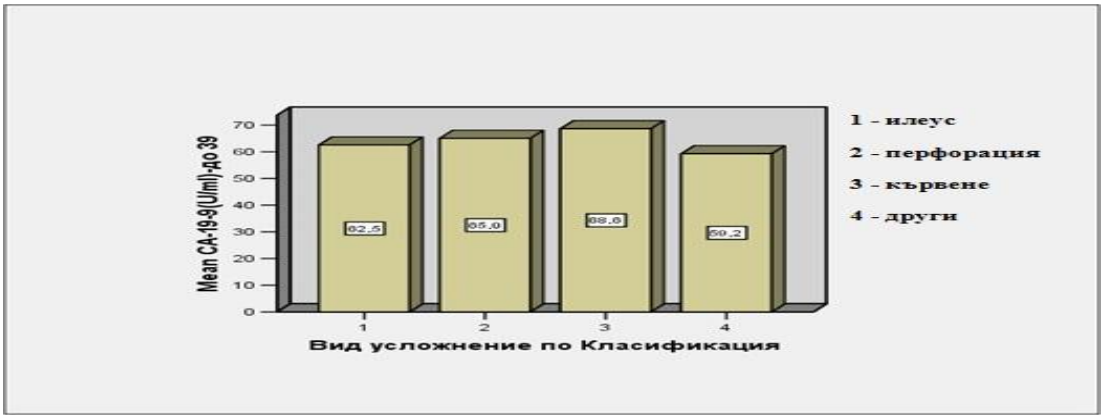


Фиг. 15 *Разпределение на пациентите според броя изолирани лимфни възли с туморни метастази*

След статтистическия анализ от оперираните и проследени от нас пациенти, не наблюдавахме статистически значими различия между формата на усложнен левостранен КРК по отношение на брой лимфни възли с туморни метастази (P=0.078).

5.8 Разпределение на болните спрямо изследваните предоперативно нива на туморни маркери

При 69 (33%) от пациентите бяха изследвани и стойностите на двата туморни маркера предоперативно, а именно специфичния за колоректален карцином туморен маркер CA-19-9 и карциноембрионален антиген CEA. Невъзможността за изследването на туморните маркери при всички пациенти се дължи на факта, че голяма част от тях твърде късно са потърсили лекарска помощ и са били оперирани по спешност.



Фиг.16 *Разпределение на пациентите включени в зависимост от стойностите на туморния маркер CA-19-9 и формата на усложнен КРК*

От анализа прави впечатление, че е възможно да има статистически значими различия между усложненията по отношение на CA-19-9(P=0.026). Приложеният пост-хок тест на Dann обаче отхвърля хипотезата и показва, че няма статистически значими различия между групите в популацията, от която е направена извадката (P>0.05).

Общото количествено разпределение на тумерния маркер CEA и болните оперирани с усложнен левостранен КР е представена на фиг. 31. При този туморен маркер се наблюдават статистически различия в нивата на туморния маркер и формата на настъпило усложнение на КРК.

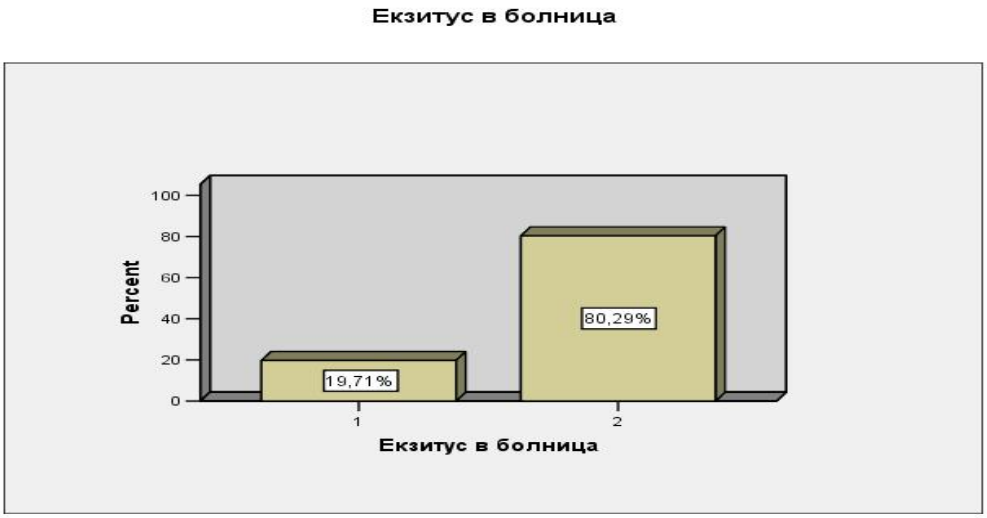
Фиг. 17 *Разпределение на пациентите включени в зависимост от стойностите на туморния маркер CEA и формата на усложнение*

След обработка на данните тестът на Крускал-Уолис показва, че е възможно да има статистически значими различия между усложненията по отношение на CA-19-9 ($P<0.0001$). Приложеният пост-хок тест на Dann обаче показва, има статистически значими различия между групите 1 и 2, както и между 1 и 3 в популацията, от която е направена извадката ($P<0.05$).

Анализирайки изследвания универсален туморен маркер карциноембрионален антиген (CEA) (референтни стойности ≤ 5.1 ng/ml) се установява сигнификантната разлика в серумните стойности при болните с усложнение 1(илеус) и 4(локална инфилтрация) и 2(перитонит) и 3(кървене) от която е направена извадката ($P<0.05$).

5.9 Разпределение на болните починали по време на болничния престой

Поради факта, че голяма част от пациентите постъпвайки в клиниката по хирургия по спешност са в T3-T4 стадии и развило се на фона на множеството придружаващи заболявания, някое от усложненията на КРК, наблюдавахме в около 19.7% летален изход от заболяването в периоперативния период още в клиниката. За тези резултати допринася и факта, че повечето от пациентите, освен че бяха в напреднала и старческа възраст с тежка ко-морбидна заболеваемост, а и повечето от тях бяха с напреднал патологичен процес(илеус, перитонит) водещ до тежки нарушения в хомеостазата на организма и нарушаващи нормалното протичане на възстановителния следоперативен период.



Фиг. 18 Процентно разпределение на пациентите починали в лечебното заведение

6. ОБСЪЖДАНЕ НА РЕЗУЛТАТИТЕ

Настоящият дисертационен труд е посветен на видовете оперативни интервенции извършени при болните с усложнен левостранен колоректален рак и акцентира върху разглеждането на проблемите, свързани с извършването на различните видове резекции или палиативни операции, извършени по спешност при тези пациенти. Включените в проучването болни с усложнен левостранен КРК са оперирани по спешност или в условията на отложена спешност, като са анализирани по отношение на тактическото планиране, техническото изпълнение, с характерните трудности, периоперативни усложнения, крайни резултати и прогнози. Видът и обема на оперативните интервенции са съобразени с усложнението, стадия на тумора, неговата локализация, както и общото състояние и коморбидитета при конкретния пациент. При всички пациенти спазвайки основните хирургични и онкологични принципи и съобразявайки се с повечето фактори влияещи на моментното състояние на пациентите, оперирани по спешност, извършихме различни по вид и обем оперативни интервенции.

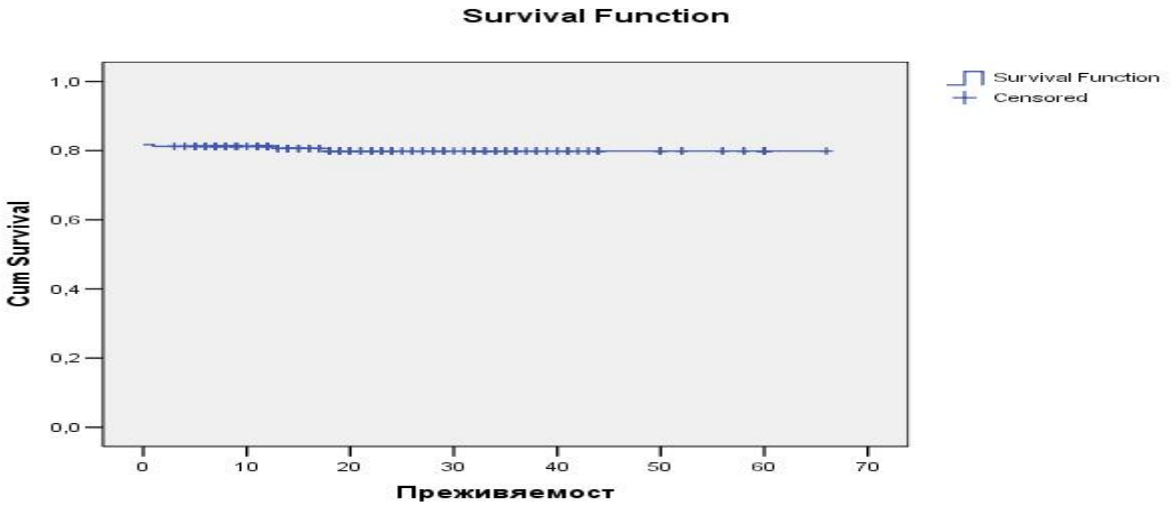
6.1 Сравнителен анализ на общата преживяемост при болните с усложнен левостранен КРК

От пациентите с усложнен левостранен КРК оперирани в клиниката след статистическа обработка данните за общата преживяемост, наблюдавахме следните

зависимости. „Общата преживяемост" е дефинирана като период от датата на операцията до датата на смъртта или на последното клинично оценяване на пациентите.

Means and Medians for Survival Time							
Mean(a)				Median			
Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval		Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
		Lower Bound	Upper Bound			Lower Bound	Upper Bound
42,939	1,828	39,356	46,522	.	.	.	.
a Estimation is limited to the largest survival time if it is censored.							

Табл. 1 *Разпределение на пациентите според средна преживяемост*



Фиг. 19 *Графично разпределение на пациентите според функцията на общата преживяемост.*

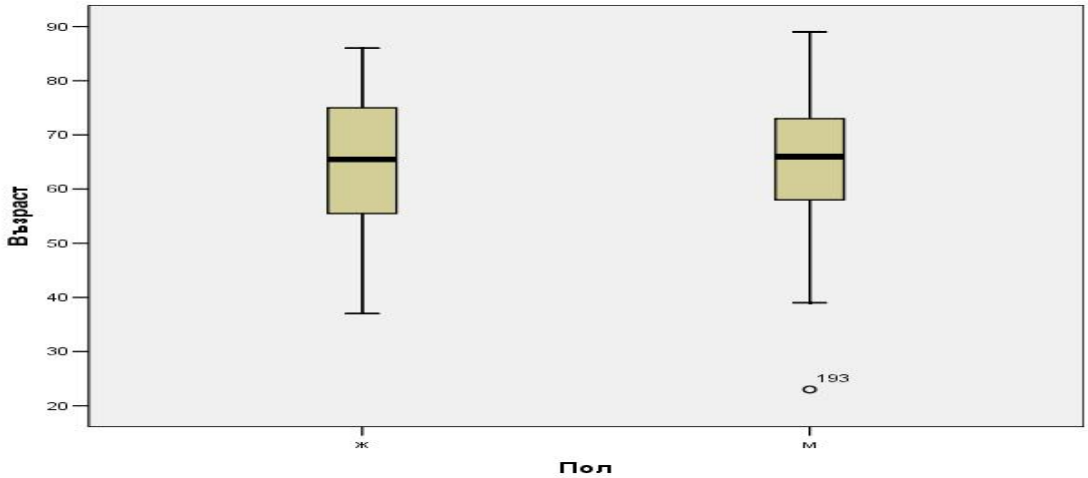
От анализа на графиката и таблицата се вижда, че средната преживяемост е приблизително равна на 43 месеци (42,939) с 95% доверителен интервал (39 ÷ 47). Числата 39 и 47 са закръглените до цяло число месеци на числата от таблицата 39,356 и 46,522. Ако се използват месеците с три знака след десетичната запетая, то може да се каже, че средната преживяемост е 42,939 месеци 95% доверителен интервал (39,356;46,522). Усложнения левостранен колоректалният карцином е в пряка зависимост от времето на откриване на заболяването, като определящо за дългосрочната прогноза е туморът да е локализиран само в чревната стена и да липсват близки или далечни метастази. Основните причини за високия процент на смъртност и ниска 5-годишна преживяемост се дължат основно на излизането на процеса извън

лумена на червото, дисеминирайки и ангажирайки околните тъкани и органи и водещо до развитието на някоя усложнена форма.

6.2 Сравнителен анализ на пациентите по пол и възраст и вида на усложнение на КРК, довело до извършването на оперативна интервенция

Наблюдаваното от нас потвърдено и в световната литература процентно съотношение в разпределението на пациентите с усложнен КРК между двата пола е 59.8% за мъжете и 40.2% за жените.

Заболеваемостта и смъртността от рак на дебело и право черво при мъжете в България са по-високи от средните за Европа. (http://eco.iarc.fr/EUCAN/).



Фиг. 20 *Разпределение на пациентите по възраст и пол*

Вид усложнение по Класификация * Пол Crosstabulation					
			Пол		Total
			ж	м	
ВидусложнениепоКласификация Вид усложнение по Класификация	1	Count	**54**	**86**	**140**
		% within Пол	**65,1%**	**68,8%**	**67,3%**
	2	Count	**4**	**12**	**16**
		% within Пол	**4,8%**	**9,6%**	**7,7%**
	3	Count	**1**	**4**	**5**

		% within Пол	**1,2%**	**3,2%**	**2,4%**
	4	Count	**24**	**23**	**47**
		% within Пол	**28,9%**	**18,4%**	**22,6%**
Total		Count	**83**	**125**	**208**
		% within Пол	**100,0%**	**100,0%**	**100,0%**

Табл. 2 *Честотно разпределение на пациентите по пол и вид усложнение*

Анализирайки формата на настъпилото усложнение вследствие на КРК не се установи статистически значима зависимост между вида усложнение по класификация и пола (точен критерий на Фишер - P=0.198).

Честотата на заболяванията от рак на колона и ректума нараства с възрастта (38). Отчетена е заболеваемост при 30 годишните е 4 на 100 000, докато при 80 годишните достига до 192.7 на 100 000 мъже и 18.1 на 100 000 жени. Средната възраст на развитие на КРК и неговите усложнени форми наблюдавана от нас бе в диапазона между 65-70 години. При тези пациенти не се установиха статистически значими различия между вида на усложнението било то илеус, перитонит и др. и възрастта им (тест на Крускал-Уолис - P=0.295).

6.3 Сравнителен анализ според локализацията на тумора и формата на усложнение на КРК настъпило при пациентите

По отношение на пред и интраоперативната диагноза – локализация на малигнения процес в различните отдели на дебелото черво и ректума, разпределението на пациентите с интраоперативно установен усложнен КРК бе следното:

Chi-Square Tests									
	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Monte Carlo Sig. (2-sided)			Monte Carlo Sig. (1-sided)		
				Sig.	99% Confidence Interval		Sig.	99% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound		Lower Bound	Upper Bound
Pearson Chi-Square	**27,436(a)**	**15**	**,025**	**,062(b)**	**,056**	**,068**			
Likelihood Ratio	**30,263**	**15**	**,011**	**,007(b)**	**,005**	**,009**			

Fisher's Exact Test	**25,190**			**,025(b)**	**,021**	**,028**			
Linear-by-Linear Association	**14,037(c)**	**1**	**,000**	**,000(b)**	**,000**	**,000**	**,000(b)**	**,000**	**,000**
N of Valid Cases	**208**								
a 15 cells (62,5%) have expected count less than 5. The minimum expected count is ,05.									
b Based on 10000 sampled tables with starting seed 299883525.									
c The standardized statistic is -3,747.									

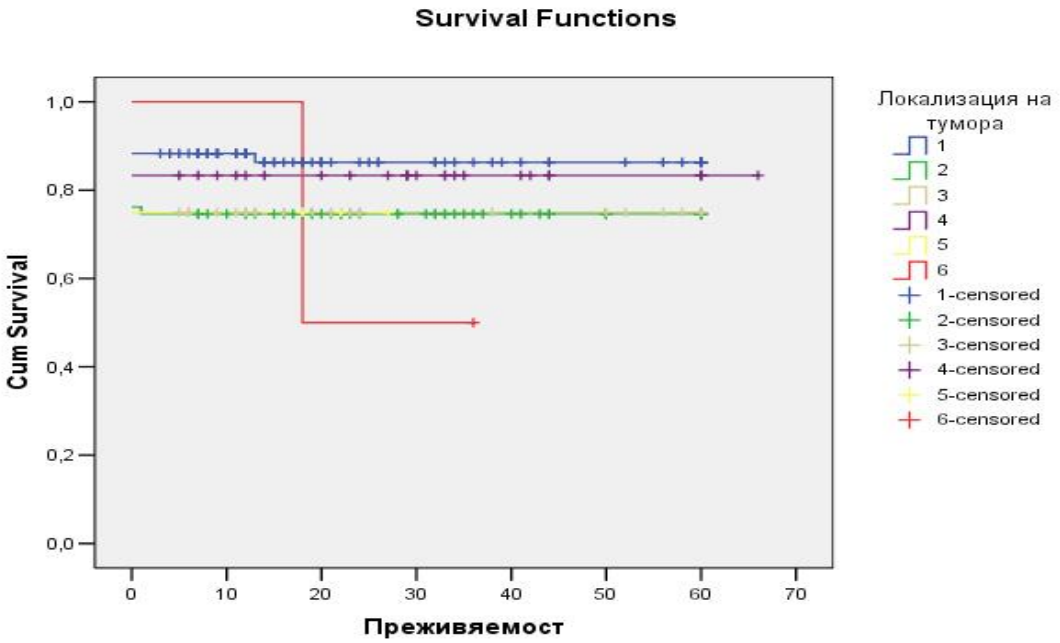
Табл. 3 *Chi-Square Tests е на пациентите по локализация на тумора и вид усложнение*

След анализ на наблюдаваните от нас и видно от таблиците е, че се установява статистически значима зависимост между вида усложнение по класификация и локализацията на тумора (точен критерий на Фишер-P=0.025). Усложнение 1(илеус) се среща до 60% при локализации 1(ректум) и 2(сигма), докато този процент е над 80% при локализации 4, 5 и 6. Такава интерпретация не е много убедителна, понеже с локализации 5 и 6 има много малко хора (4 и 2). Ето защо потърсихме зависимост, като временно отстранихме и изключихме локализации 5 и 6.

След статистически анализ на вида усложнение и локализацията, точният критерий на Фишер показва, че няма статистически значима разлика между честотите (в проценти) на усложненията между трета(колон десценденс) и четвърта(лява флексура) локализации (P=0.870). Резултатите обаче показват, че установената статистическа зависимост се състои в това, че честотите на срещане на усложненията за локализации ректум (1) и сигма (2) не се различават значимо. Същото важи за локализации колон десцендес (3) и лявата флексура (4). Следователно различието се наблюдава между групата локализации 1 и 2 и групата – 3 и 4. И така можем да заключим и направим извод, че усложнение 1 а именно илеуса се среща до 60% при локализации 1(ректум) и 2(сигма), докато този процент е над 80% при локализации 3 (колон десценденс), 4(флексура коли лиеналис). След този анализ такава интерпретация е по-убедителна и показва, че различията между процентите за видовете усложнения и локализацията на развите на туморния процес са статистически значими.

Друг важен момент които проследихме, бе анализа на преживяемостта при болните с усложнен левостранен КРК спрямо локализацията на развитие на туморния процес.

Анализирайки Log Rank тестът показва, че нямама статистически значима разлика на преживяемостта между групите по локализация на тумора (всички P-стойности са по-големи от 0.05).

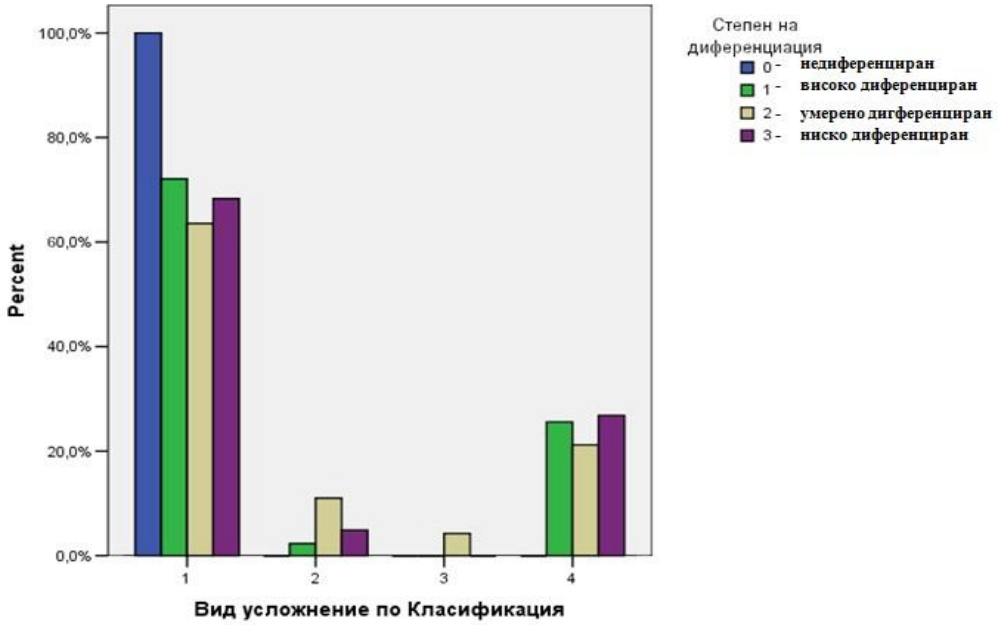


Фиг. 21 *Разпределение на пациентите по локализация и преживяемост*

Следователно от нашия статистически анализ можем да заключим, че локализацията на развитие на туморите в левия колон и ректума, не е в пряка зависимост с продължителността на живот на пациентите и не оказва влияние върху дългосрочната прогноза при тях.

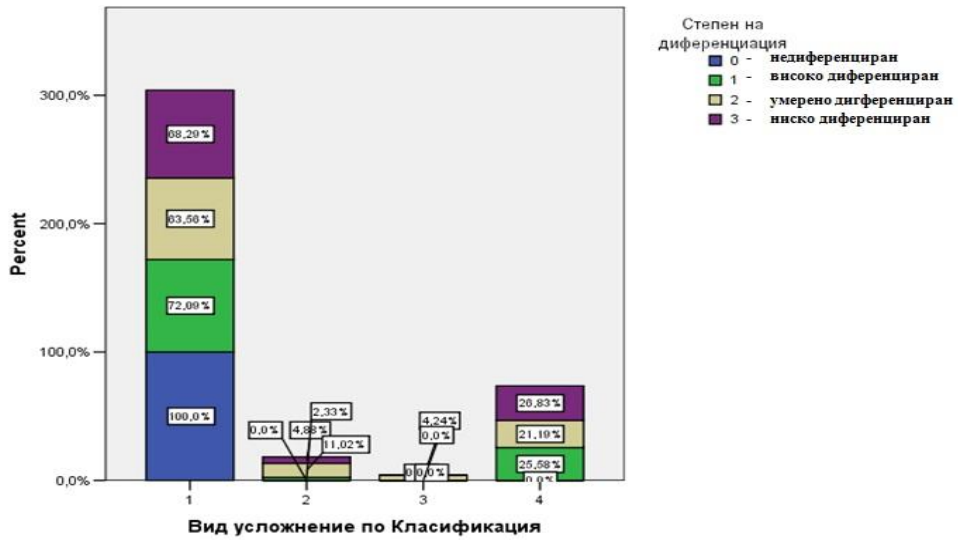
6.4 Сравнителен анализ на пациентите, съобразно степента на диференциация на тумора и вида на усложнение на КРК

При всички пациенти бе изследвана степента на диференциация на туморите отстранени или не по време на оперативната интервенция.



Фиг. 22 *Разпределение на пациентите включени в зависимост от оперативна интервенция и степента на диференциация*

Анализирайки не установихме статистически значима зависимост между формата на усложнение на КРК по класификация и различните степени диференциация на туморите (точен критерий на Фишер - P=0.400).



Фиг. 23 *Процентно разпределение на пациентите включени в зависимост от оперативна интервенция и степента на диференциация*

След анализ на резултатите, не установихме статистически значими разлики по отношение на степента на диференциация на туморите и формите на развите на усложнения на КРК по групи, наблюдавани при нашите болни.

Сравнявайки преживяемостта обаче при отделните групи болни и степентта на диференциация на туморите става ясно, че преживяемостта на пациентите е в пряка зависимост от степента на диференциация на туморите, потвърждаваща се и в достъпните литературни данни. При нас преобладаваха предимно пациенти с напреднал стадий на заболяването, когато биологичните характеристики на тумора са се разгърнали в пълен обем и понякога бе възможно, дори да е настъпила дедиференциация на тумора, което потвърждава логичната му зависимост с преживяемостта.

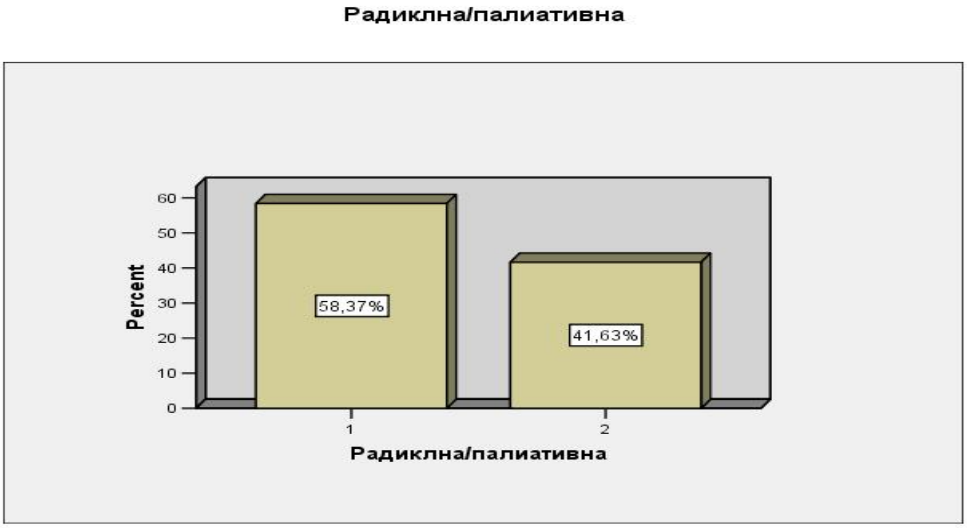
6.5 Сравнителен анализ на пациентите в зависимост от оперативната интервенция радикална/палиативна

Поради напредналостта на заболяването и последния Т4 стадии на 68% от болните постъпващи за оперативно лечение, радикални оперативни интервенции успяхме да извършим при едва 58.3% от тях. При голяма част от тях усложненията (обструкция, перфорация и др.) развили се на база на усложнен левостранен КРК, както и множеството тежки придружаващи заболявания, ни принудиха да овладеем спешното състояние на първи етап и да извършим 41.6% палиативни операции при тези болни.

Въпреки усилията за диагностицирането на КРК и неговите усложнени форми в начален стадий, около 1/4 от болните имат нерезектабилен тумор към момента на поставяне на първоначалната диагноза. Така палиативните операции често са единствената алтернатива за подобряването на качеството на живот на тези пациенти, като оперативната смъртност се движи в границите между 6-10%. Според наблюдаваната от нас и световна статистика всеки един от пет пациента с усложнен КРК в IV стадий на заболяването е показен за радикална операция (86), което поставя дилемата дали да се извърши палиативна операция или методът на избор е разширена радикална, понякога мултивисцерална резекция.

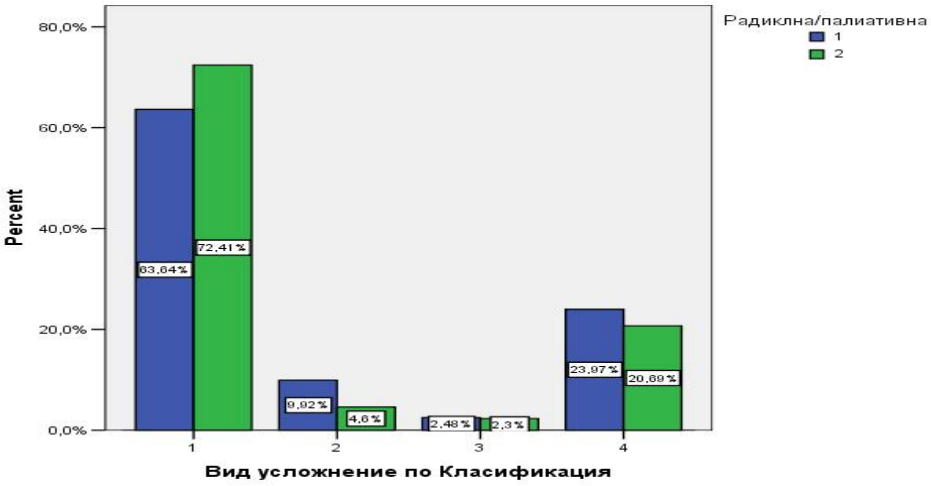
Последните години хирургията при усложнения левостранен КРК се прилага в обем широка резекция до свободни от тумор резекциони линии, дори и при пациенти с позитивни лимфни възли. Резултатите от проучването на Passeto et al 2009 г. показват, че радикалната резекция дори в обем субтотална колектомия на локално авансирал

КРК, при пациенти с метастази в лимфните възли резултира в сигнификантно увеличаване на преживяемостта в сравнение с резултатите от палиативните или ограничени резекции. Също така преживяемостта на пациентите с палиативни резекции на дебелото черво при нерезектабилни метастази в черен дроб е значително по-висока от тези само с палиативни операции.



Фиг. 24 *Разпределение на пациентите включени в зависимост радикална/палиативна оперативна интервенция*

Дългогодишната преживяемост при радикално оперираните в повечето случаи, не се влияе от възрастта, степента на туморна инвазия в чревната стена или метастазите в лимфните възли, но се отчита явна връзка между перитонеалната дисеминация на тумора и преживяемостта (65; 121; 225; 286). Както радикалните така и палиативните резекции могат, в ресторативния стадий на операцията, да се извършат като континуитетни (с възстановяване на чревния пасаж) или дисконтинуитетни (с прекъсване на пасажа) операции, в зависимост от фактори като: спешност, туморен обем/размер (T-stage) с отношение към околните тъкани, усложнение, наличие на метастази, общо състояние на болния (performance status), ко-морбиитет и опит на хирургичния екип. Наличието на чернодробни лезии по време на първичната оперативна интервенция, както и напредналото усложнение на КРК с настъпили тежки нарушения в общото състояние на пациентите, ни принудиха да извършим само палиативна интервенция при тези болни и оглед спасяването на живота им.



Фиг. 25 *Разпределение на пациентите включени в зависимост радикална/палиативна оперативна интервенция*

Въпреки различните по вид и обем оперативни интервенции от нашето проучване, не установихме статистически значима зависимост между формата на усложнение на КРК по класификация и извършената радикална/палиативна (точен критерий на Фишер - P=0.451).

6.6 Сравнителен анализ на пациентите съобразно локалната инвазия (T4) и формата на настъпило усложнение по класификация

Съмнението за наличие на локално авансирал неопластичен процес в колона и ректума, като форма на усложнен КРК наложи в предоперативния диагностичен процес да бъдат използвани (в различно процентно съотношение) всички изброени лабораторни, неинвазивни и инвазивни апаратно-инструментални и образни методи, доказващи или отхвърлящи заболяването и неговата усложнена фирма. Адекватното стадиране на усложнения левостранен КРК има огромно значение, както за оперативното поведение при тези болни, така и за последващата химо/лъчетерапия в следоперативния период. Стадият на локално развитие на туморният процес T4 определя вида на лечението, респ. оперативната тактика, следоперативното поведение и в повечето случаи дълготрайната прогнозата при тези болни.

Стадий T * Вид усложнение по Класификация Crosstabulation							
			ВидусложнениепоКласификация Вид усложнение по Класификация				Total
			1	2	3	4	

СтадийТ Стадий Т	Т3	Count	**60**	**0**	**4**	**2**	**66**
		% within СтадийТ Стадий Т	**90,9%**	**,0%**	**6,1%**	**3,0%**	**100,0%**
	Т4	Count	**80**	**16**	**1**	**45**	**142**
		% within СтадийТ Стадий Т	**56,3%**	**11,3%**	**,7%**	**31,7%**	**100,0%**
Total		Count	**140**	**16**	**5**	**47**	**208**
		% within СтадийТ Стадий Т	**67,3%**	**7,7%**	**2,4%**	**22,6%**	**100,0%**

Табл. 4 *Crosstabulation разпределение на пациентите по вид усложнение и Т-стадий*

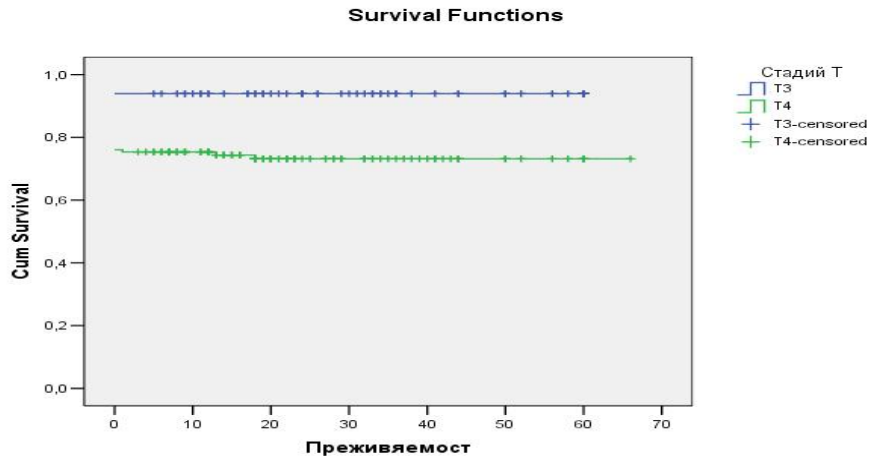
Сравняваики и анализираики пациентите по отношение на локалната инвазия на туморния процес и вида развило се усложнение установихме статистически значима зависимост между вида усложнение по класификация и стадий Т (точен критерий на Фишер – P<0.0001).

След анализа на резултатите, се вижда и установява статистически значима зависимост между вида усложнение по класификация и стадий Т (Точен критерий на Фишер – P<0.0001). При стадий на развитие на тумора Т3 90.9% са с усложнение 1(илеус), докато този вид усложнение се среща при 56.3% при стадии Т4. Установихме също, че в стадий Т4 на развитие на тумора, нараства процента на развитие на другите усложнения по класификацията, а именно локална инвазия в околните тъкани и органи(31.7%) с развитието на перитуморни инфилтрати и абсцеси, фистули и др. Най-често локалното инфилтриране сме наблюдавали с инфилтрация на перитуморни меки тъкани в ретроперитонеум, мезентериум, мезоколон (с перфорация на покривния висцерален перитонеум). Следват по честота - тънко черво, предна коремна стена, матка, стомах, оментум, влагалище, яйчник и т.н. – поединично или в различни съчетания. При интраоперативната находка и съмнение за широка инфилтрация на първичния авансирал нисък ректален рак извършихме комбинирани резекции, като ампутация в блок с простата (парциална резекция) и дистален прешлен на сакрум, тотална хистеректомия с билатерална аднексектомия, влагалище и сакро-утеринен лигамент, пикочен мехур и парциално-простата. Анализирайки и сравнявайки преживяемоста на пациентите оперирани от нас в различните Т- стадии на развитие на карциномите на левия колон и ректума наблюдавахме следната зависимост:

Pairwise Comparisons					
	СтадийТ	T3		T4	
		Chi-Square	Sig.	Chi-Square	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	T3			11,467	,001
	T4	11,467	,001		

Табл.5 *Стадий T3-T4 и вид усложнение по класификация*

Log Rank тестът показва, че има статистически значима разлика на преживяемостта между T3 и T4 (P=0.001).



Фиг. 26 *Разпределение на пациентите по T3/T4 стадии и преживяемост*

В заключение, след статистическия анализ на нашите резултати можем да потвърдим, че дългогодишната преживяемост при болните с усложнен левостранен КРК е в пряка зависимост от стадия на локално развитие и разпространение на заболяването.

6.7 Сравнителен анализ на пациентите съобразно N и M категорията и формата на настъпило усложнение

При проучването на болните с усложнен левостранен КРК, претърпели оперативни интервенции било по спешност или не с извършени радикални операции важен прогностичен фактор за дългогодишна преживяемост е наличието или не на позитивни лимфни възли. От направения статистически анализ на данните за съотношението на лимфните възли и общата преживяемост на радикално оперирани болни се установява, че има статистически значима разлика на преживяемостта (табл. 24 и 25).

Means and Medians for Survival Time								
Бр.Л.Възлистуморниметастази_2	Mean(a)				Median			
	Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval		Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound			Lower Bound	Upper Bound
0	**46,599**	**2,178**	**42,330**	**50,867**	.	.	.	.
> 0	**34,018**	**2,738**	**28,651**	**39,386**	.	.	.	.
Overall	**42,874**	**1,836**	**49,276**	**56,472**	.	.	.	.
a Estimation is limited to the largest survival time if it is censored.								

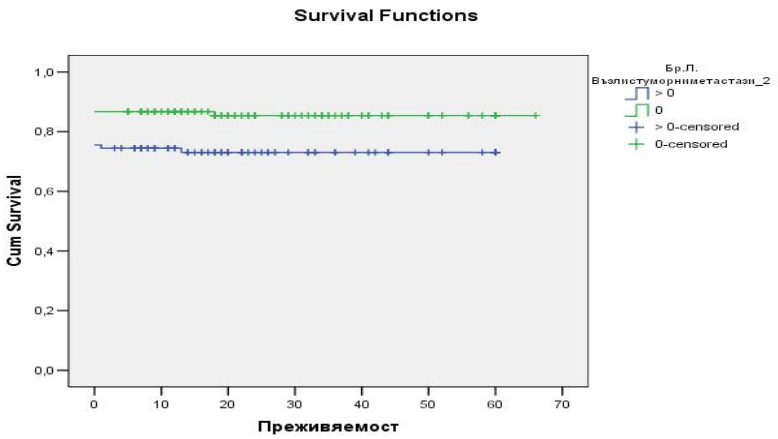
Табл. 6 *Функция на преживяемостта и наличието на позитивни лимфни възли*

От таблица 25 се вижда и установява, че в групата на пациентите с позитивни лимфни възли **средната преживяемост 34 месеца** и е много по-малка в сравнение с групата **без позитивни лимфни възли 46,6 месеца.**

Pairwise Comparisons					
	Бр.Л.Възлистуморниметастази_2	0		> 0	
		Chi-Square	Sig.	Chi-Square	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	0			**5,009**	**,025**
	> 0	**5,009**	**,025**		

табл. 7 *Функция на преживяемостта и наличието на позитивни лимфни възли*

След обработка на данните и според Log Rank тестът се доказва твърдението, че преживяемостта в двете групи е статистически значимо различна (P=0.025).



Фиг. 27 *Графично разпределение на функция преживяемост и наличие на позитивни лимфни възли*

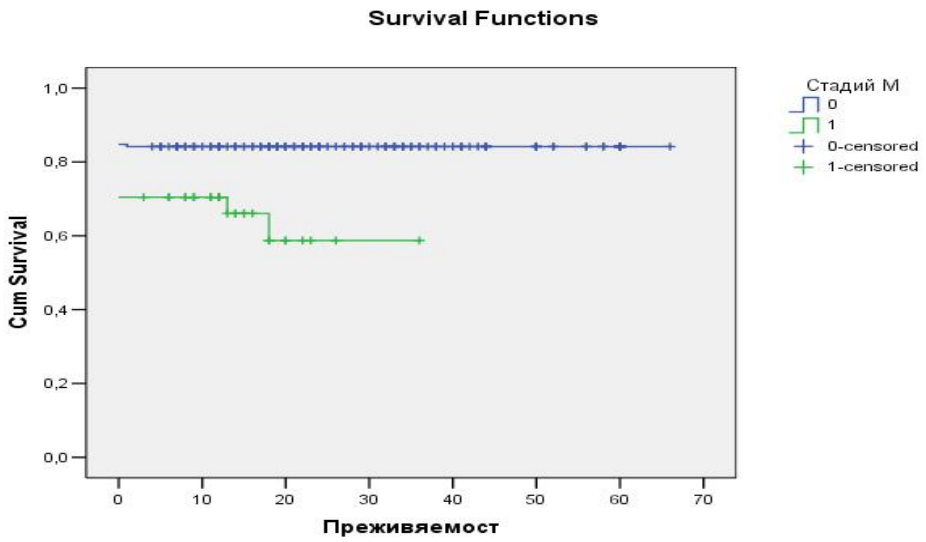
В заключение на настоящия анализ можем да потвърдим, че пациентите с позитивни лимфни възли имат сигнификантно по-малка продължителност на живота в сравнение с пациентите без данни за метастази в тях. Лимфновъзловия статус е ключов показател за продължителността на живот при пациентите с усложнен левостранен КРК(70;89;115).

Подобни данни за преживяемостта на пациентите с усложнен левостранен КРК, след анализ установихме и при наличието на далечни метастази в черния дроб.

Pairwise Comparisons					
	СтадийM	0		1	
		Chi-Square	Sig.	Chi-Square	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	0			**7,796**	**,005**
	1	**7,796**	**,005**		

табл. 8 *Log Rank (Mantel-Cox)и наличието на позитивни лимфни възли*

Log Rank тестът показва, че има статистически значима разлика на преживяемостта между групите 0 и 1 (P=0,005).



Фиг. 28 *Графично разпределение на функция преживяемост и M стадий*

Много проучвания са изследвали връзката между броя на отстранените лимфни възли и дългосрочната прогноза след радикална операция на усложнен левостранен карцином на колона и ректума, и при много от тях се наблюдава положителна корелация между броя на анализираните лимфни възли и преживяемостта в Stage II B и

II C и Stage III B и IIIC (207;215;218). Въпреки това някои автори противоречат на констатацията, че малък брой от изследвани лимфни възли е маркер за неоптимална операция или хистопатологично изследване. Повечето автори занимаващи се с проблема са съгласни, че увеличаване на броя на отстранените лимфни възли подобрява цялостния изход от заболяването, но и днес остава отворен въпроса и дискусията продължава за оптималния минимален брой на изследваните възли продължава(321;334). Последните проучвания показват, че при по-голям брой на изследваните лимфни възли, повече пациенти биват класифицирани по-точно и като такива с по-висок стадий, феномен, известен като "миграция на стадия" (stage migration) (251). Интересно е да се отбележи, че преживяемостта изглежда постепенно се подобрява с нарастване броя на изследваните лимфни възли, докато делът на „рестадираните” в III стадий на заболяването болни не се увеличава значително след достигнат определен брой на изследваните възли. Съотношението между броя на метастатични възли и общият брой на изследваните възли (MI-метастатичен индекс) се оценява в случая като решаващия прогностичен фактор, както и че крайната MI стойност, възлизаща на <0.33 прогнозира по-добра преживяемост в сравнение с по-висока от 0,33стойност. По този начин, при фиксиран брой на метастатични възли, отстраняването и изследването на повече „нормални”, т.е. незасегнати от метастази възли подобрява прогнозата.

6.8 Сравнителен анализ на извършените различни видове оперативни интервенции при нашите болни

При анализираните от нас пациенти с усложнен левостранен КРК извършихме различни по вид и обем оперативни интервенции, които разделихме в няколко големи групи: радикални хирургични интервенции с R0 и палиативни интервенции.

При болните оперирани от нас, извършихме следните видове оперативни интервенции:

1 - илестома;

2 - трансверзостома;

3 - десцендостома;

4 - сигмостома;

5 - лява хемиколектомия;

6 - субтотална хемиколектомия;

7 - резекция на сигмата;

8 - предна резекция на ректума;

9 - ампутация на ректума;

10 - операция по Хартман;

11- трансверзосигмо анастомоза;

12 - други.

Спазвахме следните критерии за извършването на едноетапна оперативна интервенция с налагането на първична анастомоза при пациентите с обструкция на левия колон и ректума само при тези от тях, при които липсваха следните промени:

1. тежки исхемични и некротични промени на колона;
2. предстояща цекална перфорация;
3. перфорация на колон;
4. тежък напреднал перитонит;
5. множество междугъначни абсцеси;
6. циркулаторна недостатъчност;
7. много тежко общо състояние (ASA IV ст.).
8. септично състояние.

Според нашите проучвания прилагайки точният критерий на Фишер показва, че има статистически значима зависимост между вида на усложнение развило се на базата на усложнен левостранен КРК по класификация и вида операция извършена при него ((P<0.0001). За по лесното и точно анализиране на резултатите обединихме извършените от нас оперативни интервенции в няколко групи съобразно вида настъпило усложнение и вида оперативна интервенция:

1-4 - са включени различните видове стоми изведени от нас при тези пациенти (илеостомия,трансверзостомия,десцендостомия, сигмостомия);

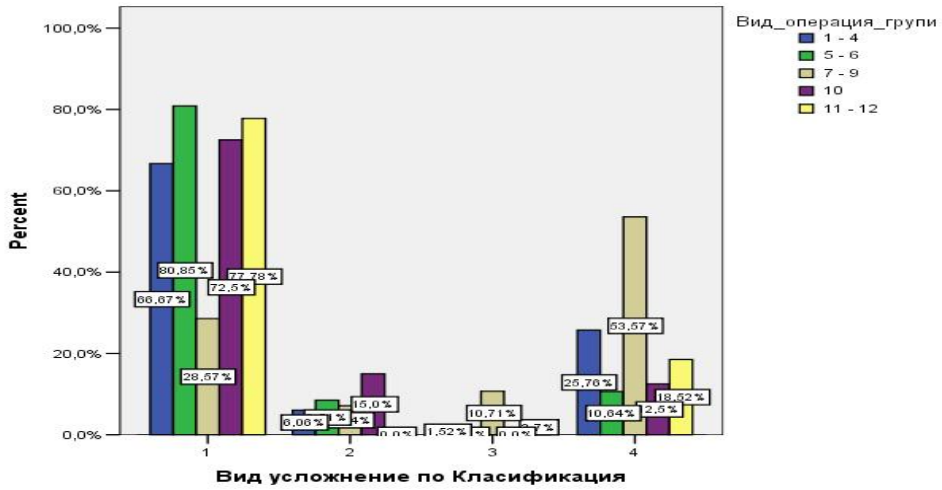
5-6 - са включени радикални резекции на левия колон (лява хемиколектомия, субтотална хемиколектомия);

7-9 - са включени радикални резекции на сигмата и ректума(резекция на сигмата, предна резекция на ректума, ампутация на ректума);

10 - операция по Хартман

11-12-са включени обходните анастомози (трансверзосигмостомиата) и др.

След разделянето на оперативните интервенции по групи, получихме следното разпределение:



Фиг. 29 *Разпределение на пациентите в зависимост от формата на усложнение на КРК и вида оперативна интервенция извършена при тях*

След анализа на резултатите точният критерий на Фишер показва, че има статистически значима зависимост между вида операция по групи и вида усложнение по класификация (P<0.0001).

Means and Medians for Survival Time

Вид_операция_групи	Mean(a)				Median			
	Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval		Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound			Lower Bound	Upper Bound
1 – 4	**33,912**	**3,370**	**27,307**	**40,516**	.	.	.	.
5 – 6	**48,979**	**2,968**	**43,161**	**54,797**	.	.	.	.
7 – 9	**45,714**	**2,920**	**39,991**	**51,438**	.	.	.	.
10	**38,364**	**3,690**	**31,132**	**45,596**	.	.	.	.
11 – 12	**23,370**	**4,526**	**14,499**	**32,242**	.	.	.	.
Overall	**42,939**	**1,828**	**39,356**	**46,522**	.	.	.	.

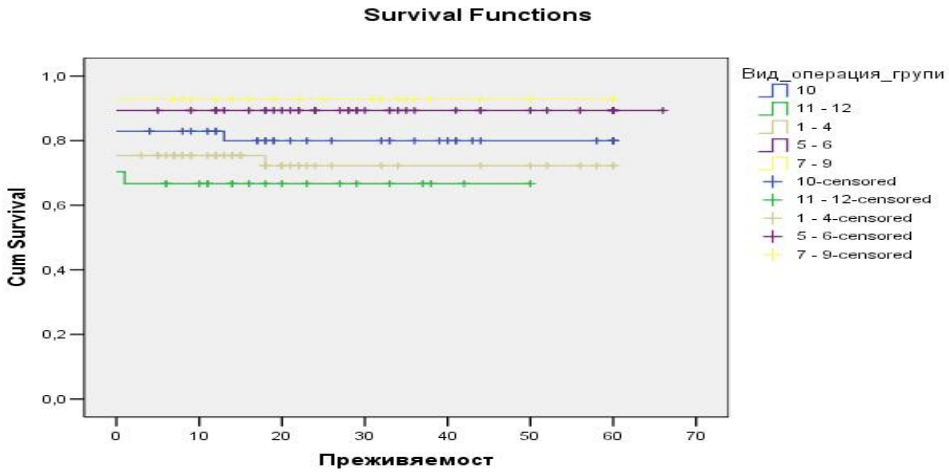
a Estimation is limited to the largest survival time if it is censored.

табл. 9 *процентно съотношение по вид в различни групи извършени оперативни интервенции*

Pairwise Comparisons											
	Вид_операция_групи	1 - 4		5 - 6		7 - 9		10		11 - 12	
		Chi-Square	Sig.	Chi-Square	Sig.	Chi-Square	Sig.	Chi-Square	Sig.	Chi-Square	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	1 - 4			**4,362**	**,037**	**4,414**	**,036**	**,735**	**,391**	**,463**	**,496**
	5 - 6	**4,362**	**,037**			**,250**	**,617**	**1,362**	**,243**	**5,698**	**,017**
	7 - 9	**4,414**	**,036**	**,250**	**,617**			**1,962**	**,161**	**5,785**	**,016**
	10	**,735**	**,391**	**1,362**	**,243**	**1,962**	**,161**			**1,707**	**,191**
	11 - 12	**,463**	**,496**	**5,698**	**,017**	**5,785**	**,016**	**1,707**	**,191**		

табл. 10 *Log Rank тест процентно съотношение по вид в различни групи извършени оперативни интервенции*

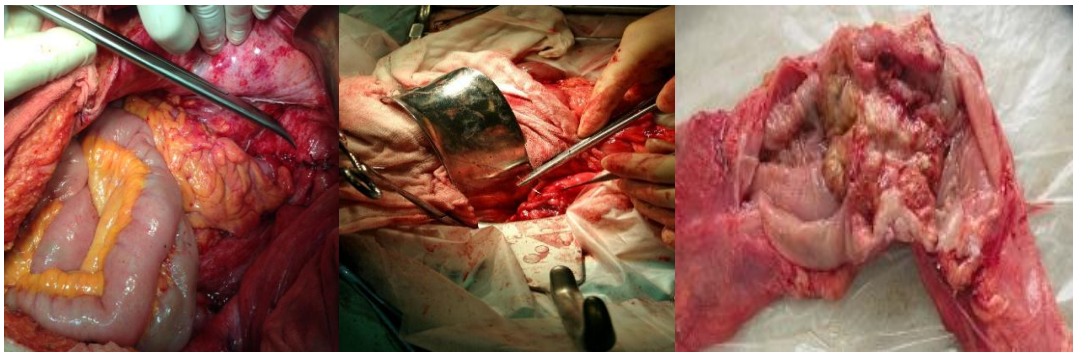
След обработка на резултатите и статистичвски анализ Log Rank тестът показва, че има статистически значима разлика на преживяемостта между групи 1-4 и 5-6 (P=0.037); между групи 1-4 и 7-9 (P=0.036); между групи 5-6 и 11-12 (P=0.017) и между групи 7-9 и 11-12(P=0.016).



Фиг. 30 *Графично разпределение на функция преживяемост и различните групи оперативни интервенции*

Данните от проучването на тези групи оперативни интервенции извършени при пациентите показват, че има статистически значима разлика в преживяемостта в различните групи, вероятно дължаща се на вида на усложнението настъпило при тях. От разгледаните данни сигнификантно въздействие върху потенциално куративния характер на оперативните интервенции чрез постигането на онкологична радикалност се определя от срока на преживяемост, който от своя страна зависи от наличието на авансиралост на процеса по отношение на локална инвазия и метастазиране в

регионалните лимфни възли, чистотата на резекционните линии, хистологичния grading и не на последно място възрастта на болния и неговия ко-морбидитет. Хирургичното лечение на злокачествените тумори на колона и ректума, усложнени с чревна обструкция или перфорация продължава да бъде спорен и нерешен въпрос. Значителен брой хирурзи са приели техниката на едноетапната ресторативната радикална субтотална колектомия като предпочитана пред традиционната дву(Hartmann) или дори триетапна(Mickilitz) дисконтинуитетна тактика. Първичната резекция при тези пациенти предоставя предимството на лечение на основната патология в обем една операция, вероятното избягване на стома и също така подобрена дългосрочна преживяемост, въпреки че това не е потвърдено от по-късни проучвания. Трябва да се отбележи също така, че тактиката на първична резекция значително намалява продължителността на болничен престой. Проблемите обаче, свързани с наложената първично анастомоза при неподготвено за това черво, могат да бъдат избегнати чрез прилагането на разширена лява хемиколектомия в комбинация с илеоколична или илеоректална анастомоза. Този подход при тези пациенти има своите предимства и недостатаци, а именно че честотата на изпражненията може да се увеличи до степен, сериозно нарушаваща качеството на живот.



Фиг. 31 *Разширена лява хемиколектомия с наложена първично анастомоза по повод на обтуриращ рак на лява флексура*

Nyam DC, Leong AF и сътр.сравняват техническото изпълнение, усложненията и функционалния резултат между радикална разширена дясна колектомия без дебелочревна интраоперативна декомпресия и радикална сегментна лява колектомия с интраоперативна декомпресия при при 113 пациенти с авансирали, усложнени с обструкция, левостранно локализирани карциноми. Те не установчват статистически значима разлика между постоперативната функция на остатъчното дебело черво или усложненията в двете групи. Техниката на интраоперативена дебелочревена

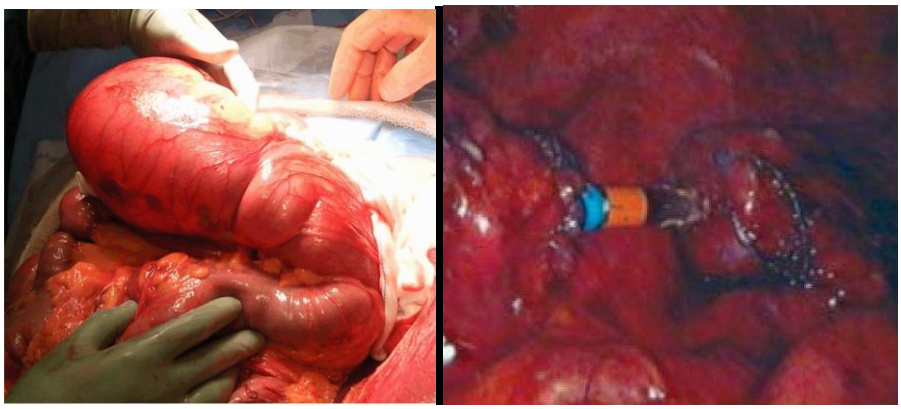
декомпресия и лаваж позволи на хирурзите да извършват първична анастомоза сравнително безопасно. Въпреки това, въпросът за интраоперативна дебелочревна декомпресия е широко дискутиран поради факта, че редица клинични данни потвърждават тезата, че неадекватната дебелочревна декомпресия е отговорна за анастомозна дехисценция. Разширените дебелочревни резекции сами по себе си могат да доведат до лоши резултати главно поради загубата на дебелочревната абсорбция и/или ректалната резервоарна функция.

Фиг. 32 *Един случай с обструкция и един случай на обструкция с перфорация на сигмата*

Модифицираните дебелочревните и тънкочревни пучове дават възможност да се съхрани резервоарната функция на колона, за разлика от реабсорбцията която е частично запазена само при някои показания. В други случаи, при пациенти със синхронен рак или с предходна дебелочревна резекция и недостатачен марш на червото, междинен сегмент на останалото черво може да бъде запазен и вмъкнат между илеума и аноректума, въпреки че технически трудно изпълнимо мобилизирането му без компрометиране на кръвоснабдяването на чревния участък.

Manceau G, Karoui M и кол. също описват проблемите на ресторативната фаза след разширена лява хемиколектомия, като често е трудно да се установи добре васкуларизиран сегмент на десния колон, който да бъде мобилизиран и отведен в таза за коло-ректална или колоанална настомоза без напрежение между двата сегмента. Те използват модифицираната процедура на Deloyers при 48 пациенти, голяма част от тях със синхронни или метахронни карциноми, състояща се в пълна мобилизация и ротация на остатъчния десен колон, като същевременно се запазва илеоколичната артерия за обезпечаване на адекватна дължина на сегмента, избягване на напрежението

и осигуряване на добра перфузия на стомата. Резултатите им за проучвателния период 1998-2011г. показват, че процедурата на Deloyers е безопасна, свързана с ниска заболеваемост и добри дългосрочни функционални резултати и представлява безопасна алтернатива на тоталната колектомия и илеоректалната анастомоза. В някой случаи при пациенти с установена инфилтрация в ретроперитонеалните тъкани като първи етап за радикална операция е показано и създаването на двустволов противоестествен анус, с оглед преодоляването на спешното състояние и корекция на нарушенията в общото състояние и на следващ етап извършване на радикална оперативна интервенция (198;375).



Фиг. 33 *Случай с обструкция на сигмата и извършена операция по Хартман и възстановяване на пасажа с помоща на стаплер на втори етап*

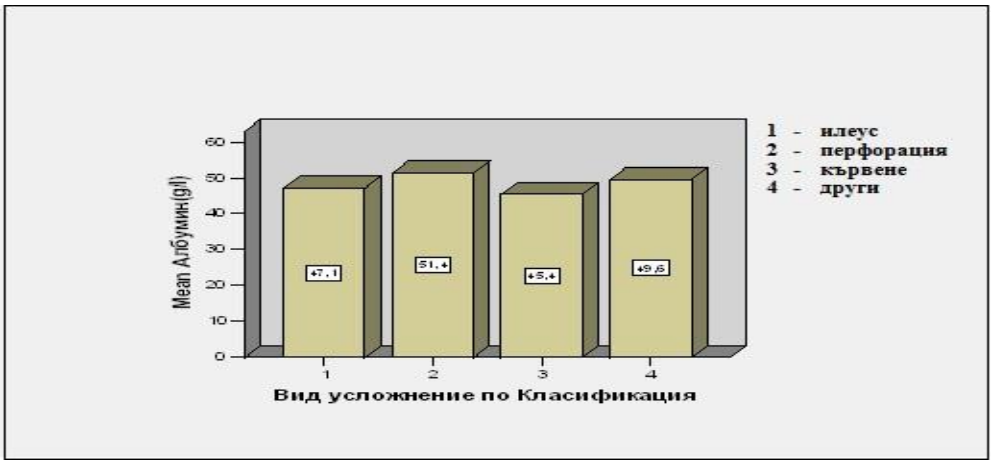
Първичната резекция при туморите на левия колон и ректума усложнили се е обструкция или перфорация, се счита за стандартна процедура от повечето хирурзи занимаващи се с проблема. Разногласията в световната литература и практика се водят относно вида и обема на оперативната интервенция извършена в условията на спешност. Първичната резекция на тумора с проксимална колостома (операцията на Hartmann) се счита за най-безопасна опция при тези болни балансирайки между спешното състояние и радикалноста. Основни предимства на операцията по Hartmann са липса на риск от инсуфициенция на анастомозата и възможност за извършването и от всеки хирург (55; 106; 125; 236; 239).

Извършването на един или друг вид оперативна интервенция, при всички пациенти оперирани от нас е съобразено с основните фактори влияещи на заболяването и моментното състояние на болния. Индивидуалния подход към всеки един от пациентите оперирани с усложнен левостраннен КРК е от голямо значение и до голяма

степен определя, както минималния процент ранни следоперативни усложнения, така и дългосрочната преживяемост при тези болни и не на последно място е продиктувано от опитността на хирурга извършващ оперативната интервенция. Наблюдават се различия в следоперативните заболеваемост и смъртност, както и в преживяемостта, в зависимост от опитността на хирурга (62; 123; 175). Видът на болничното заведение, също оказва съществено влияние върху честотата на извеждане на колостоми и извършване на сфинктер-несъхраняващи операции, както и върху честотата на периоперативна смъртност (73; 171; 198).

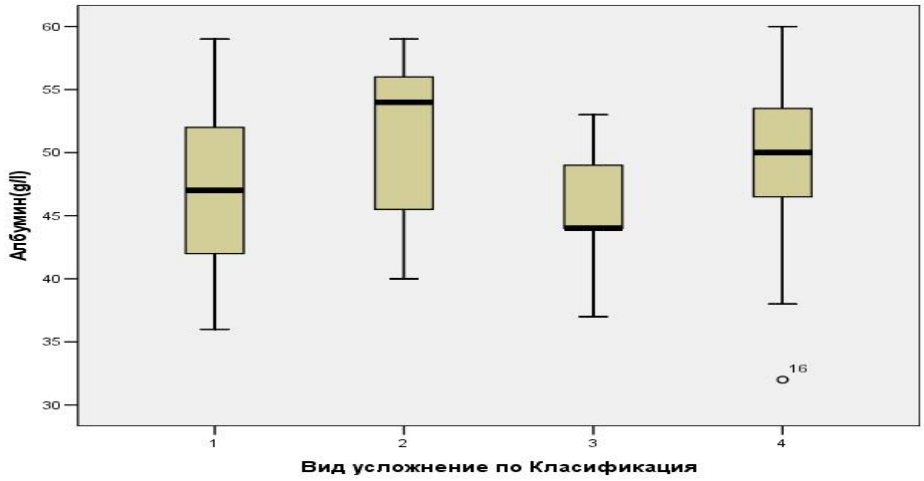
6.9 Сравнителен анализ на болните в зависимост от стойностите на албумина и формата на усложнение на КРК

Една от задачите поставени от нас бе анализирането на стойностите на албумина в кръвта, от една страна съобразно вида настъпило усложнение на левостранен КРК и от друга, съобразно постоперативните усложнения настъпили при тези пациенти. Статистически обработихме резултатите и наблюдавахме следното разпределение на пациентите съобразно нивото на серумен албумин и вида настипило усложнение на КРК по класификация:



Фиг. 34 *Разпределение на пациентите включени в зависимост от вида усложнение и стойностите на албумина*

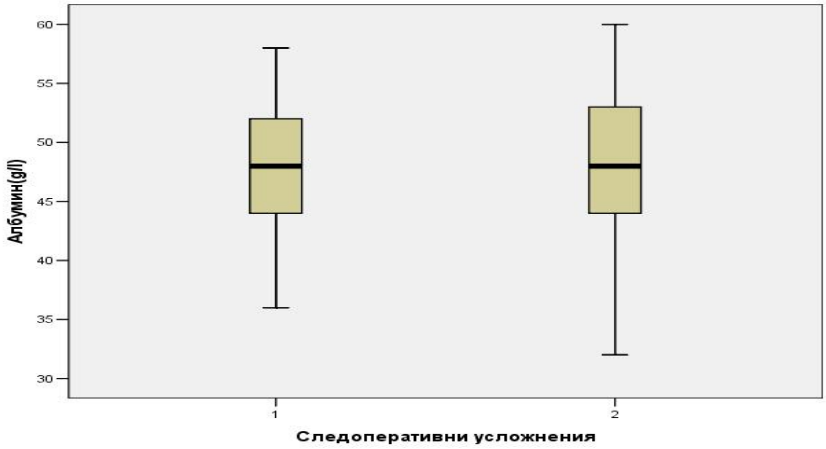
Анализираики резултатите от материала тестът на Крускал-Уолис показва, че е възможно да има статистически значими различия между вида усложнен КРК по класификация и нивата на албумина в серума(P=0.006).



Фиг. 35 *Графично представяне (диаграма бокс-плот) на стойностите на албумина при различните видове усложнения по класификация*

След обработка на материала с оглед установяването дали има зависимост между вида на усложнение на КРК, настъпило при болните и нивото на предоперативния албумин в серума използвахме два теста – на Ман-Уитни и след това пост-хок теста на Dann. Крайният извод е, че няма статистически значима зависимост между вида усложнение и стойностите на албумина (P>0,05).

За да разберем обаче дали нивата на албумина в серума на болните имат връзка с дългосрочната преживяемост го съпоставихме в зависимост от следоперативните усложнения настъпили по време и в следоперативния период. При анализирането на стойностите на албумина и вида настъпило постоперативните усложнения, настъпило при тези пациенти наблюдавахме следното:



Фиг. 36 *Графично разпределение на пациентите спрямо нивата на албумина и следоперативните усложнения.*

След обработка на данните от нашите пациенти и статистически анализ тестът на Ман-Уитни показва, че групите с и без следоперативни усложнения не са различават статистически значимо по отношение на албумина (P=0.675).

За да се разберем обаче дали албуминът е фактор, свързан с преживяемостта се налага да се намери стойност на албумина(нарича се точка на деление – cut-off), чрез която интервалът на изменение на албумина се разделя по оптимален начин на две части. Това извършихме чрез така наречения рок-анализ. Тук не се обсъжда този анализ, но той беше направен и показа, че такава точка е 41. Стайности под 41(хипоалбуминемия) са рискови за преживяемостта. Ето как изглежда честотното разпределение на албумина, като се използва тази точка на деление на две групи:

Means and Medians for Survival Time

Albumin_gr	Mean(a)				Median			
	Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval		Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound			Lower Bound	Upper Bound
41+	**56,603**	**1,742**	**53,189**	**60,017**	**.**	**.**	**.**	**.**
<41	**30,000**	**5,477**	**19,265**	**40,735**	**,000**	**.**	**.**	**.**
Overall	**53,195**	**1,819**	**49,630**	**56,759**	**.**	**.**	**.**	**.**

a Estimation is limited to the largest survival time if it is censored.

Табл. 11 *Функция на преживяемостта при стойности на албумина под и над 41g/*

От таблица 11 и 12 се вижда, че в групата с албумин под 41, средната преживяемост 30 месеца е много по-малка от тази в групата със стойности на албумина от 41 и повече 56,6 месеца.

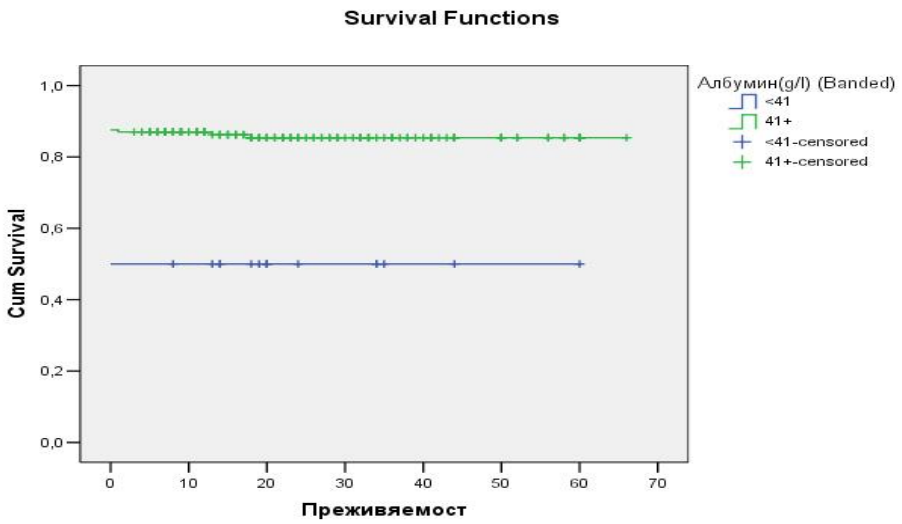
Overall Comparisons

	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	**21,523**	**1**	**,000**

Test of equality of survival distributions for the different levels of Albumin_gr Албумин(g/l) (Banded).

Табл. 12 *Функция на преживяемостта и стойностите на албумина*

Анализът и Log Rank тестът показват, че преживяемостта в двете групи пациенти е статистически значимо различна (P<0.0001).



Фиг. 37 *Графично разпределение на пациентите на функцията албумина.*

От данните анализирани и обобщени до тук, можем да заключим, че ниските нива на албумин особено в следоперативния период са свързани с по-голям процент на следоперативни усложнения и със статистически значима разлика в преживяемостта при пациентите с усложнен левостранен КРК. Особено тежки следоперативни усложнения са инсуфициенциите на първично наложената анастомоза, налагащи в повечето случаи реоперации и водещи до голям процент на летален изход от заболяването.

6.10 Сравнителен анализ на болните в зависимост вида оперативно/неоперативно усложнение настъпило при тях

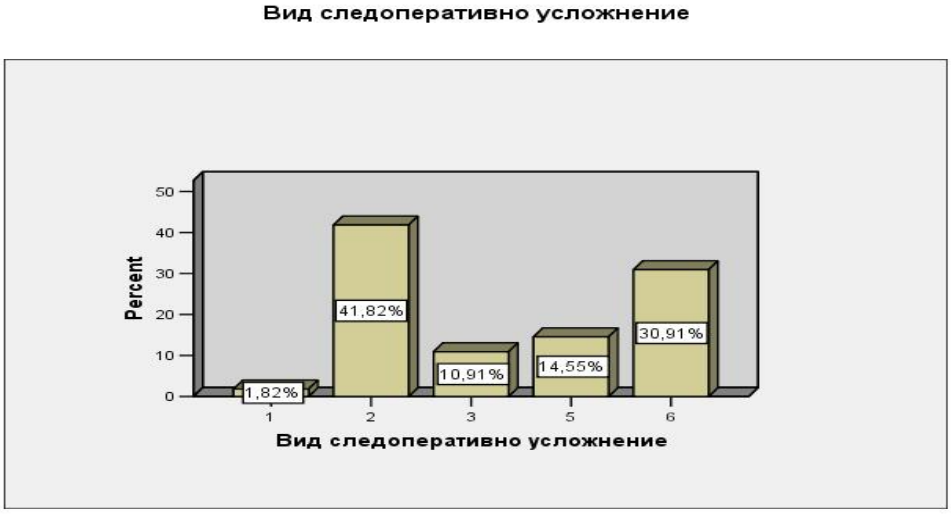
При голяма част от пациентите поради късния етап на заболяването, както и големия процент на пациентите в напреднала и старческа възраст с много придружаващи заболявания, наблюдавахме и голям процент на следоперативни усложнения - 27.3%. При пациенти постъпващи и оперирани по спешност се увеличава риска от възникването на следоперативни усложнения в ранния следоперативен период (57;76;95109). Един от основните рискови фактори за възникване на усложнения в съвременната дебелочревна хирургия е наличието на съпътстващи заболявания, като корелация с възрастта на пациентите с този вид тумор (109). Сред оперираните от нас

пациенти едва 43 или 20,4% нямаха съпътстващи заболявания. Най-голям дял сред тях заемат сърдечно-съдовите заболявания - 4,3%, след тях пациентите със захарен диабет - 18,7%, последвани от пациенти с хирургичен ко-морбидитед - 12,4%, като на последно място се нареждат пациентите с обезитас - 13,2% и ХОББ - 3,3%.

Фиг. 38 *Процентно разпределение на пациентите според броя на следоперативните усложнения.*

Наблюдавахме следните видове ранни и късни следоперативни усложнения разделени в няколко групи:

1. интраоперативно усложнение(интраоперативна хеморагия, увреда на други органи и др.) – 1.82%;
2. ранно постоперативно усложнение – инфекция на хирургичното място – 41.8%;
3. ранно постоперативно усложнение – дехисценция на оперативната рана – 10.9%;
4. ранно друго постоперативно усложнение (кървене и друго) – 14.5%;
5. късно постоперативно усложнение – (субилеус, илеус, следоперативна херния, тромбемболия) – 30.9%.



Фиг. 39 *Процентно разпределение на пациентите според вида на следоперативните усложнения.*

Групата със съпътстващи заболявания ние определяме като рискова за интраоперативни и постоперативни усложнения. Голяма част от пациентите със сърдечно-съдови съпътстващи заболявания са на постоянен прием на антикоагулантни и/или антиагрегантни препарати. Това налага оценка на интраоперативния риск от кървене и тромбози, а също и уточняване на лекарствения режим на препарата.

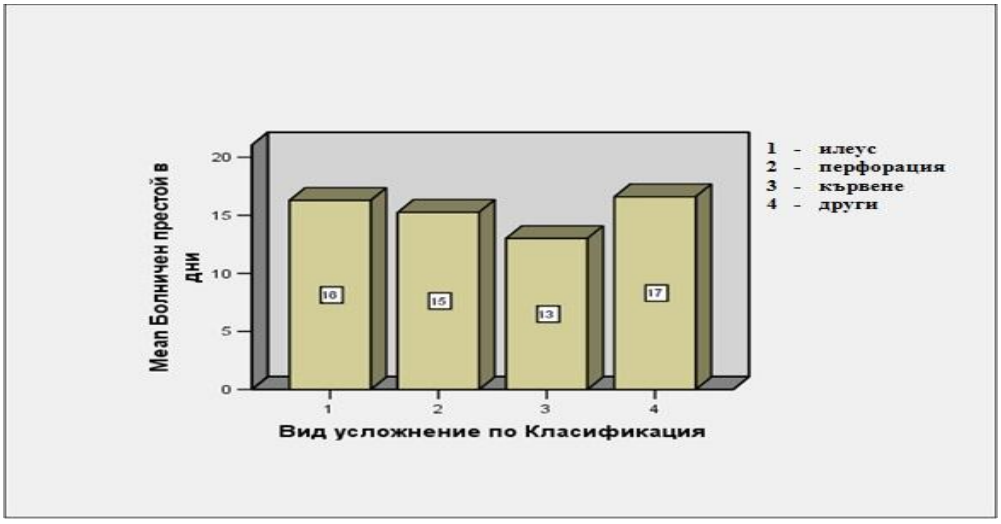
Общият брой на настъпилите ранни постоперативни усложнения е 55, като при част от пациентите се съчетават повече от едно ранно постоперативно усложнение. Това означава, че всъщност броят на усложнените пациенти е по-малък от 55. Супурация на оперативната рана наблюдавахме при 41,8%, кървене при 14,5%, инфекциозни усложнения при 0,27%, постоперативен илеус и др. при 30,9%, дехисценция на оперативната рана при 10.9%, кардио-пулмонални усложнения 1,37% от тях. Най-честото ранно постоперативно усложнение наблюдавано от нас бе супурацията на оперативната рана. Супурация на оперативната рана е усложнение, свързано най-често с общото състояние и ко-морбидитет на пациента (диабет), както не на последно място и с хирургичната техника и оперативната травма. Значение в тези случаи имат и спешните оперативни интервенции, подходът при възстановяване на предната коремна стена и адекватното дрениране за превенция на постоперативни хематоми и сероми(57;312). От радикално оперираните по спешност от нас пациенти с усложнен левостранен КРК с наложената първично анастомоза при 12 от тях (16.3%) наблюдавахме инсуфициенция на анастомозата. Инсуфициенцията на анастомозата е

едно от най-значимите ранни следоперативни усложнения, водещи до животозастрашаващи състояния, свързани с развитие на сепсис и полиорганна недостатъчност (76;95). Основни причини за инсуфициенция на анастомозата са напрежение на шевната линия и нарушено кръвоснабдяване на анастомозираните участъци. При инструментални анастомози, като причина се извежда несъответствие между дебелината на чревната стена и височината на прилаганите титаниеви скоби, както и неспазването на технологичните инструкции за ползване на инструмента. От значение е изборът на вида анастомоза, начин на изпълнение, етажност, избор на шевен материал и контаминацията по време на техническото изпълнение. Терапевтичното поведение при болните се определя от степента на инсуфициенция и нерядко включва отклоняване на чревния пасаж чрез извеждането на илеостома. Следоперативното кървене е в резултат на непълна интраоперативна хемостаза, нарушен хемостазиологичен статус и инфекциозни усложнения. Основно значение има интензитета и продължителността на кървене, както и възможността за компенсиране и обемно заместване. Наличието на масивно постоперативно кървене налага оперативна ревизия и извършване на дефинитивна хемостаза. Инфекциозните усложнения (сепсис) най-често са в резултат на оперативни интервенции по спешност,при наличие на усложнен КРК с перфорация и/или развитие на локален или дифузен перитонит, както и при пациенти с диабет, нарушен нутритивен и имунологичен статус. Тези усложнения изискват навременни реанимационни мероприятия и включване на масивна антибиотична терапия. Постоперативният илеус наблюдаван от нас бе сериозно усложнение вследствие на недобро изпълнение на анастомозата, продължителността на оперативната интервенция, степента на предоперативна чревна обструкция и развитието на инфекциозни усложнения. Като основна причина в ранния постоперативен период за чревна обструкция се явява персистиращия локален или дифузен перитонит, както и развитието на масивни сраствания и хернирания. При данни за механична обструкция пристъпваме към оперативна ревизия още в ранния следоперативен период. При постоперативния паралитичен илеус основното в поведението е провеждане на реанимационни мероприятия в пълен обем и използване на всички възможности за декомпресия на ГИТ. Най-честите кардио-пулмонални усложнения са свързани с развитие на сърдечна недостатъчност, миокарден инфаркт, белодробен тромбоемболизъм и пневмонии. Тези усложнения настъпват на фона на продължителни оперативни интервенции, увредено общо състояние и усложнение на наличните съпътстващи заболявания (212). Рисков фактор за възникване на

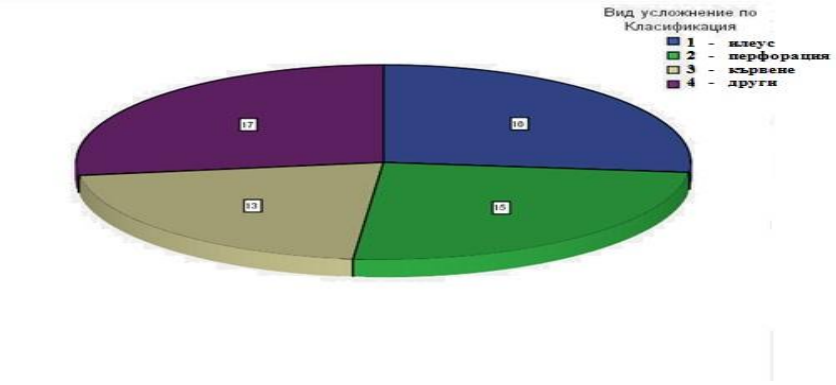
гореспоменатите усложнения се явява удължеият постоперативен престой, като нашите пациенти най-често са престоявали средно 10 следоперативни дни.

6.11 Сравнителен анализ на вида усложнение на КРК настъпило при пациентите и средния болничен престой

В зависимост от вида усложненен левостранен КРК при нашите болни, наблюдавахме различен среден болничен престой. При тези пациенти основният фактор определящ до голяма степен броя на дните пролежани в клиниката бе вида на развилото се усложнение на базата на туморната прогресия, както и времето до извършената оперативната интервенция. За по дългия болничен престой наблюдаван от нас допринасят също възрастта и ко-морбидитета на болните.



Фиг. 40 *Процентно разпределение на пациентите според вида усложнение на КРК и средния болничен престой*



Фиг. 41 *Процентно разпределение на пациентите според вида усложнение и средния болничен престой*

Най-дълго в клиниката по хирургия са пролежали пациентите с локално авансирали карциноми или усложнения развили се на базата на локалната инфилтрация на туморите. Това би могло да се интерпретира и с по-дългия предоперативен период при тези пациенти, поради факта, че голяма част от тях бяха оперирани с отложена спешност.

Report
Болничен престой в дни

Вид усложнение по Класификация	N	Mean	Median	Minimum	Maximum	Std. Deviation
1	**140**	**16,28**	**15,50**	**5**	**41**	**5,781**
2	**16**	**15,25**	**14,50**	**9**	**27**	**4,008**
3	**5**	**13,00**	**11,00**	**9**	**22**	**5,431**
4	**47**	**16,60**	**17,00**	**9**	**32**	**5,496**
Total	**208**	**16,19**	**15,00**	**5**	**41**	**5,590**

Табл. 13 *Таблично разпределение на пациентите според средния болничен престой*

След обработката и анализа на резултатите при наблюдаваните от нас болни тестът на Крускал-Уолис показва, няма статистически значими различия между вида на усложнен левостранен КРК по отношение на болничния престой(P=0.421). Това се обяснява с факта, от една страна че пациентите оперирани от нас с усложнен КРК са били в различен стадии на развитие на злокачественото си заболяване, както и в различна степен на развите на типа усложнеие настъпило при тях. Пациентите оперирани с отложена спешност бяха със значително по-голям среден болничен престой, дължащ се на предоперативната диагностика и подготовка, включваща корекция на нарушенията във водно-електролитния баланс, алкално-киселинното равновесие и адекватната корекция на придружаващите състояния и заболявания.

След обработка на резултатите установихме, че трудностите свързани с оперативното лечение при усложнения КРК се определят от много независещи един от друг фактори, действащи самостоятелно или в комбинация, водещи след себе си до разнородни крайни резултати. В зависимост от вида усложнение, повечето хирурзи са изправени пред няколко дилеми с оглед точната и адекватна оперативна интервенция, а именно:

- извършването или не на радикална R0 резекция или палиативна оперативна интервенция;

- обема на резекция на засегнатото черво;

- извършването или не на едно, дву, три етапна операция;

- комбинирана резекция при локално авансиралите усложнени КРК.

Наблюдаваната тенденция в световната литература от преди 10-15 години за извършването на разширени едно моментни оперативни интервенции при тези болни, особено при болните в субилеусно или илеусно състояние в последните публикации се променя отново в полза на използването на дву или триетапни оперативни интервенции. В съображение на това е откриването на нови и много по-ефективни химиотерапевтици подобряващи дългогодишната преживяемост.

Палиативните операции извършени от нас по спешност при усложнен левостранен колоректален карцином имат за цел предимно облекчаване на страданията и предотвратяване на усложненията при тези пациенти. Палиативните резекции, отбремеияващите колостоми и обходните анастомози при неотстраним локално авансирал тумор или напреднало метастатично заболяване, както и моментното състояние на пациента, непозволяващо по-обширна интервенция, са съпроводени с различно висока честота на следоперативни усложнения и по висок леталитет. Неотстраняването на тумора, обаче, е причина за регистрираната средна преживяемост от 6-11 месеца, дори при предприемане на палиативна адювантна терапия. Нашите данни ясно показват статистически значима разлика (p=0.00129) в постигането на по-продължителна преживяемост **(survival rate)** при агресивното хирургично поведение спрямо напредналия туморен процес, довел до някое от усложненията, в сравнение с извършването на палиативна процедура.

От наблюденията ни установихме, че при пациентите в 2-3 стадии на развите на карцинома оперирани в планов порядък, процента на 5-годишна преживяемост е много по-голям, в сравнение с пациентите подложени на спешна оперативна интервенция в същия стадии на развитие на злокачественото заболяване. Така целите на операцията при пациентите в 3-4 стадий на развитие с обструкция или перфорация от усложнен левостранен КРК са две основни:

1) осигуряване на ефективна палиативно лечение на симптомите при пациенти с R1-R2 резекции.

2) свеждане до минимум на хирургическа смъртността при пациенти с R0 резекция.

Палиативни резекции извършихме при 41.6 % от болните, говорещо за напредналостта на туморния процес и локалната му прогресия довела до някое от усложненията. Всички тези данни сочат необходимостта от преразглеждане на заниженатa здравна култура на населението, подобряване на първична профилактика и доболнична диагностика. Установени предоперативно и по време на операция далечни метастази са имали 19.4% от всички оперирани с усложнен левостранен КРК, от които едва при трима от тях (6.3%) е извършена синхронна едномоментна метастазектомия, като и тримата са били с локално авансирал КРК.

Според нашите данни развитието на рецидив или на вторични лезии в черния дроб са най-честите причини за неуспех при тези болни след оперативно или комбинирано лечение на усложнения колоректалния карцином. Основения път за далечно дисеминиране и прогресиране на патологичния процес при тези пациенти е чрез лимфната система. Лимфогенното метастазиране по време на първоначалната диагностика и последващото радикално лечение има определящо значение за прогнозата изобщо, както и за дефиниране на напреднал колоректален карцином, особено при случаите без далечни метастази в черния дроб. Установихме, че коректното определяне на N статуса на пациентите е възможно само при адекватна лимфна резекция и осъществено изследване на минимум поне 12 лимфни възли. Съмнението за коректно стадиране и последваща адекватна химо/лъчетерапия е съществен проблем, тъй като при до 40% от изследваните резекционни препарати, не е наличен необходимия брой лимфни възли, което може да доведе до подценяване на стадия на развитие на заболяването. Некоректното отчитане на лимфновъзловия статус води до погрешно окончателно стадиране на пациентите и неадекватно решение при разглеждането му от специализирани онкологични комисии по отношение на адювантната му терапия. Няма убедителни факти, които да очертаят причините за регресията или развитие на метастазите и прогностичната им стойност, но данните от нашите изследвания показват, че при 17-18% от пациентите с установени микрометастази и радикална операция в рамките на 2 - 3 години следоперативно се

развиват метахронни метастази, 80% от които са локализирани в черния дроб. Това е важен момент при пациентите оперирани по спешност с извършена операция по Хартман и последващо възстановяване на чревния континуитет. Наличието на метастази в черния дроб на 6-9 месец след първоначалната операция, развили се на базата на неоткрити микрометастази при нашите пациенти, предопределиха и невъзможността за извършването на втория рестуитивен етап на оперативната интервенция. Средният престой на болните наблюдавани от нас в лечебното заведение и оперирани по повод усложнен КРК било то в интензивното отделение или клиниката е бил 16 дни, докато процента на починалите болни в ранния следоперативен период е бил 19.7%. Следоперативният период според нас при болните с извършени оперативни интервенции по спешност с усложнен левостранен колоректален карцином е в зависимост от няколко различни фактори:

1. вида на усложнената форма на коло-ректалния рак;

2. вид и обем на извършената оперативна интервенция;

3. адекватна пери и следоперативна реанимация;

4. техническо изпълнение на оперативната интервенция;

5. броя и вида съпътстващи заболявания (захарен диабет, хипертония, сърдечносъдови заболявания и др.);

6. наличие на интраоперативно и следоперативно усложнение и др.

Въпреки подобрените съвременните хирургични и реаниматологични възможности и прецизираната селекция на пациентите с усложнен левостранен КРК, при едноетапните колоректални резекции следоперативните усложнения, не са сигнификантно повече отколкото при извършваните палиативни оперативни интервенции – 27.3%. Според анализа на нашите резултати най-чести и най-тежки са интраперитонеалните инфекции поради инсуфициенция на анастомозата (5 – 16.3% от всички едноетапни колоректални резекции) или друга причина за развитието на перитонит – в нашето проучване – 20% от всички значими компликации. Следоперативният леталитет 19.7% наблюдаван при нашите болни е "приемлив" и значимо по-висок, отколкото при оперираните болни с колоректални резекции извършени в планов порядък 5- 10.2% по повод на КРК. Нашите данни посочват 19.7%

обща ранна следоперативна смъртност, което съвпада с публикуваните от други автори данни. Усложненията и леталитетът при блокови резекции за локално напреднал колоректален карцином са по-високи при палиативни операции, отколкото при потенциално куративни резекции. Като се вземе предвид, че половината от усложненията и причините за летален изход са от нехирургични усложнения, вероятно значение за подобрените резултати има съвременната селекция на пациенти. Наличието на разгърнат неопластичен синдром и множеството придружаващи заболявания, напредналата възраст и някои други фактори свързани с индивидуалността на пациентите, очевидно играят голяма роля за непосредствения изход от оперативното лечение. Изтъква се и значението на опитността на хирурзите за коректна оценка на индивидуалните условия и правилен избор на по-агресивна или по-ограничена хирургична процедура. Разширени операции резекции от обема на т.нар. „екстремна хирургия", се предприемат рядко при напреднал колоректален рак, поради високия постоперативен леталитет, категорично по-високия постоперативен морбидитет, съмнителната дългосрочна прогноза и последвало лошо качество на живот. Въпреки това някои в световната литература автори съобщават за добри ранни резултати (усложнения под 20% и леталитет редуциран до 0%), както и 5 - годишна преживяемост от над 60%. Анализът на усложненията при нашите болни показва интраоперативна смъртност под 1%. Ранната следоперативна смъртност, обусловена от хирургични усложнения е 11.9%. От решаващо значение при такива обстоятелства, а именно развилите се усложнения са в обсега на възможностите на хирургичния екип и медицинската институция. Допреди 10 - 15 години опитът и качествата на хирурзите се изтъкваха като по- значим фактор за по-добри ранни и късни постоперативни резултати, съвременните проучвания изтъкват ролята на специализацията на институциите (high volume center).

В заключение от анализа на всички данни в това проучване установихме, че продължителността на живота при оперираните от нас болни е пряко свързана с няколко фактора влияещи поотделно или заедно:

- вида на настъпилото усложнение;
- вида на оперативна интервенция извършена при тези болни;
- броя на позитивните лимфни възли и съотношение общ брой/метастаични (метастатичен индекс);

- възрастта и придружаващите заболявания на болните;
- нивото на серумен албумин в периоперативния период, особенно в следоперативния.

7. ОСНОВНИ ИЗВОДИ

1. Болните с КРК у нас нарастват и неговите усложнени форми остават относително висок процент, което представлява тактическо и техническо предизвикателство за хирурзите, съпроводено от редица ненапълно решени от научна и практическа гледна точка проблеми, налагащо необходимостта от реализация на тези пациенти в специализирани университетски клиники.
2. Екзактната предоперативна диагностика и стадиране на усложнения левостраннен колоректален карцином изискват използване на целия наличен ресурс от параклинични, образни и други изследвания. Важен момент в цялостния подход към тези болни от една страна е индивидуализирането му, а от друга участието на мултидисциплинарен екип в цялостното лечение на болните, с оглед подобряването на близките и далечни резултати.
3. Окончателното решение за вида (потенциално радикална или палиативна операция) и обема на резекция се взема от хирурга интраоперативно чрез преценка на спешното състояние, конкретния туморен статус, ко-морбидитета и техническата възможност на екипа, като основна цел е постигане на максимална R0-резекция.
4. По-голяма част от пациентите са в напреднала и старческа възраст и относително влошен performance-status (множеството придружаващи заболявания) в повечето случи са с противопоказания за извършването на едноетапни големи по обем оперативни интервенции. Метод на избор при тях остават дву/триетапните оперативни интервенции.
5. Съвременните принципи за поведение при болните с усложнен левостранен КРК е извършването на едномоментни радикални оперативни интервенции с налагането на първична анастомоза, но само след строгото прецизиране на степеннта на развитие на тумора, стадия на заболяването, промените в чревната стена и липсата на перитонит.

6. Извършването на едно моментните оперативни интервенции е оправдано и от икономическа гледна точка поради сигнификантно не по-дългия следоперативен престой и следоперативни усложнения в сравнение със стандартните дву/три моментни резекции или палиативни операции.

7. Изборът на оперативна тактика за лечебния подход при пациентите с усложнен левостранен колоректален рак се постулира от диалектичното единство на два принципа:

    - от една страна, от основния принцип на спешната хирургия – предимно минимална оперативна интервенция с цел запазване живота на болния;

    - от друга страна, от основния принцип на онкохирургията – радикална операция R0, комбинирана с химио- и лъчетерапия, с цел подобряване на далечните резултати.

8. Дългогодишната преживяемост на радикално оперираните болни с усложнен левостраннен КРК бе 44 месеца и е в пряка зависимост от множество фактори, като хистологичния вид на карцинома, локализацията му, формата на усложнение, вида оперативна интервенция и не на последно място адекватната лимфна дисекция (екзактно определяне на T-, N- и M-статуса) влияещо на далечната прогноза - свободния от заболяване интервал и 5-годишна преживяемост.

9. При извършения статистически анализ на тези болни установихме, че ниските нива на албумин, особено в следоперативния период са свързани със статистически значима разлика в преживяемостта.

10. Определянето на строго индивидуален терапевтичен и хирургичен подход, т.е. **избор на алгоритъм** при лечението на всеки един от пациентите с усложнен левостранен КРК, дава възможност за постигането на благоприятен изход от лечението и постигането на дълготрайно излекуване.

8. ПРИНОСИ

1. За пръв път у нас е получена статистическа информация за усложнен левостранен колоректален карцином в такъв обем и интерпретация;
2. За пръв път у нас се съпоставят резултатите от извършените оперативни интервенции при пациентите с усложнен левостранен колоректален карцином и прогностичното им значение;
3. За пръв път у нас се въвеждат критерии за поведението и вид на оперативна интервенция при усложнен левостранен колоректален карцином;
4. За пръв път се въвежда примерен алгоритъм с критерии за доказване на вида и усложненията при левостранен колоректален карцином;
5. Подкрепя се твърдението на други български и чужди автори за ползата от балансирано – агресивния, но и адекватен хирургичен подход към усложнен левостранен колоректален карцином;
6. За пръв път в България се доказва значението на факторите (възраст, пол, кръвна група, локализация на тумора, вид на операцията, степен на диференциация, нива на туморните маркери, предоперативните нива на общия белтък и албумина и др.) като функция на преживяемостта при тези болни.

9. ПУБЛИКАЦИИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИЯТА

1. **Тошев Св**, Велев Г, Ангелов К, Соколов М, Грибнев П, Койчев А, Тодоров Г

   „Принципи, методи и алгоритъм на поведение при лечението на усложнения левостраннен колоректален рак"- обзор списание „Хирургия" - 3 брой 2015год.(под печат)

2. **Toshev Sv**, N. Yaramov, K. Angelov, M. Sokolov, P. Gribnev,

   "Tactics and operative procedures in the management of complicated colorectal cancer", Annals of oncology,Vol. 19, Suppl. 1, January 2000

3. **Тошев Св,** Яръмов Н, Велев Г, Ангелов К, Тодоров Г, Койчев А, Грибнев П

   „Операцията на Хартман – метод на избор в условията на спешност при усложнен колоректален карцином" - обзор списание „Хирургия" - 6 брой 2006год.

4. Яръмов Н, Велев Г, Койчев А, Илинов В, Ангелов К, **Тошев Св,** Соколов М

   „10 годишен опит в лечението на острия перитонит" - статия списание „Хирургия" – 1-2 брой 2007год.

УЧАСТИЯ В МЕЖДУНАРОДНИ НАУЧНИ ФОРУМИ И КОНГРЕСИ:

1. Яръмов Н, **Тошев Св,** Велев Г, Ангелов К, Соколов М, Грибнев П, Луканова

   „Тактика и оперативни методи за лечение на усложнения колоректален рак" – X-та Национална конференция по колопроктология с международно участие Варна 2007г.

2. Yaramov N, **Toshev Sv,** Angelov K

   Department of surgery, Medical University University hospital "Aleksandrovska" Sofia

   "Management of complicated colorectal cancer; the utility of Hartman's procedure" Second annual meeting of European Society of Coloproctology Portomaso, Malta 26-29 september 2007.

3. Яръмов Н, Велев Г, **Тошев Св,** Ангелов К, Соколов М, Грибнев П, Луканова

   „Комбинирани и разширени радикални оперативни интервенции при болни с колоректален рак" – X-та Национална конференция по колопроктология с международно участие Варна 2007г.