

**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ – СОФИЯ
КАТЕДРА ПО ОБЩА И ОПЕРАТИВНА ХИРУРГИЯ
УМБАЛ“АЛЕКСАНДРОВСКА“ - ЕАД**

Д-р Владислав Валентинов Стоянов

**СЪВРЕМЕННИ ВЪЗМОЖНОСТИ И АЛТЕРНАТИВИ
В ДИАГНОСТИКАТА И ЛЕЧЕНИЕТО НА
ЗЛОКАЧЕСТВЕНИТЕ ТУМОРИ НА
ПРОКСИМАЛНИТЕ ЕКСТРАХЕПАТАЛНИ
ЖЛЪЧНИ ПЪТИЩА**

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

на дисертационен труд
за присъждане на образователна и научна степен
„ДОКТОР“
Научна специалност: „Обща хирургия“ код 03.01.37.

Научен ръководител: Проф. Д-р В. Димитрова, дмн

Официални рецензенти: Проф. Д-р Р. Маджов, дмн
Доц. Д-р С. Бонев, дм

София, 2018

Дисертационният труд съдържа 137 страници и е онагледен с 58 фигури, 48 таблици и 5 приложения. Библиографската справка включва 240 автори – 15 на кирилица и 225 на латиница.

Статистическата обработка и анализът на получените резултати са извършени от Доц. Д-р Мирчо Вуков, дм.

Дисертационният труд е обсъден, приет с единодушно гласуване и насочен за публична защита от Катедрения съвет на Катедра по обща и оперативна хирургия, МУ – София.

Дисертантът е докторант в Катедра по обща и оперативна хирургия, МУ – София

Публичната защита ще се състои на 12.04.2018 г. от 12:00 часа в Аулата на СБАЛССЗ”Света Екатерина”, гр. София, бул.“П. Славейков“ № 52А, съгласно чл. 2 ал. 2 от Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в МУ – София и въз основа на Заповед № РК 36-131/30.01.2018 г. на Ректора на МУ – София, пред научно жури в състав:

Председател:

Проф. Д-р Виолета Димитрова Маринова, дмн

Членове:

Проф. Д-р Росен Евгениев Маджов, дмн

Проф. Д-р Радослав Ненков Гайдарски, дмн

Проф. Д-р Тома Петров Пожарлиев, дмн

Доц. Д-р Сашо Георгиев Бонев, дм

Материалите по защитата са на разположение в Секретариата на Клиника по обща и чернодробно-панкреатична хирургия към УМБАЛ”Александровска” – ЕАД, София, Катедра по обща и оперативна хирургия, МУ – София и са публикувани на интернет страницата на МУ – София.

С Ъ Д Ъ Р Ж А Н И Е

I.	Въведение.....	5
II.	Цел и задачи.....	5
III.	Материал и методи.....	6
IV.	Собствени резултати.....	10
V.	Обсъждане.....	44
VI.	Изводи.....	63
VII.	Приноси.....	65
VIII.	Публикации и участия в научни форуми, свързани с дисертацията.....	66

С Ъ К Р А Щ Е Н И Я

АФ – алкална фосфатаза

ГГТП – гама глутамил трансептидаза

ГЕА – гастро-ентеро анастомоза

ДХПЕ - дуоденохемипанкреатектомия

ЕРХПГ – ендоскопска ретроградна холангиопанкреатография

ЕХЖП – екстрахепатални жлъчни пътища

ПЕХЖП – проксимални екстрахепатални жлъчни пътища

ИХЖП – интрахепатални жлъчни пътища

КАТ – компютърна аксиална томография

КЕХЖП – карцином на екстрахепаталните жлъчни пътища

КПЕХЖП – карцином на проксималните екстрахепатални жлъчни пътища

КОЧПХ – Клиника по обща и чернодробно-панкреатична хирургия, УМБАЛ“Александровска“ – ЕАД, София

КТ – компютърна томография

МРТ – магнитно-резонансна томография

МРХПГ – магнитно-резонансна холангиопанкреатография

ПЕТ-КТ – позитронно-емисионно-томографска компютърна томография

ПСХ – първичен склерозиращ холангит

ПТХ – перкутанна трансхепатална холангиография

СЗО – Световна здравна организация

СУЕ – степен на утаяване на еритроцитите

УЗД – ултразвукова диагностика/ехография

ФГДС - фиброгастродуоденоскопия

ХДА – холедохо-дуодено анастомоза

CRP – C-reactive protein

IBD – inflammatory bowel disease

I. ВЪВЕДЕНИЕ

Злокачествените тумори на екстрахепаталните жлъчни пътища са сравнително редки, като на тях се пада по-малко от 2% от всички онкологични заболявания. Най-честият хистологичен тип е аденокарциномът. През 1840 година Durand-Fardel описва за пръв път първичен карцином на холедоха. Тези тумори имат бавен растеж, с тенденция за инфилтрация на цялата дебелина на жлъчните канали, със субепително разпространение и периневрална инвазия. Клинично се проявяват едва при локално авансиране на заболяването, обикновено в напреднал стадий, когато възможностите за радикално оперативно лечение са ограничени. Не съществуват методи за скринингова диагностика. Единственият начин, даващ възможност за излекуване е радикалното хирургично лечение. В последните години нараства интересът към изучаване на биологичната същност на заболяването и възможностите за таргетна терапия.

II. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

Цел

Да се проучи опитът на Клиниката по обща и чернодробно-панкреатична хирургия към УМБАЛ „Александровска” – ЕАД, София, в диагностиката и лечението на злокачествените тумори на проксималните отдели на екстрахепаталните жлъчни пътища, сравнявайки го с данните от световната литература, както и да се отчетат съвременните тенденции на развитие на този процес.

Задачи

1. Да се анализират възможностите за диагностика и да се определи значението на предоперативното стадиране на пациентите с карцином на проксималните екстрахепатални жлъчни пътища.

2. Да се оцени диагностичната стойност на някои нови туморни маркери, както и значението им за проследяването на пациентите в следоперативния период.
3. Да се определят критериите за нерезектабилност при КПЕХЖП.
4. Да се анализират показанията за извършване на различните хирургични техники за радикално или палиативно хирургично лечение, палиативен билиарен дренаж, както и да се определят показанията за предоперативно дрениране при заболялите.
5. Да се анализират следоперативните усложнения и преживяемостта на пациентите с КПЕХЖП.
6. Да се създаде математически модел за анализ и преценка на възможността за извършване на радикална оперативна намеса.
7. Да се създаде алгоритъм за поведение при болните с КПЕХЖП, който да даде възможност за индивидуализиране на терапевтичното поведение при всеки отделен пациент.

III. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

За периода 2001-2016 година в КОЧПХ, УМБАЛ“Александровска“ - ЕАД, Катедра по обща и оперативна хирургия, МУ-София, са хоспитализирани 174 пациенти с тумори на проксималните отдели на екстрахепаталните жлъчни пътища. В настоящето проучване са включени пациентите с перихилусна локализация на туморния процес, както и тези, засягащи началния отдел на ductus choledochus, в мястото на вливане на ductus cysticus в ductus hepaticus communis и ductus choledochus. Не са разглеждани туморите ангажиращи дисталните отдели на ductus choledochus, както и периампуларните тумори.

С тумори на Klatskin са 124 пациенти, а засягането на проксималния отдел на ductus choledochus, в областта на вливане на ductus cysticus, е установен при 50 от изследваните лица. Броят на оперираните е 135, а на неоперираните - 39, подложени само на палиативен интервенционален билиарен дренаж или консервативно лечение. Пациентите са диагностицирани, стадирани и лекувани, според установения и приет в КОЧПХ стандарт за „Диагностично-

лечебен алгоритъм при заболявания на екстрахепаталните жлъчни пътища“. Радиkalно оперирани са 37 пациенти, а при 98 е извършена палиативна операция. От неоперирани пациенти 31 са подложени на ПТХ, 6 - на ЕРХПГ и 2 са лекувани консервативно.

Пациентите са проследени ретроспективно и проспективно по отношение на демографските показатели, данните от анамнезата, статуса, клинично-лабораторните показатели, образно-диагностичните и инструментални методи, оперативните методи, интервенционалните методи на лечение, следоперативните усложнения и смъртност, хистологичното изследване, предоперативен, следоперативен и общ болничен престой. За стадиране на пациентите е използвана последната утвърдена класификация на TNM от AJCC Cancer Staging Manual, 7-мо издание от 2009 година.

Преживяемостта е установена и потвърдена чрез контролни прегледи и по данни за Националния раков регистър и ЕСГРАОН.

ИЗПОЛЗВАНИ МЕТОДИ:

1. Анамнеза и физикален статус;
2. Клинично-лабораторни методи:
 - 2.1. Изследване на пълна кръвна картина;
 - 2.2 Биохимия;
 - 2.3 Изследване на туморни маркери от серума на пациентите и от жлъчния сок – изследване на СА 19-9 и CEA от кръвен серум, както и въвеждане на нови биомаркери. Стартира се пилотно проучване за ролята на нови биомаркери Cholangiocarcinoma-associated carbohydrate antigen (CCA-CA) и Insulin-like growth factor 1 (IGF-1) в кръвен серум и жлъчен сок, при пациенти с механичен иктер. При всички пациенти е взета кръв предоперативно в деня на хоспитализацията, както и жлъчен сок по време на оперативното лечение. Използвани са специални китове и метода на ELISA. За установяване на CCA-CA в серума и жлъчния сок е използван human CCA tRNA nucleotidyltransferase

- 1, mitochondrial (TRNT1) ELISA Kit, а за изследване на IGF-1-Human IGF-1 ELISA.
- 2.4 Изследване на урина;
3. Образно-диагностични и инструментални методи:
 - 3.1 Ехография на коремни органи;
 - 3.2 Рентгенография на гръден кош;
 - 3.3 Рентгенография на корем;
 - 3.4 КАТ;
 - 3.5 МРТ/МРХПГ;
 - 3.6 ПТХ с/без билиарен дренаж;
 - 3.7 Трансдренажна холангиография;
4. Ендоскопски методи:
 - 3.1 ФГДС;
 - 3.2 ЕРХПГ;
5. Хирургични методи:
 - 5.1 Резекция на жлъчните пътища, включително различна по обем резекция на черния дроб, билио-дигестивна анастомоза;
 - 5.2 Резекция на жлъчните пътища и протективен външен/вътрешен билиарен дренаж;
 - 5.3 ДХПЕ по Whipple;
 - 5.4 Палиативна билиарна деривация чрез билио-дигестивна анастомоза;
 - 5.5 Вътрешен транстуморен дренаж;
 - 5.6 Външен транстуморен дренаж;
 - 5.7 Външен дренаж на билиарното дърво;
 - 5.8 Биопсия на лезия от черен дроб, оментум, перитонеум, лимфни възли и др.
6. Хистологични методи:
 - 6.1 Геффрир от лезия на черен дроб, лимфни възли, туморна тъкан;
 - 6.2 Траен хистологичен препарат;
7. Микробиологични методи:
 - 7.1 Ранев секрет при супурация на раната;
 - 7.2 Изследване на секрет от дренажите;
 - 7.3 Изследване на кръв за хемокултура;

7.4 Изследване на периферен и централен венозен път при продължителни фебрилни състояния;

8. Статистически методи - данните бяха обработени със статистическия пакет SPSS 19.0.0. Установените различия се считат за достоверни при ниво на статистическа значимост $p < 0,05$.

8.1 Параметрични:

- ANOVA - за проверка на хипотези за различие между средните аритметични на две независими извадки;
- Т-тест - за проверка на хипотези за различие между средните аритметични на две независими извадки;

8.2 Непараметрични:

- метод χ^2 и точен тест на Фишер - за проверка на хипотези за наличие на връзка между категориен променлив;
- метод на Mann-Witney - за проверка на хипотези за различие между две независими извадки;
- метод на Kolmogorov-Smirnov и метод на Shapiro-Wilk - за сравняване на натрупаните честоти и определяне съответствието на разпределението на емпиричните честоти при количествените признаци със закона за нормалното разпределение;

8.3 Дескриптивни методи:

- вариационен анализ - за изчисляване оценките на централната тенденция и разсейване;
- честотен анализ;
- Крос табулация - за търсене на връзка между категориен признаци;

8.4 Регресионен анализ - за количествена оценка на влиянието на изследваните фактори върху преживяемостта и други параметри;

8.5 Kaplan-Meier метод за оценка на преживяемостта - за оценка на времето до настъпване на изследваното събитие;

8.6 Методи Log Rank, Breslow и Tarone-Ware - оценка на влияние на изследваните фактори върху преживяемостта.

IV. СОБСТВЕНИ РЕЗУЛТАТИ

❖ ДЕМОГРАФСКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПАЦИЕНТИТЕ

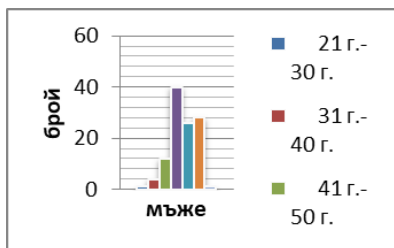
От 2001 до 2016 година са хоспитализирани 174 пациенти със злокачествени тумори на ПЕХЖП. От тях 105 (60,3%) са мъже и 69 (39,7%) са жени. Съответно съотношението мъже:жени е 1,52:1 и има статистически значима разлика между двата пола ($p=0,008$). Средната възраст в извадката е 62,95 години, като минималната възраст е 25, а максималната 85 години. От Фиг. 1 се вижда, че най-засегнати са пациентите между 51-80 г.



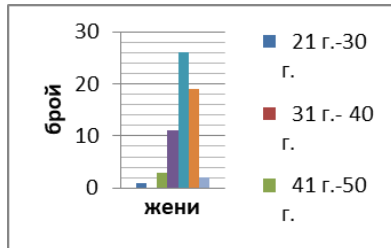
Фиг. 1

На Фиг. 2 и Фиг. 3 е представено разпределението по възраст и пол.

Фиг. 2



Фиг.3



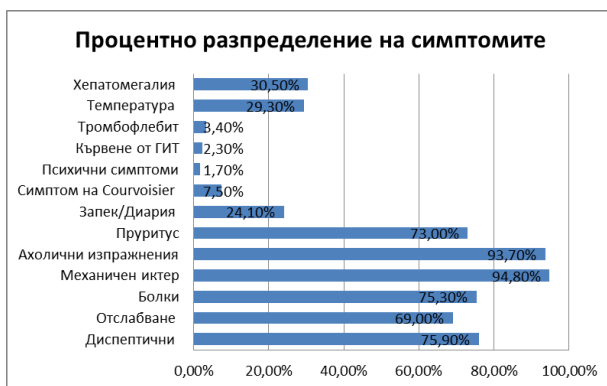
На Фиг. 4 е представено възрастовото разпределение на пациентите, според групи на оперирани и неоперирани.



Фиг. 4

❖ АНАМНЕСТИЧНИ, КЛИНИЧНИ, КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНИ, ОБРАЗНО-ДИАГНОСТИЧНИ, ИНСТРУМЕНТАЛНИ И ЕНДОСКОПСКИ ДАННИ

При пациентите със злокачествени тумори на ПЕХЖП, клиничната картина се манифестира с иктеричен синдром. Иктерът се наблюдава при 94,8% от тях. На фиг. 5 е представено разпределението на симптомите.



Фиг. 5

На следващата Фиг. 6 са представени разпределението на симптомите при оперираните и неоперираните пациенти.



Фиг. 6

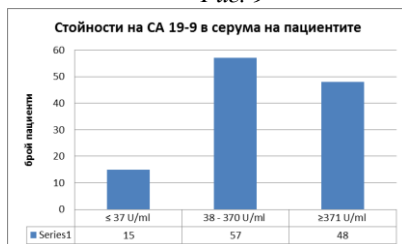
Иктеричният синдром е най-характерен и заедно с ахоличните изпражнения и пруритуса е част от синдромокомпекса на механичния иктер. Прави впечатление високият процент на диспептични оплаквания и при двете групи пациенти (75,9% общо за двете групи), отслабването на килограми (69%), както и болката (75,3%). Разликата в процентите в двете групи е минимална. Пруритусът е по-чест при неоперираните пациенти (84,6%).

От клинично-лабораторните показатели се установява завишаване стойностите на общия и директния билирубин съответно при 95,8% и 97,13% от изследваните. Средно около 3,54% от пациентите са с нормални стойности на билирубина.

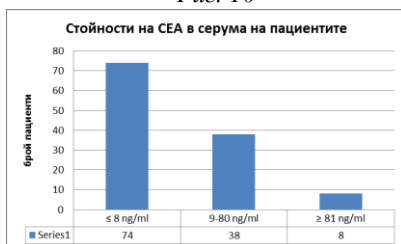
Установяват се повишени стойности на чернодробните ензими АСАТ и АЛАТ при 148 души (85,06%), завишени холестатични ензими: ГГТП при 168 души (96,55%) и АФ при 153-ма (87,93%). Нарушение в коагулационния статус се установява при 101 пациенти (58,05%), а анемия при 77 души (44,25%). При 143-ма (82,18%) се установява завишаване на СУЕ, а фибриногенът е повишен при 129 от изследваните лица (74,14%). Стойностите на общия белтък са занижени при 58 пациенти (33,33%).

Изследване на серумната концентрация на туморните маркери СА 19-9 и СЕА е извършено при 120 пациенти. На следващите Фиг. 9 и Фиг. 10 графично са представени получените резултати.

Фиг. 9



Фиг. 10



От данните се вижда, че при 87,50% от изследваната група пациенти, серумните нива на СА 19-9 са над нормата и едва при 38,33% от тях се установява наднормени нива на СЕА.

Стартира пилотно проучване на новите туморни маркери ССА-СА и IGF-1, изследвани от серума на пациентите и жлъчния сок. Включени са 30 пациенти с данни за механичен иктер. В зависимост от причината за иктера, пациентите са разделени на 3 групи: първа група – 9 пациенти с хистологично верифициран КПЕХЖП; втора група – 11 пациенти с хистологично доказан карцином на панкреаса; трета група – 10 пациенти с доброкачествени заболявания на жлъчните пътища и жлъчния мехур (холецистит, холедохолитиаза). От изследваните 30 пациенти 17 са жени (56,7%) и 13 – мъже (43,3%). Съотношението мъже:жени е 1:1,3. Средната възраст в извадката е 63 години. Средните стойности, както и стандартните отклонения на ССА-СА и IGF-1 от серума и жлъчния сок при изследваните пациенти са представени на Таблицы 1, 2, 3 и 4.

Таблица 1

Диагноза		Брой пациенти	Средна стойност (pg/mL)	Стандартно отклонение (pg/mL)
ССА-СА /серум/	КПЕХЖП	9	1532,70611	236,218703
	Карцином на панкреаса	11	1025,14318	123,684662
	Доброкачествени заболявания	10	464,41300	187,696133

Таблица 2

Диагноза		Брой пациенти	Средна стойност (pg/mL)	Стандартно отклонение (pg/mL)
ССА-СА	КПЕХЖП	9	2242,14667	318,369793
/жлъчен сок/	Карцином на панкреаса	11	1583,22282	140,452341
	Доброкачествени заболявания	10	1088,79080	322,519150

Таблица 3

Диагноза		Брой пациенти	Средна стойност (ng/mL)	Стандартно отклонение (ng/mL)
IGF-1	КПЕХЖП	9	15,74944	2,132156
/серум/	Карцином на панкреаса	11	10,20409	1,162173
	Доброкачествени заболявания	10	7,37730	1,150816

Таблица 4

Диагноза		Брой пациенти	Средна стойност (ng/mL)	Стандартно отклонение (ng/mL)
IGF-1	КПЕХЖП	9	94,10100	15,125887
/жлъчен сок/	Карцином на панкреаса	11	63,56509	11,237435
	Доброкачествени заболявания	10	21,67200	13,525069

Извършеният статистически анализ на резултатите установи статистически значима разлика между средните стойности при КПЕХЖП и карциномите на панкреаса. Стойностите на маркера в серума при пациентите с КПЕХЖП е значително завишен, като $p < 0,000$ ($df=18$). При съпоставяне на стойностите на серумния туморен маркер ССА-СА при пациентите с КПЕХЖП и доброкачествен иктер се установи 3,3 пъти завишение на маркера в полза на първите. Описаната разлика е сигнификантна – $p < 0,000$ ($df=17$). Съпоставиха се и стойностите на маркера в серума на пациентите с КПЕХЖП и останалите две групи, като се обединиха (карцином на панкреаса+бенигнен иктер). Получените резултати констатираха 2,02 пъти по-високи стойности на маркера при пациентите със злокачествени тумори на ПЕХЖП и също статистически значима разлика ($p < 0,000$, $df=28$). При проучването на стойностите на маркера от жлъчен сок се установи също високи нива при пациентите с

КПЕХЖП. В сравнение с пациентите с карцином на панкреаса, разликата е 1,42 пъти в полза на първите. Установи се и сигнификантна разлика помежду им ($p<0,000$, $df=10,537$). При сравнение на стойностите на маркера в жлъчен сок при пациентите с КПЕХЖП и бенигнен иктер се отчете завишение на маркера с 2,06 пъти при първата група пациенти. Разликата също е статистически значима ($p<0,000$, $df=17$). При сравнение между КПЕХЖП и обединената група (карциноми на панкреаса и бенигнен иктер) – също се установи повишение на стойностите на маркера с 1,66 пъти в полза на първата група ($p<0,000$, $df=28$).

При изследване на IGF-1 от серума на пациентите и жлъчния сок се получиха следните резултати. Съпоставянето на серумните нива на маркера при пациентите с КПЕХЖП и карцином на панкреаса, установи завишаване на стойностите с 1,54 пъти при първата група. Установената разлика е статистически значима ($p<0,000$, $df=18$). Още по-силна връзка се установява между групата на КПЕХЖП и доброкачествените заболявания – повишение на стойностите с 2,14 пъти при КПЕХЖП и сигнификантни разлики ($p<0,000$, $df=17$). Съпоставянето на стойностите на маркера в серума на пациентите с КПЕХЖП и обединената група на останалите, установи сигнификантна разлика и 1,78 пъти по-високи стойности на маркера при КПЕХЖП ($p<0,000$, $df=28$).

При сравняване на получените стойности на IGF-1 от жлъчен сок при пациентите с КПЕХЖП и карцином на панкреаса, се вижда, че стойностите на IGF-1 са с 1,48 пъти по-високи при пациентите с КПЕХЖП. Разликата е статистически достоверна с ниво на значимост $p<0,000$ ($df=18$). Още по-голяма е разликата между пациентите с КПЕХЖП и бенигнен иктер – 4,34 пъти по-високи стойности на маркера в полза на първата група изследвани лица ($p<0,000$, $df=17$). При сравнение на стойностите между хората с КПЕХЖП и обединената група пациенти, се установи повишение с 2,16 пъти на стойностите на IGF-1 в жлъчния сок при КПЕХЖП. Разликата също е сигнификантна ($p<0,000$, $df=28$).

На следващата Таблица 5 са представени придружаващите заболявания в изследваната от нас група.

Табл. 5

Придружаващи заболявания	Пациенти брой (%)	
	Оперирани	Неоперирани
АРТЕРИАЛНА ХИПЕРТОНИЯ	83 (27%)	29 (23%)
ХОЛЕЛИТИАЗА	45 (15%)	12 (10%)
ИСХЕМИЧНА БОЛЕСТ НА СЪРЦЕТО	27 (9%)	12 (10%)
ЗАХАРЕН ДИАБЕТ ТИП 2	23 (8%)	11 (9%)
ЧЕРНОДРОБНА ЦИРОЗА	17 (6%)	7 (6%)
РЕВМАТОЛОГИЧНО/АВТОИМУННО ЗАБОЛЯВАНЕ	16 (5%)	6 (5%)
ХРОНИЧНА ОБСТРУКТИВНА БЕЛОДРОБНА БОЛЕСТ	13 (4%)	3 (2%)
ХРОНИЧНА БЪБРЕЧНА НЕДОСТАТЪЧНОСТ	11 (4%)	3 (2%)
МЕДИКАМЕНТОЗНА АЛЕРГИЯ	11 (4%)	2 (2%)
ОБЕЗИТАС	10 (3%)	12 (10%)
СЪПЪТСТВАЩО ОНКОЛОГИЧНО ЗАБОЛЯВАНЕ	8 (3%)	5 (4%)
ВАРИЦИ НА ДОЛНИТЕ КРАЙНИЦИ	7 (2%)	0 (0%)
ЯЗВА НА ДУОДЕНУМА	6 (2%)	0 (0%)
ПЪРВИЧЕН СКЛЕРОЗИРАЩ ХОЛАНГИТ	5 (2%)	0 (0%)
СЪРДЕЧНА НЕДОСТАТЪЧНОСТ	5 (2%)	0 (0%)
ХРОНИЧЕН ХЕПАТИТ "В"	4 (1%)	6 (5%)
ТЕЖКА АНЕМИЯ	4 (1%)	4 (3%)
ХРОНИЧЕН ПАНКРЕАТИТ	3 (1%)	5 (4%)
ЯЗВА НА СТОМАХА	2 (1%)	2 (2%)
ХРОНИЧЕН ХЕПАТИТ "С"	2 (1%)	5 (4%)

По отношение на предходни оперативни намеси и в двете групи най-голям е дялът на извършена предходна холецистектомия. Общо за цялата изследвана серия пациенти броят на холецистектомираните достига 51(29,31%). Ако към тях се причислят и 4 операции върху жлъчните пътища, извършени в групата на оперираните пациенти, общият им брой достига 55 (31,60%).

В предоперативната диагностика основно място заемат *образно-диагностичните изследвания* (Фиг. 13).



Фиг. 13

Ултразвуковото изследване, като най-безвреден, лесно и бързо осъществим метод на образна диагностика, е най-често използваният в настоящето проучване. Той е използван като първи метод на образно изследване при 67,2% от оперираните пациенти и при 79,5% при неоперираните. Дуплекс и триплекс доплеровата диагностика могат да установят и измерят артериалният и венозен кръвоток и засягане на съдовите структури от злокачествените процеси.

На Фиг. 14 е представена абдоминална ехография на пациентка на 68 г., П.Д.Ж., ИЗ 24811/1228, 2014 г., с туморна формация в областта на вливане на ductus cysticus в ductus choledochus и ductus hepaticus communis и ехографски данни за вторични лезии в черния дроб, дилатирани ИХЖП, дилатирани ПЕХЖП, непосредствено над стенозата.



Фиг. 14

На следващата Фиг. 15 е представен пациент на 59 г., Н.П.Н., ИЗ 7604/464, 2006 г., с установена туморна формация в областта на конfluенса на двата чернодробни канала по типа Klatskin IV. Извършен предоперативен билиарен дренаж чрез ЕРХПГ и поставен стент на ductus hepaticus communis /5мм/. Извършената ехография установява хепатомегалия с хиперехогенна структура на черния дроб, визуализира се наложения ендоскопски стент в общия чернодробен канал. Визуализира се хиперехогенна формация с неравни очертания и размери 32/27 мм в областта на конfluенса на черния дроб.



Фиг. 15

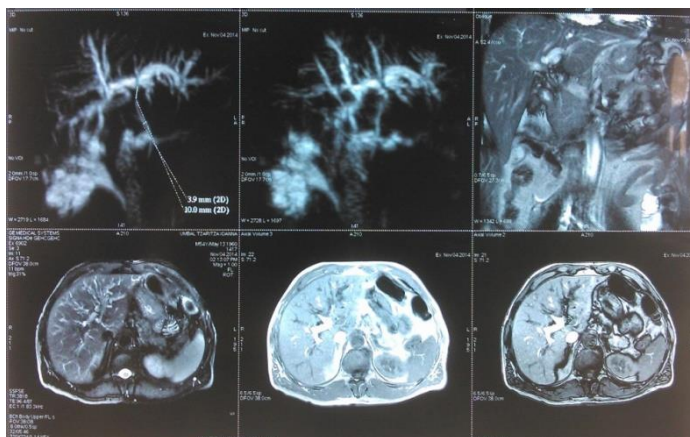
При пациента е проведена и КАТ, за да се оцени резектабилността, но се установява инфилтрация на клонове на vena portae двустранно, както и инфилтрация на десния клон на arteria hepatica propria.

На второ място по честота е КАТ (43,9%), следван от МРТ, МРТ/МРХПГ, които са „златен стандарт“ при изследване на черен дроб, жлъчни пътища и панкреас. Високоспециализираните процедури осигуряват висока информативност, като дават информация за големината на туморите и степента на засягане на жлъчното дърво, наличието на вторични лезии, засягането на съдовите структури, с помощта на които може да се оцени предоперативно възможността за радикална оперативна намеса. С тяхна помощ се осъществява клинично стадиране на заболяването.

На Фиг.16 е представено компютър-томографско изследване на мъж на 69 г., И.А.П., ИЗ 417/47, 2002 г., с тумор на Klatskin III А. Визуализира се обемен процес на ductus hepaticus communis и ductus hepaticus dexter, дилатирани ИХЖП, повече вдясно. Засягането на чернодробния паренхим в областта на porta hepatis, vena portae и двустранното ангажиране на arteria hepatica прави туморния процес крайно авансиран и неподходящ за радикална хирургия. При пациента е извършен външен транстуморен билиарен дренаж.

Fig. 16

Широко място в диагностиката и стадирането на туморите на ПЕХЖП заемат МРТ и МРХПГ. На Фиг. 17 е представен МРТ на пациентка на 70 г., Л.З.М., ИЗ 33877/1873, 2014 г., постъпила в клиниката с картината на механичен иктер и образно-диагностични данни за стенотичен процес в областта на конfluенса на двата чернодробни канала по типа тумор на Klatskin IV тип, с дължина около 10 мм. Интрахепаталните жлъчни пътища са дилатирани, докато общият чернодробен канал е с диаметър 3,9 мм. Установени са и увеличени лимфни възли в хилуса на черния дроб, които в последствие след операцията са метастатични.

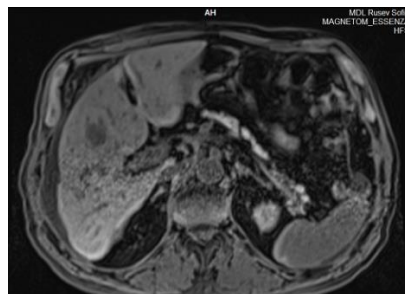


Фиг. 18

На Фиг. 18 и Фиг. 19 е представена МРТ/МРХПГ на мъж на 72 г., С.Ц.К., 21062/1146, 2012 г., с клинични, клинико-лабораторни и образно-диагностични данни за механичен иктер и стенотичен процес на ЕХЖП, обхващащ общият чернодробен канал по типа Klatskin I. От изследването се установяват дилатирани ИХЖП, както и вторични лезии в черния дроб и случаят е преценен като радикално неоперабилен – извършен ендоскопски транстуморен билиарен дренаж и стентирание.

Фиг. 18

Фиг. 19

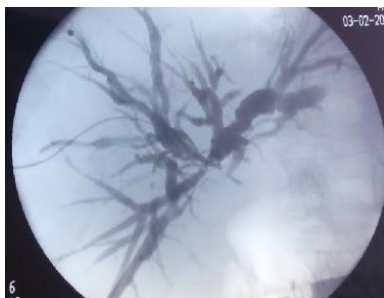


Ендоскопските методи също намират приложение при изследването на туморите на ПЕХЖП. От тях приложение намират

ФГДС и ЕРХПГ. Техният процент в изследваната група е съответно 5,2% и 16,1%. Те служат като ценен метод за отдиференциране на туморните процеси в областта на дисталния холедох и периампуларната зона, а също от диагностични могат да се превърнат в лечебни. При силно увредени и рискови пациенти, в напреднала възраст и коморбидитет, ендоскопското стентирание е за предпочитане и е метод на избор.

ПТХ заема трето място сред образно-диагностичните изследвания. Широко приложим метод при увредени пациенти, рискови за оперативно лечение, с високи стойности на билирубина и тежки коагулационни нарушения. Интервенционалният метод от диагностичен се превръща в терапевтичен, при който може да се постави и стент или да се осигури вътрешен, външен или външно-вътрешен билиарен дренаж. Той може и да се използва като първи етап от лечението на пациентите с механичен иктер, след което те да се подготвят за оперативно лечение, след спадане стойностите на холестатичните ензими и стабилизиране на състоянието, позволяващо оперативно лечение под обща анестезия.

На Фиг. 23 е представена пациентка на 57 г., В.Л.З., ИЗ 3356/173, 2015 г., с образно-диагностични данни за стенотичен процес в областта на хилуса на черния дроб. След канюлирането на жлъчен път вдясно, се визуализира билиарното дърво с данни за разширени ИХЖП и пространство заемащ процес в областта на конфлуенса на двата чернодробни канала, където се очертава стоп на контрастната материя.



Фиг. 23

➤ ПРЕДОПЕРАТИВНА ПОДГОТОВКА И ПОДГОТОВКА НА ПАЦИЕНТИТЕ ПРИ ИНТЕРВЕНЦИОНАЛНИ ПРОЦЕДУРИ

Пациентите, хоспитализирани в клиниката се консултират с кардиолог, след провеждане на ЕКГ и рентгенография на бял дроб и сърце. При нужда се консултират със съответен специалист, като пулмолог, алерголог, ендокринолог и др. По-малко от 4% от изследваните лица са с нормални стойности на серумния билирубин, като при 34% стойностите на общия билирубин достигат до 150 $\mu\text{mol/L}$. При останалите пациенти е налице тежък механичен иктер, като при 24% от тях нивата на общия билирубин са над 350 $\mu\text{mol/L}$. Това налага прилагане на инфузионна терапия при повече от 95% от тях. Хепатопротектори са приложени при 52,07%. За намаляване на нивото на билирубина са използвани осмотични диуретици /Манитол/ при 82,18%, бримкови диуретици /Фуросемид/ при 22,98%. За коригиране на анемичния синдром е извършена хемотрансфузия на еритроцитна маса при 13,79%, коригиране на хемостазния статус при 14,94%, приложение на витамин К при 22,36%, дицинон – при 14,94%. Антибиотична профилактика е извършена при 20,12%, а антибиотична терапия – при 78,16%. (Табл. 6).

➤ КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧНИ ДАННИ

• ЛОКАЛИЗАЦИЯ НА ТУМОРИТЕ



Фиг. 24

От Фигура 24 се вижда, че най-честата локализация е засягането на жлъчното дърво в хилуса, едновременно на двата хепатални канала по типа на Klatskin IV (56%). С означението „Tu d. choledochus“ са представени злокачествените тумори на ЕХЖП, в мястото на вливане на ductus cysticus в хепатико-холедоха.

Хи-квадрат критерият показва, че има статистически значима разлика между диагнозите ($p < 0,0001$) и туморите на Klatskin IV са по-чести от туморите с другите описани локализации.

Разпределението при оперираните пациенти е представено на Фиг. 25:



Фиг. 25

Разпределението при неоперираните пациенти е представено на Фиг. 26:



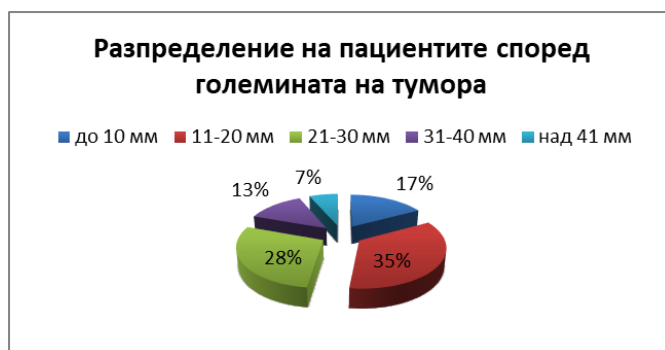
Фиг. 26

Направи се и взаимно честотно разпределение по диагноза и пол. Точният критерий на Фишер (Fisher's Exact Test) показва, че няма статистически значима разлика между диагнозата и пола в изследваната група, от която е направена извадката ($p=0,957$).

Извършено бе и изследване на взаимното честотно разпределение по диагноза и възраст. Точният критерий на Фишер показва, че няма статистически значима зависимост между диагнозата и възрастовите групи в популацията, от която е направена извадката ($p=0,915$).

- ГОЛЕМИНА НА ТУМОРИТЕ

Обикновено туморите на ПЕХЖП са с малки размери, имат бавен растеж и затова трудно се диагностицират в начален стадий. На Фиг. 27 е представено процентното разпределение на изследваната група, според големината на туморите.



Фиг. 27

- СТАДИЙ НА ЗАБОЛЯВАНЕТО

Според последната утвърдена класификация на TNM от AJCC Cancer Staging Manual, 7-мо издание от 2009 година, изследваните пациентите са разделени и стадираны в две групи. Оперираните пациенти са стадираны след патохистологичното изследване на материалите, а неоперираните пациенти са стадираны клинично с помощта на образно-диагностичните и инструментални методи.

Направихме статистическа обработка на данните и при изследване на Хи-квадрат критерия (Chi-Square) установихме, че почти половината от изследваните лица са в IV стадий, което е статистически значима разлика между стадиите ($p < 0,0001$).

На следващата Фиг. 30 е представено разпределението според лимфния статус.



Фиг. 30

При 32% от изследваната група се установяват наличие на далечни метастази в черния дроб (Фиг. 31).



Фиг. 31

Схематичното разпределение на пациентите според големината на вторичните новообразувания в черния дроб са представени на Фиг. 32.



Фиг. 32

Лоша прогноза е наличието на периневрална инвазия. Такава е установена при 29% от пациентите (Фиг. 33).



Фиг. 33

При авансиралите карциноми се установява различна степен на инфилтрация към разположените в съседство или отдалечени структури (Фиг. 34).



Фиг. 34

Високият процент на случаите в IV клиничен стадий (над 50%), наличието на положителен нодален статус при около 1/3 от тях, също толкова процента с наличие на вторични лезии в черния дроб, периневрална инвазия, инфилтрация към описаните по-горе структури (60,35% инфилтрация към чернодробния паренхим и жлъчния мехур), възпрепятства извършването на радикална операция. Като ко-фактори за палиативни намеси се добавят придружаващите заболявания, тежкото общо състояние и напредналата възраст.

- **ХИСТОМОРФОЛОГИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА И СТЕПЕН НА ДИФЕРЕНЦИАЦИЯ НА ТУМОРА**

Хистологична верификация е установена при 107 от оперираните пациенти и при 2 от неоперираните. Негативна хистология има в случаите с иноперабилни тумори на жлъчните пътища и извършени палиативни намеси, основно с билиарна деривация (28 пациенти). При неоперираните хистологично доказване на заболяването е направено чрез перкутанна биопсия на вторични лезии. При 98% диагнозата е потвърдена чрез трайно хистологично изследване, а при 2% - чрез цитология. От всички 109 случаи на хистологична верификация, 107 са с картината на аденокарцином и само при 2 хистологията е на плоскоклетъчен карцином на жлъчните пътища.

Степента на диференциация на туморите при изследваните пациенти е представена на Фиг. 37.



Фиг. 37

➤ **НЕОПЕРАТИВНИ НАМЕСИ**

В КОЧПХ рутинно се прилага ПТХ с или без стентирание или поставяне на външен, вътрешен или външно-вътрешен билиарен дренаж при силно увредени пациенти и тежък механичен иктер. Неоперативно са лекувани 39 от пациентите с КПЕХЖП. При 2 от тях е приложена консервативна реанимационна терапия чрез водно-солеви

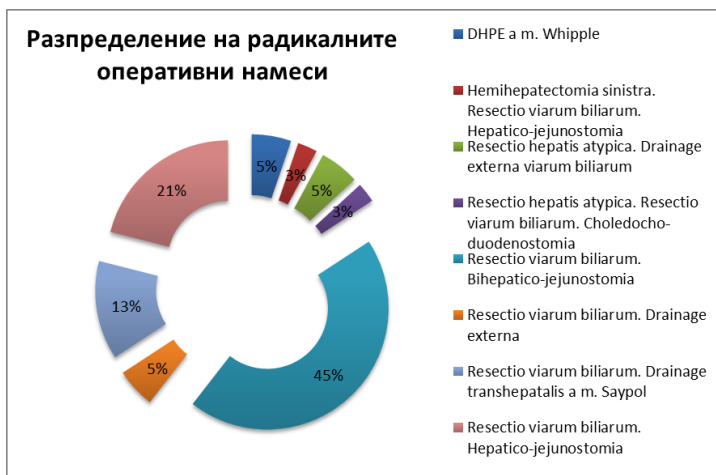
разтвори, спазмолитици, диуретици и др. При останалите 37 са извършени интервенционални процедури насочени за палиативно разрешаване на механичния иктер. Предоперативно дрениране на механичния иктер е извършено при 39 пациенти (28,89%). При 19 (48,72%) от тях е извършена ЕРХПГ/с или без стентирание и при 20 (51,28%) – ПТХ. На Фиг. 38 е представено процентното разпределение на неоперираните случаи.



Фиг. 38

➤ ОПЕРАТИВНИ НАМЕСИ И РАНЕН СЛЕДОПЕРАТИВЕН ПЕРИОД

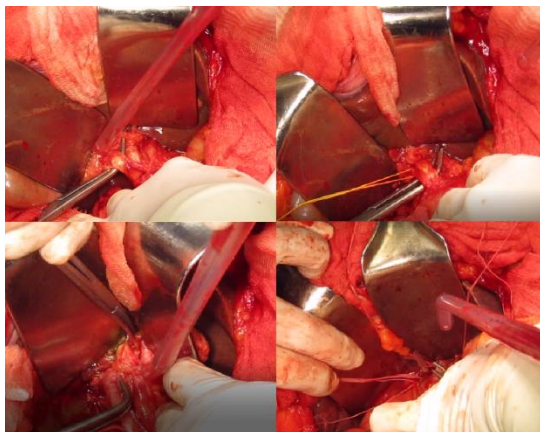
За периода 2001 г. – 2016 г. в КОЧПХ са оперирани 135 пациенти със злокачествени тумори на ПЕХЖП. Радикално оперирани са 27,41% от пациентите. На Фиг. 39 е представено разпределението на радикалните оперативни намеси при пациентите с КПЕХЖП. При всички пациенти е извършена и холецистектомия, като част от обема на операциите, освен при пациентите, които преди това не са били холецистектомирани.



Фиг. 39

Около 66% от радикалните операции се падат на резекциите на туморите на билиарното дърво с последваща билио-дигестивна анастомоза (Resectio viarum biliarum. Bihepatico-jejunostomia и Resectio viarum biliarum. Heparico-jejunostomia). В КОЧПХ е възприето протезирането на тези анастомози със силиконов дрен, който се фиксира за анастомозата с резорбируем шев. Възстановяването на жлъчния пасаж при радикалните операции обикновено е с терминолатерална хепатико- или бифуркацио-йеюностомия на дълъг Ру сегмент.

На Фиг. 40 е представена жена на 65 г., Й.А.М., ИЗ 13323/750, 2016 г. с тумор на Klatskin IV тип. При нея е извършена холецистектомия, резекция на жлъчните пътища, черния дроб и лимфна дисекция.

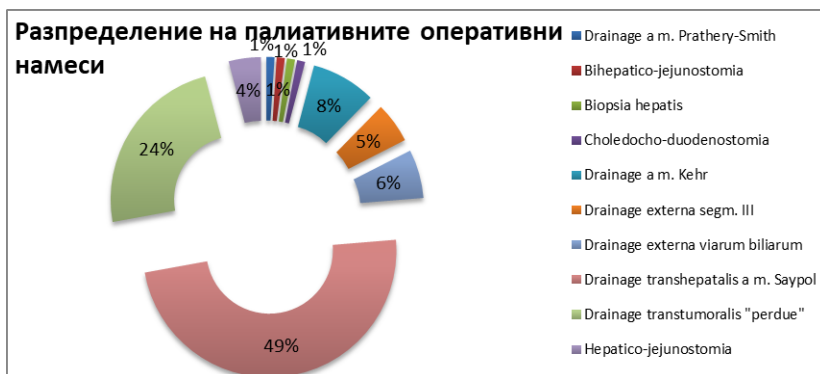


Фиг. 40

Отстраняването на злокачествения тумор и свързана с него радикална резекция на черния дроб е извършена при 11% от пациентите. При тях е отстранен и lobus caudatus. В останалите 18% е извършена резекция на тумора с последваща реконструкция на жлъчните пътища чрез билио-билио анастомоза. Обикновено тези анастомози са протектирани с външни дренажи по типа на трансхепаталното дрениране по Saypol или външен дренаж по типа на Vishnevsky. При 5% е извършена ДХПЕ а m. Whipple. Такива са случаите, които обхващат хепатико-холедоха в неговата проксимална част и с разпространение по хода на ЕХЖП, с наличие на увеличени лимфни възли около главата на панкреаса и по хода на хепатодуоденалния лигамент. Ето защо и нашето поведение е, както при периампуларните тумори.

При всички радикални операции наред с резекция на тумора в чисти резекционни линии, е извършена и лимфна дисекция.

На Фиг. 41 е представено разпределението на палиативните операции.



Фиг. 41

Представено е разнообразието от начини за дениране при пациентите с авансирал карцином на ПЕХЖП и механичен иктер. Вижда се, че предпочитан метод е трансхепаталният външно-вътрешен дренаж по Saypol (49%), следван от вътрешния транстуморен дренаж (24%), при който се поставя транстуморно полиетиленов дрен.

Външен билиарен дренаж е извършен при 19% от пациентите, съответно Drainage a m. Kehr при 8%, Drainage externa segm. III – при 5% и Drainage externa viarum biliarum – при 6%. Последният метод е приложен при пациенти с авансирани карциноми на хепатико-холедоха, при които е извършена холецистектомия и с фиксиране на трансцистичен полиетиленов дрен за осъществяване на външен билиарен дренаж.

Билио-дигестивни анастомози с палиативна цел са извършени при 6% от изследваните лица. Тези анастомози са протезирани с полиетиленов дрен тип „perdue“.

Като метод за купиране на болката се използва ганглиектомия на plexus coeliacus и химическа спланхицектомия. Хирургична ганглиектомия е осъществена при 12% от авансиралите КПЕХЖП, а химическа спланхицектомия чрез инжектиране на 10 до 20 мл 50% разтвор на етилов алкохол – при 7%. Това е възможно в случаите с успешна интраоперативна идентификация на plexus coeliacus, едностранно или двустранно.

➤ СЛЕДОПЕРАТИВНИ РЕЗУЛТАТИ И УСЛОЖНЕНИЯ

В ранния следоперативен период, усложнения са регистрирани при 49 от оперираните пациенти (36,30%). Условно са разделени на две групи: хирургични и нехирургични. Броят на типовете усложнения е по-голям от броя на пациентите, поради факта, че при някои се наблюдават повече от едно. Честотното им разпределение е представено на Табл. 11 и Табл. 12.

Табл. 11

Хирургични усложнения	Брой
Супурация на раната	2
Инсуфициенция на анастомозата/билирея	14
Издавал трансхепатален дрен	2
Холангит/холангиохепатит	10
Хеморагия	9
Абсцес/перитонит	2
Панкреатит	7
Персистиращ иктер	12
Общо	58

Табл. 12

Нехирургични усложнения	Брой
Пневмония	3
Белодробен застой	1
Плеврален излив	1
Остър инфаркт на миокарда	2
Сърдечно-съдова недостатъчност, ритмни нарушения	4
Психоза	5
Сепсис	5
Общо	21

Повечето от усложненията са овладяни консервативно. При 12 пациенти (8,89%) е извършена реоперация (Табл. 13).

Причина за реоперация	Брой
Кръвоизлив	5
Инсуфициенция на анастомозата/билирея	4
Абсцес/перитонит	2
Панкреатит	1
Общо	12

Табл. 13

Ранната следоперативна смъртност е 16,29%. Тя е свързана основно с нехирургичните усложнения (Табл. 14).

Причина за смъртта	Брой	%
Сърдечно-съдова недостатъчност, ритъмни нарушения, остър коронарен синдром	12	54,54
Хепато-ренален синдром	4	18,18
Кардиомерна интоксикация/ Полиорганна недостатъчност	3	13,64
Дихателна недостатъчност (bronхопневмонии, изливи, белодробен оток)	3	13,64
Общо	22	100

Табл. 14

При пациентите подложени на ПТХ или ЕРХПГ се наблюдавани ранни усложнения при 7,69% от тях. Такива са персистиращ иктер, остър коронарен синдром и сепсис, регистриран при 3 от изследваните лица. Ранната смъртност е 2,56% и е свързана с остра сърдечно-съдова недостатъчност.

➤ БОЛНИЧЕН ПРЕСТОЙ

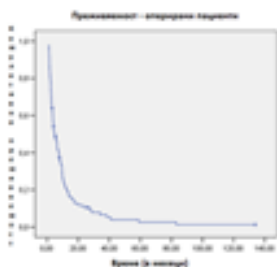
Средният болничен престой на пациентите с КПЕХЖП е 13,78 дни. Средният престой за неоперираните пациенти е 10,41 дни, а за оперираните – 14,7 дни. Изчисленият среден предоперативен престой е 3,42 дни, а следоперативният – 11,30 дни.

➤ ПРЕЖИВЯЕМОСТ

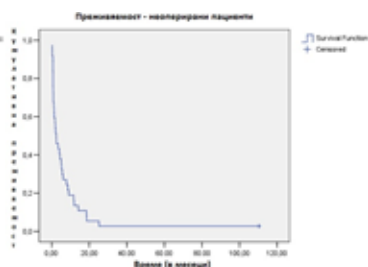
Проследяването на преживяемостта на пациентите с КПЕХЖП в КОЧПХ е до петата година от заболяването. Изчислени са едногодишната, тригодишната и петгодишната преживяемост. Стойностите на последните са съответно 15%, 5% и 2%. Изчисленията са направени с помощта на метода на Каплан-Майер и данните са представени в месеци. Преживяемостта на оперираните и неоперираните пациенти е представена на Табл. 15 и на Фиг. 42 и Фиг. 43.

Табл. 15

	Средна и медианна преживяемост							
	Средна				Медианна			
	Изчислена	Ст.грешка	95% Доверителен интервал		Изчислена	Ст.грешка	95% Доверителен интервал	
			Долна граница	Горна граница			Долна граница	Горна граница
Оперирани	11,216	2,117	7,067	15,364	4,764	1,088	2,632	6,896
Неоперирани	7,876	2,976	2,044	13,708	2,431	1,039	,395	4,467



Фиг. 42



Фиг. 43

По отношение на пола, се наблюдава статистически значима разлика в преживяемостта при неоперирани пациенти ($p=0,008$).

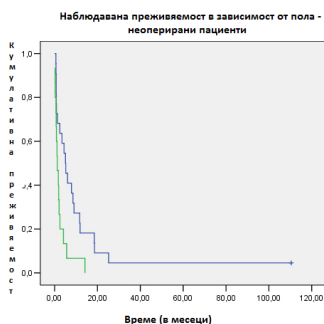
Табл. 16 Средна и медианна преживяемост при неоперирани пациенти

Пол	Средна				Медианна			
	Изчислена	Ст.грешка	95% Доверителен интервал		Изчислена	Ст.грешка	95% Доверителен интервал	
			Долна граница	Горна граница			Долна граница	Горна граница
Мъже	11,553	4,813	2,120	20,985	5,092	1,522	2,110	8,075
Жени	2,484	,922	,676	4,291	1,248	,571	,129	2,368
Общо	7,876	2,976	2,044	13,708	2,431	1,039	,395	4,467
Средна и медианна преживяемост при оперираните пациенти								
Пол	Средна				Медианна			
	Изчислена	Ст.грешка	95% Доверителен интервал		Изчислена	Ст.грешка	95% Доверителен интервал	
			Долна граница	Горна граница			Долна граница	Горна граница
Мъж	11,629	2,666	6,404	16,853	3,778	,922	1,972	5,585
Жени	9,789	3,203	3,511	16,067	6,374	,927	4,556	8,192
Общо	11,216	2,117	7,067	15,364	4,764	1,088	2,632	6,896

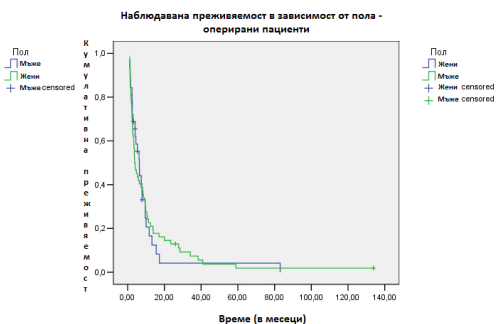
При оперираните пациенти, разликата в медианната преживяемост на мъжете и жените е почти два пъти по-голяма, в полза на последните (съответно 3,778 и 6,374), без това обаче да е статистически значимо ($p=0,898$).

Графичната зависимост на преживяемостта от пола е представена на Фиг. 44 и Фиг. 45.

Фиг. 44



Фиг. 45



По отношение на възрастта не се наблюдава сигнификантна разлика в преживяемостта, както при оперираните, така и при неоперираните пациенти (съответно $p=0,653$ и $0,307$).

При съпоставяне на преживяемостта и диагнозите сред двете групи пациенти, се установява разлика в преживяемостта при неоперираните, която има статистически значима стойност. Най-голяма медианна преживяемост сред оперираните се наблюдава при пациентите с дигноза Tu Klatskin III A (9,426 месеца), а най-ниска – при пациентите с диагноза Tu Klatskin II (3,647 месеца), без да има статистически значима разлика между тях ($p=0,400$).

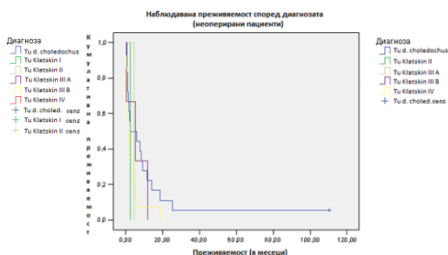
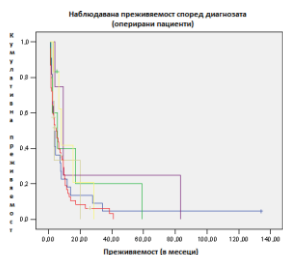
За групата на неоперираните пациенти най-дълга преживяемост е отчетена при пациентите с Tu d. Choledochus и тя е 12,406 месеца, а най-кратка е средната преживяемост при Tu Klatskin II (2,431 месеца). Въпреки това сигнификантна разлика се установява между първата и петата група.

Приложеният тест на Log Rank установява статистически значима разлика в преживяемостта на неоперираните пациентите с диагнози Tu d. Choledochus и Tu Klatskin IV ($p=0,049$).

Кумулативната преживяемост на изследваните лица според диагнозата е представена на Фиг. 46 и Фиг. 47.

Фиг. 46

Фиг. 47



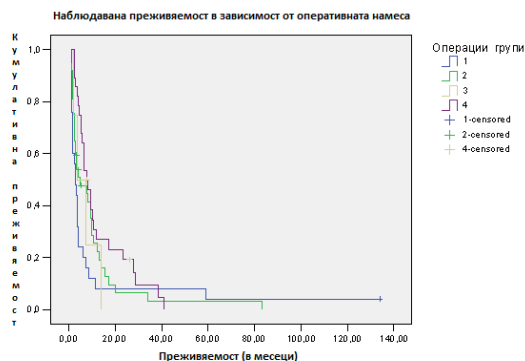
Направи се анализ на продължителността на живот при оперираните пациенти. За подпомагане на статистическата обработка на данните операциите са разделени в 4 групи. Към първата група (1) са причислени палиативните операции, свързани с външно дрениране на жлъчните пътища. Във втората група (2) са включени операциите свързани с външен и външно-вътрешен трансхепатален дренаж (Drainage transhepatalis a m. Saypol, Drainage transhepatalis a m. Prathery-Smith), както и операциите с вътрешно транстуморно дрениране на жлъчните пътища със „загубен“ дрен. Третата група (3) включва палиативните операции с билиодигестивни анастомози (холедоходуоденостомия, хепатико-йеюностомия, бихепатико-йеюностомия). В последната четвърта група (4) са включени радикалните оперативни намеси (дуоденохемипанкреатектомия по Whipple, резекция на жлъчните пътища, резекции на жлъчните пътища и черния дроб).

Установената медианна преживяемост е най-висока за четвъртата група операции (радикални) и е 7,786 месеца с 95% доверителен интервал 5,134 – 10,439 месеца. Най-ниската медианна преживяемост в извадката е в първата група операции (свързани с палиативно външно дрениране на жлъчните пътища) – 2,694 месеца с 95% доверителен интервал 1,568 – 3,820 месеца. Последната е почти 3

пъти по-ниска от преживяемостта при радикалните операции. Установената зависимост е сигнификантна ($p=0,017$).

Медианната преживяемост при пациентите с трансхепатален дренаж – втората група, е 4,764 месеца с 95% доверителен интервал 0,000 – 10,157 месеца. Тази преживяемост е с 1,77 пъти по-висока от групата с палиативно външно дрениране и с 1,63 пъти по-ниска от преживяемостта при радикално оперираните. Последните обаче не показват статистически значима разлика.

Графичното представяне на кумулативната преживяемост е представено на Фиг. 48.



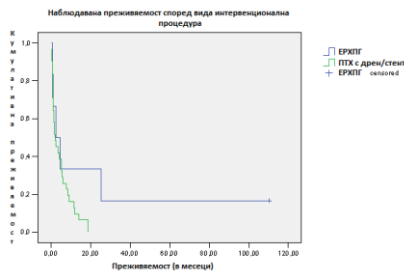
Фиг. 48

При неоперираните пациенти изчислената преживяемост според вида интервенционална процедура е представена на Табл. 23.

Табл. 23 Средна и медианна преживяемост според вида процедура при неоперираните пациенти

Вид процедура	Средна				Медианна			
	Изчислена	Ст.грешка	95% Доверителен интервал		Изчислена	Ст.грешка	95% Доверителен интервал	
			Долна граница	Горна граница			Долна граница	Горна граница
ЕРХПГ	24,005	16,157	,000	55,672	2,431	2,173	,000	6,690
ПТХ с дрен/стент	4,754	,963	2,868	6,641	2,103	1,188	,000	4,432
Общо	7,876	2,976	2,044	13,708	2,431	1,039	,395	4,467

От резултатите става ясно, че медианната преживяемост в двете групи е близка, без статистически значима разлика помежду им ($p=0,118$). Кривата е представена на Фиг. 49.

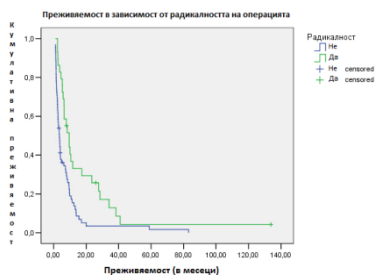


Фиг. 49

Като **прогностичен фактор се явява радикалността на извършената операция**. Изчислената медианна преживяемост при оперираните пациенти показва значителна разлика, която е почти 3 пъти по-голяма, в полза на радикално оперираните.

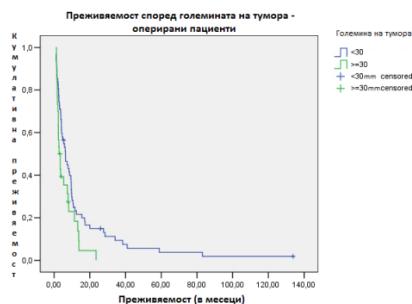
За радикално оперираните пациенти медианната преживяемост е 9,561 месеца с 95% доверителен интервал 6,620 – 12,501 месеца. Преживяемостта при палиативно оперираните е 3,483 месеца с 95% доверителен интервал 2,576 – 4,389 месеца. Установената зависимост е статистически значима ($p=0,001$). Това ни дава основание да смятаме, че извършването на радикална оперативна намеса се счита за важен прогностичен фактор по отношение на преживяемостта.

Представянето на кумулативната преживяемост според радикалността на операцията е дадено на Фиг. 50.



Фиг. 50

Големината на туморната формация играе важна роля за вземане на решение за оперативно лечение, преценка за извършване на радикална или палиативна намеса, както и наличие на метастази, инфилтрация на жизнено важни структури. Изчислена е медианната преживяемост при двете групи от изследваните лица. В групата на оперираните се установи, че медианната преживяемост се увеличава с повече от два пъти при пациентите с големина на тумора по-малък от 3 см, отколкото при пациентите с тумори над 3 см. Установената връзка е статистически значима ($p=0,032$). Ето защо **големината на тумора може да се използва като прогностичен фактор за преживяемостта**. Данните за кумулативната преживяемост са представени на Фиг. 51.



Фиг. 51

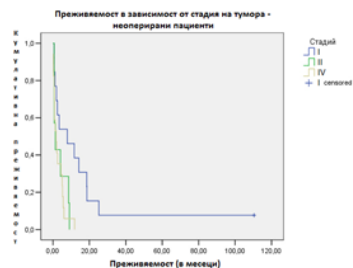
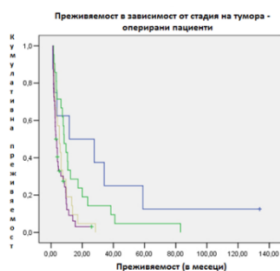
При неоперираните пациенти медианната преживяемост при тумори под и над 3 см е близка, съответно 2,497 месеца и 2,103 месеца, без сигнификантна разлика помежду им ($p=0,573$).

Очакван **прогностичен фактор за преживяемостта е стадия на заболяването**. Установяват се статистически значими разлики, както при оперираните, така и при неоперираните пациенти.

Най-голяма преживяемост в групата на оперираните имат пациентите в I стадий – 11,729 месеца, а най-малка е логично преживяемостта при тези в IV стадий – 3,088 месеца. Не се установява сигнификантна разлика между I и II, както и между III и IV стадий. В останалите случаи има статистически значима разлика в преживяемостта.

В групата на пациентите, подложени на интервенционален дренаж на жлъчните пътища, стадия на тумора също оказва влияние върху преживяемостта. Установява се статистически значима разлика между I и IV стадий. Стойностите на медианната преживяемост са съответно 7,852 месеца и 1,741 месеца, като разликата между тях е сигнификантна ($p=0,009$).

Графично представяне на кумулативната преживяемост при оперираните и неоперираните пациенти е представена на Фиг. 52 и Фиг. 53.



Иктеричният синдром също се явява важен прогностичен фактор по отношение на преживяемостта. От направеният анализ се вижда, че изчислената медианна преживяемост общо за всички пациенти без иктер е 5,848 месеца, а при пациентите с иктер е съответно 2,366 месеца. Log Rank анализът показва, че тази разлика е сигнификантна ($p=0,035$).

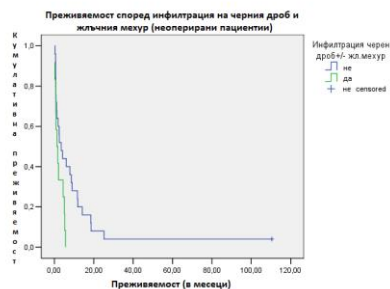
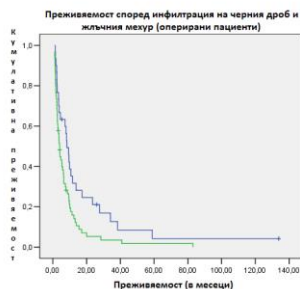
Изследвана бе прогностичната стойност на инфилтрация на тумора върху преживяемостта. Установи се, че **инфилтрацията на туморния процес към черния дроб и жлъчния мехур е важен фактор, оказващ влияние върху преживяемостта.** Установени се статистическа разлика в групата на неоперираните случаи при двустранно засягане на arteria hepatica, както и инфилтрация на панкреас, стомах и дуоденум при групата на оперираните пациенти. Данните са представени на Фиг. 54 и Фиг. 55.

Най-висока е преживяемостта при оперираните пациенти без наличие на инфилтрация на черния дроб и жлъчния мехур – 8,345

месеца с 95% доверителен интервал 6,063 – 10,627 месеца. Най-ниска е преживяемостта при неоперираните пациенти с наличие на инфилтрация на посочените структури – 1,314 месеца с 95% доверителен интервал 0,000 – 2,820 месеца. Съответните разлики в групата на оперираните и неоперираните са статистически значими и съответните им **p** стойности са **0,013** и **0,023**.

Фиг. 54

Фиг. 55



При двустранно засягане на *arteria hepatica* в групата на неоперираните се установява статистически значима разлика в преживяемостта и тя е съответно 8,089 месеца и 0,230 месеца. Направеният анализ по метода на Log Rank показва статистически значимост на резултатите ($p=0,000$).

Такава разлика не се установява при оперираните, където $p=0,960$.

Подобна разнопосочна зависимост се установява и при изследване преживяемостта при пациентите с инфилтрация на панкреаса, дуоденума и стомаха. При липса на инфилтрация медианната преживяемост е 6,374 месеца, а при наличие на инфилтрация преживяемостта е съответно 2,004 месеца ($p=0,000$), докато при пациентите подложени на интервенционални процедури – не се установява статистически значима разлика ($p=0,148$).

Лимфният статус е статистически значим предиктор за преживяемостта. Най-висока е медианната преживяемост при негативен лимфен статус и в групата на оперираните – 7,786 месеца с 95% доверителен интервал 2,903 – 12,670 месеца. Установената p

стойност при оперираните пациенти е 0,004, което е статистически значимо. В групата на неоперираните няма статистически значима разлика в медианната преживяемост ($p=0,408$).

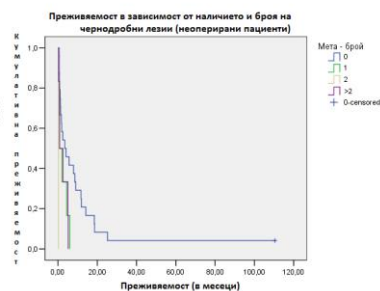
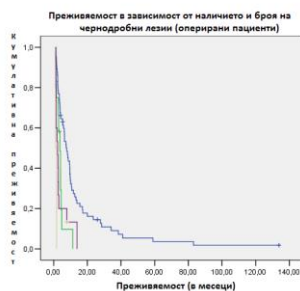
Друг важен предиктор на преживяемостта е наличието на чернодробни метастази и техния брой. Подробният статистически анализ показва сигнификантни разлики в преживяемостта в двете групи.

При оперираните пациенти наличието на лезии в черния дроб е силен предиктор върху преживяемостта. Средната преживяемост от 14,223 месеца при пациентите без метастази в черния дроб постепенно намалява и това е сигнификантно по отношение на останалите пациенти с 1, 2 или повече лезии (съответните стойности на p са **0,003, 0,000 и 0,000**).

Кумулативната преживяемост е представена на Фиг. 56 и Фиг. 57.

Фиг. 56

Фиг. 57



Изследване на ролята на туморните маркери и връзката им с преживяемостта има важно място. Въпреки, че предоперативното изследване на серумното им ниво не е строго специфично, ролята им като важен предиктор и връзката им с преживяемостта е установена от нашето проучване.

Изчислената медианна преживяемост при оперираните пациенти е 9,758 месеца, като постепенно с увеличаване стойностите на СА 19-9 в серума на пациентите, преживяемостта намалява съответно на 6,407 месеца и 3,384 месеца, без това обаче да е сигнификантно (съответно $p=0,78$ и $0,128$). Сигнификантна разлика в

преживяемостта се установява при неоперираните. Такава е налична между втората изследвана група с нива на туморния маркер между 80 U/ml и 370 U/ml и третата група с нива на маркера над 370 U/ml. Медианната преживяемост намалява от 4,140 месеца на 0,854 месеца ($p=0,043$).

Другият туморен маркер, който е изследван по отношение на преживяемостта е серумния СЕА. Най-висока преживяемост се долавя при серумни стойности на оперираните пациенти под 5 ng/ml – 9,561 месеца, като постепенно следоперативната преживяемост намалява на 2,661 месеца (при стойности на СЕА между 5 и 50 ng/ml) и 2,366 месеца (при стойности на СЕА над 50 ng/ml). Установява се статистически значима разлика в преживяемостта при оперираните пациенти между първата и втората група ($p=0,008$). Съпоставими са стойностите на медианната преживяемост в останалите групи. При стойности на СЕА между 5-50 ng/ml медианната преживяемост съответно за оперирани и неоперирани е 2,661 месеца и 2,103 месеца, без сигнификантна разлика помежду им. Над 50ng/ml преживяемостта е почти еднаква, съответно 2,366 месеца и 2,431 месеца.

При нормални стойности на туморните маркери СА 19-9 и СЕА, изследвани в серума на оперираните пациенти, медианната преживяемост е близка и съпоставима, със съответни стойности от 9,8 месеца и 9,6 месеца. При неоперираните пациенти се наблюдава по-висока преживяемост при нормални стойности на тези маркери в групата на неоперираните, съответно 1,906 месеца и 4,402 месеца.

Изследва се и връзката между преживяемостта и стойностите на серумните нива на общия и директния билирубин, ГТПП и АФ. Не се установи сигнификантна разлика в преживяемостта общо за всички пациенти.

V. ОБСЪЖДАНЕ

Злокачествените тумори на екстрахепаталните жлъчни пътища са редки тумори, но с лоша прогноза. Те съставят около 2% от онкологичните заболявания при човека. Имат бавен растеж, но прогресивно развитие. Диагностицирането им става обикновено в напреднал стадий, тъй като липсват специфични ранни симптоми на заболяването. Единствено хирургичното лечение дава шанс за излекуване, но заболяването трябва да бъде открито в ранен стадий. Подобряване на резултатите от лечението и увеличаване на преживяемостта се постига чрез интердисциплинарния подход към заболяването. По литературни данни в световен мащаб съществува различие в честотата на това заболяване. Заболеваемостта в САЩ е около 2/100 000 годишно. Данните за Европа сочат, че за 2012 година заболеваемостта от КЕХЖП и жлъчния мехур е 2,7/100 000 за мъжете и 2,8/100 000 за жените. Най-висока е честотата на заболяването в североизточен Тайланд - 96/100 000, с преобладаване на мъжете, което е около 100 пъти по-често, отколкото в западните страни (Ferlay J et al, 2012; Khan SA et al, 2005; Olnes MJ et al, 2004). Фактичката заболеваемост за България е 1,9/100 000 за мъжете и 1,8/100 000 за жените (Български национален раков регистър, Заболяемост от рак в България, 2015). Това се доближава до честотата на заболяването в САЩ и отчасти в западните страни. Съществено се различава от честотата в азиатския регион. Смъртността за Европа е в границите 1.8/100 000 за мъжете и 2.0/100 000 за жените (Ferlay J et al, 2013). Данните за България според Националния раков регистър са смъртност от порядъка на 1,3/100 000 или съответно 1,4/100 00 за мъжете и 1,2/100 000 за жените (Български национален раков регистър, Заболяемост от рак в България, 2015).

За разлика от епидемиологичните данни на западните страни, където засягането е по-често за женския пол, в нашето изследване заболяването преобладава сред мъжете. Наблюдаваната честота от всички проучени 174 пациенти е 105 (60,3%) мъже и 69 (39,7%) жени. Съотношението мъже:жени е 1,52:1 със сигнификантна разлика между

двата пола ($p=0,008$). Средната възраст в извадката е 62,95 години (минималната възраст е 25, а максималната - 85 години). По литературни данни възрастовият пик на карциномите на екстрахепаталните жлъчни пътища е седмата декада от живота (Olnes MJ et al, 2004). От направеното от нас проучване най-засегнати са пациентите между 51 г. и 80 г. Пикът на кривата е във възрастовата група 61-70 г. общо за двата пола, което съвпада с данните от световната литература. Интерес представлява разпределението по възраст и пол. При мъжете се установява пик на заболяването във възрастовата група 51-60 години, докато при жените, пикът е във възрастовата група 61-70 години.

По отношение на анамнестичните, клиничните и клинично-лабораторните данни не е установено разминаване на нашите резултати с данните от литературата. **Водещ е синдромокомплексът на механичния иктер**, проявяващ се с потъмняване на кожата и видимите лигавици, изсветляване на изпражненията и потъмняване на урината, наблюдаващ се при 94,80% от изследваните лица. Пруритус се наблюдава при 73% от проследените пациенти. Значително присъствие има астенодинамичният синдром, който се проявява под формата на диспептични оплаквания при около 75,90% от пациентите, консумативен синдром (69%). Болковият синдром се проявява при 75,30% от лицата и в повечето случаи е свързан с обструктивната жълтеница и повишаване на налягането в билиарното дърво, а в останалият процент от случаите с неврална инфилтрация. Билиарната обструкция често води до чревна дисбактериоза, холангит и фебрилитет (29,30% от пациентите). Нарушение в чревната функция с прояви на запек и диария се установява при 24,10%.

Клинично-лабораторните показатели доказват наличие на механичен иктер – данни за повишени стойностите на общия и директния билирубин съответно при 95,8% и 97,13% от изследваните. Едва при 3,54% от пациентите са регистрирани нормални стойности на билирубина. Установява се нарушение на чернодробната функция: високи траснаминази АСАТ и АЛАТ при 148 души (85,06%), завишени холестатични ензими: ГГТП при 168 души (96,55%) и АФ при 153-ма

(87,93%), нарушение в коагулацията - при 101 пациенти (58,05%). Анемия е установена при 77 души (44,25%).

Изследването на серумните туморни маркери показва завишени стойности на СА 19-9 при 87,5% от изследваните лица и наднормени нива на маркера СЕА при 38,33%. Резултатите съвпадат с данните от световната литература.

От пилотното проучване на **туморните маркери ССА-СА и IGF-1**, изследвани от серум и жлъчен сок при пациенти с механичен иктер и след направения анализ на резултатите се вижда, че има статистически значима разлика между отделните групи пациенти, която е в силна зависимост. Стойностите и на двата туморни маркера са **сигнификантно завишени при пациентите с КПЕХЖП, както в серума, така и в жлъчния сок**. Съпоставянето на пациентите с КПЕХЖП с обединената група на останалите заболявания (карцином на панкреаса и бенигнен иктер), също показва статистически значима разлика. Нивото на маркерите при пациентите с механичен иктер от злокачествен процес на екстрахепаталните жлъчни пътища е няколко пъти по-високо, ето защо считаме, че **тези маркери могат да се използват за отдиференциране на КПЕХЖП от останалите заболявания, водещи до механичен иктер**. ССА-СА и IGF-1 в серума и жлъчния сок биха могли да се използват за **диагностична и за прогностична цел**. Малкият брой включени пациенти не позволява да се изведат категорични изводи. Необходими са допълнителни проучвания за оценка на чувствителността и специфичността на изследването на ССА-СА и IGF-1 в серума и жлъчния сок при пациенти с КПЕХЖП. **Бъдещите проучвания могат да дадат допълнителна информация при проследяването на тези пациенти и използването на новите туморни маркери с прогностична цел.**

По отношение на придружаващите заболявания, се установява висок дял на сърдечно-съдовите нарушения при 156 пациенти (АХ, ИБС, сърдечна недостатъчност). Регистрирани са и някои от съобщените в литературата **предразполагащи рискови фактори, спомагащи за развитие на злокачествените тумори на ПЕХЖП**. Такива са **холелитиазата** (регистрирана при 57 пациенти, 32,76%),

затлъстяването (установено при 24 пациенти, 13,79%), 3Д тип 2 (при 34 пациенти, 19,54%), чернодробната цироза (установена при 24 пациенти, 13,79%). **Предходна холецистектомия и/или операция върху жлъчните пътища** е извършена при 54 души (31,03%). Смятаме, че синергистичното им действие спомага за развитието на тези тумори. На база и на собствени наблюдения считаме, че анатомичните аномалии, свързани с по-къса а. hepatica и развитието на атеросклероза на съдовете, са свързани с постоянно притискане и дразнене на жлъчните пътища в областта на конфлуенса и са вероятен предразполагащ фактор, който спомага за развитието на КПЕХЖП.

От образно-диагностичните методи първоначалната и най-важна информация е да се установи има ли хепатомегалия, разширени интра- и/или екстрахепатални жлъчни пътища, на какво ниво е обструкцията, да се визуализира туморна формация и да се определи отношението и с жизнено важните структури, да се установи наличието на метастази. Пръв метод на избор се явява УЗД. Методът е бърз, безвреден, но и субективен. Зависи изцяло от опитността на ехографиста. Дуплекс-доплер сонографията е особено полезна при оценка на порталната съдова инвазия. Тя може да прогнозира засягане на vena portae в 93% от случаите, със специфичност от 99% и положителна прогностична стойност от 97% (Bach AM et al, 1996). Като начален скринингов метод УЗД е особено полезен и намира широко приложение. В изследваната от нас група пациенти, абдоминалната ехография е използвана като първи метод на образно изследване при 67,2% от оперираните пациенти и при 79,5% при неоперираните, или общо при 121 души.

На второ място като диагностичен метод е утвърдена КАТ. По литературни данни напоследък този метод е изместен от МРХПГ, но с развитието на модерните технологии, висококачествената КАТ може да осигури ценна информация чрез обработка на образите в 3 фази: артериална, панкреатична и портална венозна фаза. Получаването на детайлна информация за нивото на билиарна обструкция, големината на тумора, наличието на вторични лезии и обхващане на околните структури, дава ясна представа и преценка за правилно стадиране и

избор на последваща оперативна намеса. В нашата серия КАТ е използвана при 43,70% от пациентите.

МРТ/МРХПГ вече е наложен като „златен стандарт“ при изследването на хепато-билиарната система и панкреаса. Този метод има висока диагностична познаваемост, с нисък риск поради неинвазивния си характер. Чрез него може изцяло да се замени ендоскопската и перкутанна холангиография. Дава информация по отношение на нивото на обструкция, големината на тумора, съдовата инвазия, нодалния статус, метастази, лобарната чернодробна атрофия.⁹⁵ В нашата серия методът е използван при 26 пациенти, с много висок процент на специфичност и сензитивност.

От инструменталните методи, ПТХ е наложен като рутинен метод в КОЧПХ, особено при авансиралите иноперабилни случаи, за справяне с механичния иктер. Методът е лесно изпълним, необходимо е обучен и опитен персонал, който да го изпълнява обикновено под рентгенов контрол. Чрез тази процедура се осигурява билиарен дренаж, но има и важна диагностична стойност. Директната холангиография показва местоположението на тумора и неговото разпространение и обхващане на жлъчните пътища, които са важни за предоперативното стадиране и хирургично поведение. В изследваната популация ПТХ е извършена при 31 души от групата на неоперирани (79,49%), всичките с авансирани тумори на ПЕХЖП. Като инвазивна процедура тя крие и рискове от усложнения, но като цяло методът е препоръчителен при увредени пациенти, рискови за оперативно лечение, при които е необходимо да се осигури бърз и най-малко травматичен билиарен дренаж. Той може да се използва и като първи метод на избор при иктерични пациенти, след което те да се подготвят за планово оперативно лечение.

Ендоскопските методи като ФГДС и ЕРХПГ, намират приложение основно при туморите на дисталните ЕХЖП и периампуларния регион, но също са важни за отдиференцирането им от лезиите в проксималния отдел на ЕХЖП. ЕРХПГ намира приложение и за хистологична верификация на туморите чрез четкова биопсия. Някои школи предпочитат метода за осигуряване на

билиарен дренаж, поради миниинвазивния му характер, но има риск от наслагване на инфекция и холангит. Това води до усложнения при последваща оперативна намеса (Pisters PW et al, 2001; Sohn TA et al, 2000). Той е метод на избор при увредени пациенти и противопоказания за оперативна намеса, като метод на палиация. В нашето изследване методът е приложен при 16,10% от пациентите и за нас той не е пръв метод на избор.

При недостатъчна информация от рутинните и най-често използвани образно-диагностични и инструментални методи, приложение намират ПЕТ-КТ, ендоскопската ултрасонография, диагностичната лапароскопия, предоперативна ангиография на truncus coeliacus. Чрез тях може да се събере по-подробна информация и да се вземе правилно решение за стадиране и преценка за оперативно лечение.

Пациентите, включени в проучването са стадирани според общоприетата класификационна система на TNM. Тъй като не съществува единно схващане за разделението на ЕХЖП, едни автори продължават да ги разделят на 3 части (проксимални, средни и дистални), а други се водят от последната ревизия на TNM, според която се разделят на две групи: проксимални и дистални (класификация на Longmire, 1973; AJCC Cancer Staging Manual, 2009;). Включили сме пациентите с крайхилусна локализация, както и тези с локализация в областта на вливането на ductus cysticus в ductus hepaticus communis и ductus choledochus. Последните понякога са трудно разграничими, поради перинеуралната инвазия, перитуморното възпаление и наличието на авансирало заболяване и не винаги категорично може да се заяви, че става въпрос за тумор на Klatzkin или тумор на холедоха. Ето защо ние сме ги включили в изследването. Независимо дали са перихиларни тумори или тумори на началната част на холедоха/хепатико-холедоха, поведението е подобно и следват едни и същи принципи. След направена статистическа обработка на данните се вижда, че почти половината от изследваните лица са в IV стадий – 81 пациенти (46,55%). В I стадий са едва 25 пациенти (14,37 %).

На този етап не е създадена унифицирана и утвърдена система за клинично стадиране при туморите на ПЕХЖП. На базата на утвърдената система за класификация на туморите – TNM, модифицираната класификация на Bismuth-Corlette, която отразява разположението на тумора в жлъчното дърво, но не отразява наличието на метастази и засягането на съседни структури (Bismuth H et al, 1992) и предложената от Jarnagin и сътрудници (Jarnagin WR et al, 2001) класификационна система, можем да предложим и изградим **модел на система за класификация и клинично стадиране на туморите**, представен на следващата Табл. 46. В този модел решаваща роля имат разположението на тумора, наличието на вторични лезии, инфилтрация на съдови структури като vena portae, arteria hepatica и техните клонове, увеличени лимфни възли, обем на остатъчния чернодробен паренхим, при решение за извършване на чернодробна резекция. Ние възприемаме описания модел на клинична класификация от Jarnagin и сътрудници, като смятаме, че решаваща роля и преценка за радикално оперативно лечение имат също възрастта, коморбидитета, данните от образно-диагностичните методи за наличие на лимфни, чернодробни и далечни метастази.

Тип	Описание
I	Тумори на проксималните ЕХЖП, ограничени в стената на жлъчните канали, без данни за инфилтрация на черния дроб, v. portae, a. hepatica.
II A	Тумори на проксималните ЕХЖП, излизайки извън стената на жлъчните канали, с разпространение в околната съединителна тъкан, периневрално и периваскуларно, в рамките на хепатодуоденалния лигамент, без данни за инфилтрация на черния дроб и интрахепаталните съдове. Възможна е резекция на структурите в хепатодуоденалния лигамент с последваща реконструкция.
II B	Тумори на проксималните ЕХЖП, с инфилтрация в близкоразположения чернодробен паренхим, жлъчния мехур, v.portae и a.hepatica.
III	Крайно авансирани тумори на проксималните ЕХЖП, образуващи пълен блок в хилуса на черния дроб.

Табл. 46

Описаната таблица отразява анатомичното разделяне на туморите на проксималните ЕХЖП и връзката им при наличие на инфилтрация на черния дроб, жлъчния мехур, v.portae и a.hepatica. За стадирането е необходимо да се отрази и връзката от наличието или липсата на данни за регионални и далечни лимфни метастази, наличието на далечни хематогенни метастази, както и едностранното или двустранно засягането на венозния и артериалния поток в хилуса на черния дроб и интрахепатално. По този начин изградения от нас **модел на система за класификация и клинично стадиране, отразява възможността за извършване на радикална или палиативна резекция.** Резултатите са представени на Табл. 47.

Табл. 47

I	N-; M- N1+; M- N2+; M- M+	R	„-“ – липса на ...
		R	„+“ – наличие на ...
		pR	N – лимфни метастази;
		nR	N1 – регионални лимфни метастази;
II A	N-; M- N1+; M- N2+; M- M+	R	N2 – далечни лимфни метастази;
		R	M – далечни метастази;
		pR	v1 – едностранна инфилтрация на a.hepatica
		nR	и/или v.portae /или техни клонове/;
II B	v1; N-; M- v1; N1+; M- v1; N2+; M- M+ v2	R	v2 – двустранна инфилтрация на a.hepatica
		R	и/или v.portae /или техни клонове;
		pR	R – резектабилен тумор;
		nR	nR – нерезектабилен тумор;
III	-	nR	pR – палиативна резекция.
		nR	

По отношение на неоперативните и интервенционални методи за разрешаване на иктера съществуват противоречиви схващания.

Robson и сътрудници отчитат ролята на перкутантия билиарен дренаж като палиативна намеса при пациентите с механичен иктер. Процедурата води до справяне с иктера и пруритуса (Robson PC et al, 2010). Този метод е възприет като метод на избор в нашето изследване и в КОЧПХ, като при 80% от неоперираните пациенти е метод на избор. Той е лесно изпълним, не се налага използване на обща анестезия и намира приложение при увредени пациенти за бързо разрешаване на билиарната обструкция.

В центрове с голям опит в ендоскопското стентирание се прилага ЕРХПГ като метод на избор. В последно време обаче има спорове дали дренирането да се осъществи ендоскопски или перкутанно. В миналото са се поставяли полиетиленови протези, напоследък те не се предпочитат, а по-често се използват саморазгъващи се метални стентове. Приложението и на двата вида е свързано с добавяне на инфекция и развитие на холангит. Ние не използваме метода рутинно, а само при пациенти, с очаквана малка продължителност на живота и авансиране на заболяването. Методът е приложен при 16,10% от изследваните лица.

Предпочитаме ПТХ с дренаж, пред ЕРХПГ, поради факта, че можем да осигурим по-добър локален контрол над дренажа. При нужда той може да се коригира под рентгенов контрол, а при насложена инфекция – да се вземе жлъчен секрет за микробиологично изследване и да се извърши лаваж на жлъчните пътища с локално приложение на антибиотик.

Според Kennedy и колеги, при иктерични пациенти и липса на противопоказания за радикална намеса, най-добрият избор е чернодробна резекция без предварителен билиарен дренаж (Kennedy TJ et al, 2009). При решение за извършване на дренажна процедура предоперативно е необходимо да се оцени обема на остатъчния чернодробен паренхим, с цел да се избегне остра чернодробна недостатъчност следоперативно. Все още дискутабилен е въпросът за най-добър метод за предоперативен дренаж. Според Clements и

сътрудници, вътрешният билиарен дренаж има повече предимства пред външния. Те предпочитат дрениране чрез ЕРХПГ с или без стентирание (Clements W et al, 1993).

Sohn и сътрудници препоръчват избягване на предоперативното дрениране на жлъчните пътища (Sohn TA et al, 2000). В КОЧПХ е възприето да се избягва предоперативното дрениране, когато е възможно. Възприет е по-агресивен подход, независимо дали оперативното лечение ще е палиативно или радикално. Това цели избягване на следоперативните усложнения, свързани с насложената инфекция. Предоперативен билиарен дренаж е извършен при 39 пациенти (28,89%). При 19 (48,72%) от тях е извършена ЕРХПГ/с или без стентирание и при 20 (51,28%) – ПТХ.

По отношение на оперативното лечение важно място заемат **методите на предоперативна диагностика и стадиране на заболяването**. При авансирало заболяване, наличие на вторични лезии в черния дроб или инфилтрация на arteria hepatica двустранно, vena portae, truncus coeliacus, карциноза по перитонеума, както и при силно увредени пациенти е показана палиативна намеса. На базата на литературния обзор и собствени наблюдения определихме критерии за нерезектабилност при КПЕХЖП. Радикална оперативна намеса избягваме при наличие на:

1. тумор, инфилтриращ двустранно хилуса на черния дроб дълбоко интрахепатално;
2. вторични лезии в черния дроб;
3. инфилтрация на vena portae и нейни клонове двустранно;
4. инфилтрация на arteria hepatica, както и нейните клонове двустранно;
5. хистологично верифицирани метастази в далечни лимфни възли;
6. тежко общо състояние с отклонение от лабораторните показатели;
7. напреднала възраст – над 70 години;
8. цироза на черния дроб;
9. данни за далечни метастази – бял дроб, перитонеум и др.

Радикално оперирани са 27,41% от нашата извадка. Подходящи за радикална операция са случаите основно в начален стадий на заболяването, без наличие на вторична дисеминация и тежък коморбидитет. Преценени като подходящи за радикална операция са пациенти в I, II и рядко в III стадий. При тях липсват данни за метастази в отдалечени лимфни възли. Като критерии за радикална операция сме възприели общоприетите и в литературата отстраняване на тумора в чисти резекционни линии и дисекция на регионалните лимфни възли. Отстраняването на жлъчния мехур е в обема на операцията, освен в случаите, когато той не е отстранен при предходна операция. Постигането на онкологична резекция понякога изисква и частична хепатектомия. Особено място заема lobus caudatus, който смятаме, че трябва да бъде включен в обема на резекцията, особено при хилусната локализация на туморите, за да се намали риска от рецидиви. При подистална локализация на тумор (Тумори на Klatskin I тип или при засягане на хепатико-холедоха) възприемаме като стратегия за хирургично лечение отстраняването на тумора в чисти резекционни линии, лимфна дисекция, холецистектомия, при необходимост преценка за резекция на структурите в хепатодуоденалния лигамент и тяхната реконструкция, при липса на далечни метастази. Възстановяването на билиарния пасаж извършваме обикновено чрез hepatico-jejunostomia (при 21% от радикално оперираните) или bihepatico-jejunostomia (при 45% от радикалните операции) на дълъг Ру сегмент от тънкото черво. В КОЧПХ е възприета стратегия за протезиране на тези анастомози с полиетиленов дренаж, който се фиксира чрез резорбируем шев за анастомозата. При 5% е извършена резекция на тумора и жлъчните пътища, лимфна дисекция, холецистектомия и първична хепатико-холедохо анастомоза, протектирана с външен дренаж. При 13% е извършена подобна резекция на билиарното дърво и тумора, като при възстановяването на билиарния тракт, билиарната анастомоза е протектирана чрез трансхепатален дренаж по Saypol. Подобни операции са описани от Jarnagin и съавтори, и са възможни при определени показания – липса на инвазия на съдовете и при наличие на дълги екстрахепатални

жлъчни пътища.¹⁰⁵ При локализация на тумора в областта на хепатико-холедоха, поведението ни е било както при периампуларните тумори – при 5% от радикалните операции е извършена ДХПЕ а m. Whipple. Подобна е стратегията и според Гайдарски и съавтори, Fong, Blumgart и съавтори^{9, 70, 235}, като особено място авторите обръщат на регионалната лимфна дисекция.

Според Владов и съавтори, Nagino и съавтори, Sano и съавтори, Khan и колеги, при перихиларните тумори за постигане на радикалност е необходимо освен извършване на резекция на тумора и жлъчните пътища, и различна по обем чернодробна резекция. Особено място определят на lobus caudatus, тъй като това е най-честото място за поява на рецидив (Владов и съавтори, 2014; Khan SA et al, 2005; Nagino M et al, 2006; Sano T et al, Blumgart). В КОЧПХ е възприето това поведение. Тъй като туморите на Klatskin обикновено се диагностицират в напреднал стадий и най-честият вариант е тип IV, то е много малък броя на подходящите за радикална операция. В изследваната група едва при 3% е извършена лява хемихепатектомия с резекция на жлъчните пътища. При 8% от радикално оперираните е извършена резекция на тумора и жлъчните пътища в чисти резекционни линии и различна по обем чернодробна резекция, обикновено включваща lobus caudatus и хилуса на черния дроб.

Трудното и късно диагностициране на КПЕХЖП води до високия процент на авансиралите случаи и съответно намаляване броя на радикалните операции и закономерно увеличаване процентът на палиативните. В изследваната от нас група пациенти на палиативни намеси са подложени 72,59% от оперираните. Обикновено те се представят с картината на авансирал карциномен процес, тежък механичен иктер и увредено общо състояние. Както в българската, така и в световната литература е възприето палиативно поведение по отношение на механичния иктер, дуоденалната обструкция и болката. Процентът на пациентите с дуоденална обструкция е не повече от 2% и тя е основно функционална, а не обструктивна. Дължи се предимно на инфилтрация на plexus coeliacus или вторична инфилтрация на

структури на тънкото черво. Повлияването и е успешно и задоволително с помощта на прокинезици.

В литературата са описани множество варианти за оперативен билиарен дренаж. Основното е разделянето им на външен и вътрешен. В миналото се е извършвал предимно външен билиарен дренаж, но тъй като той е свързан със загуба на жлъчка, електролити и течности, малнутриция, постепенно вътрешният билиарен дренаж се налага като предпочитан. Такова е и нашето мнение, ето защо винаги, когато е възможно ние предпочитаме вътрешен или комбиниран външно-вътрешен дренаж, като метод за палиативно дрениране. От палиативно оперираните пациенти при 19% е извършен външен дренаж – Drainage a m. Kehr, Drainage externa segm. III hepatis, Drainage externa viarum biliarum.

При 49% е извършен трансхепатален външно-вътрешен дренаж по Sayrol и това е възприетият и най-често използван метод за палиативно дрениране в КОЧПХ. При 1% е извършен трансхепатален дренаж по типа Prathery-Smith.

На второ място по избор на палиативен метод за билиарно дрениране сме предпочели вътрешния транстуморен дренаж на жлъчните пътища – при 24%. Методът е лесно изпълним, не много инвазивен и води до физиологично дрениране на жлъчката в червата.

От описаните и общоприети методи в литературата за вътрешен дренаж, Gouma и съавтори, Sarfeh и съавтори, Watanapa и колеги, предпочитат извършването на хепатико-йеюностомия, като метод за палиация. При тези анастомози се наблюдават по-малко следоперативни холангити, рецидив на иктера и по-добра проходимост на анастомозата (Gouma D J et al, Blumgart, 1979; Sarfeh IJ et al, 1988; Watanapa P et al, 1992). В изследваната от нас група палиативни билио-дигестивни анастомози са извършени при 6% от пациентите. От колектив на КОЧПХ е разработен и възприет метод, при който се описва усъвършенствана техника на ХДА, протектирана с плаващ дрен тип „perdue“, при малигнени стенози на холедоха и париампуларния регион. При нея се извършва ХДА с фиксиране на полиетиленов дрен,

осигуряващ проходимост на анастомозата. Този метод е приложен и при нашите пациенти в проучването.

Cameron и колеги описват модифициран вариант на операцията на Longmire. Тя е свързана с палиативна чернодробна резекция и визуализиране на дилатирани интрахепатални жлъчни канали във II и III сегменти на черния дроб с последваща интрахепатална холангио-йеюно анастомоза (Cameron J L et al, 1978). Считаме, че този метод е свързан с по-голяма оперативна травма и продължителност, интраоперативни и следоперативни усложнения и не сме го прилагали при изследваните от нас пациенти.

По отношение на следоперативните усложнения не се наблюдава различие от данните на световната литература. По-подробно са представени в главата “Собствени резултати“. Резултатите ни по отношение на ранната следоперативна смъртност (16,29%) се доближават до резултатите съобщени в специализираната литература от автори като Sano и съавтори (10%). Тя е свързана основно с нехирургични усложнения (Sano T et al, 2006).

В световната литература има разнопосочни съобщения по отношение на преживяемостта. Според авторите тя зависи пряко от стадия на туморите, наличието на метастази, туморната диференциация и морфология, както и от вида на извършената операция (Ebata T et al, 2003; Jarnagin W et al, 2005;). Докладвани са случаи на едногодишна, тригодишна и петгодишна преживяемост съответно от 66,7%, 16,7% и 6% при операции, свързани с резекция на тумора и черния дроб (Димитрова В, 2000; Launois B et al, 1999). Петгодишната преживяемост варира в широки граници от 5% - 8% - 25% до 40% и тези резултати зависят пряко от вида на резекцията (Гайдарски Р и сътр., 1993; Hasegawa S et al, 2007; Jarnagin WR et al, 2001; Rosen CB et al, 1991; Sano et al, 2006). В нашето проучване установените стойности на едногодишна, тригодишна и петгодишна преживяемост са съответно 15%, 5% и 2%. Изчислената средна преживяемост в двете изследвани от нас групи на оперирани и неоперирани пациенти е съответно 11,216 месеца и 7,876 месеца. Смятаме, че тези стойности са съпоставими с докладваните от

останалите автори и техните стойности са мултифакторни и зависят пряко от описаните по-нататък фактори.

По отношение на диагнозата и връзката и с преживяемостта не може да се установи категорична закономерност, тъй като има разлика в двете групи на оперирани и неоперирани пациенти. Ние считаме и се присъединяваме към мнението на повечето автори, че **туморите на Klatskin и по-специално тип IV, са с по-лоша прогноза и по-ниска преживяемост, което се потвърждава и от нашето проучаване.** Установи се и статистически значима разлика в преживяемостта на пациентите с диагнози Tu d. Choledochus и Tu Klatskin IV ($p=0,049$).

По отношение на оперативното лечение, резултатите показаха значителен превес на преживяемостта при извършените радикални операции, в сравнение с останалите групи (7,786 месеца). Най-ниската медианна преживяемост в извадката е в групата операции, свързани с палиативно външно дрениране на жлъчните пътища – 2,694 месеца. Разликата е почти 3 пъти и е сигнификантна ($p=0,017$). Медианната преживяемост при пациентите с трансхепатален дренаж е 4,764 месеца.

От направения анализ можем да заключим, че **при наличие на авансирало заболяване и противопоказания за радикална операция, избор на палиативно дрениране е трансхепаталния дренаж, който показва по-дълга преживяемост, в сравнение с оперативното палиативно външно дрениране, съответно 4,764 месеца срещу 2,694 месеца.** Резултатите от анализа сочат, че не съществува статистически значима разлика в преживяемостта в групата на неоперирани при извършване на дрениране чрез ЕРХПГ ПТХ с дрен/стент. Изчислената медианна преживяемост при тях е съответно 2,431 месеца и 2,103 месеца. Не се установява и сигнификантна разлика между последните преживяемости и преживяемостта при палиативно оперативно външно дрениране. Ето защо **при иноперабилни пациенти ние препоръчваме като метод на избор интервенционалните процедури пред оперативното външно дрениране.**

Като прогностичен фактор идентифицирахме радикалността на извършената операция. Установи се

статистически значима разлика в преживяемостта при радикалните операции, в сравнение с палиативните – съответно 9,561 месеца срещу 3,483 месеца ($p=0,001$).

Важен **предиктивен фактор** по отношение на преживяемостта се оказва и **големината на тумора**. В групата на оперираните пациенти се установи, че медианната преживяемост се увеличава с повече от два пъти при големина на тумора по-малък от 3 см, отколкото при пациентите с тумори над 3 см. Установената разлика е сигнификантна ($p=0,032$).

Очакван **прогностичен фактор за преживяемостта е стадия на заболяването**. От данните в глава „Собствени резултати“ стана ясно, че най-голяма преживяемост имат пациентите в I стадий - 11,729 месеца, а най-малка е логично преживяемостта при тези в IV стадий – 3,088 месеца.

Различния тип инфилтрация на тумора към черния дроб, съдовите структури и околните органи, оказва влияние към дългосрочните резултати. На базата на нашето изследване достигнахме до заключението, че **статистически значимо влияние върху преживяемостта имат: инфилтрацията на черния дроб и жлъчния мехур, двустранното засягане на arteria hepatica, инфилтрацията на панкреас, дуоденум и стомах, наличието на метастази в черния дроб, положителния нодален лимфен статус**.

На база на задълбочен статистически анализ разработихме и предлагаме **математически модел, с помощта на който може да се изчисли и да се предскаже вероятността за извършване на радикална операция със статистическа достоверност**.

Вероятността за радикална операция – Р се намира от израза:

$P(\text{радикална операция}) = 1 / (1 + e^{-Z})$ където e е приблизително равно на 2,71828 и

$Z = -1,82 + (-0,136 * DBIL_20 + 1,644 * \text{Инфилтрация панкреас/стомах/дуоденум} - 1,067 * \text{Инфилтрация черен дроб/жлъчен мехур})$

Табл. 48

1.	DBIL_20	0	1	1	1	0	0	0	1
2.	Инфилтрация панкреас/стомах/дуоденум	0	0	1	0	1	0	1	1
3.	Инфилтрация черен дроб/жл.мехур	0	0	0	1	0	1	1	1
РЕЗУЛТАТИ		Z	0,882	0,747	-0,843	-0,32	-0,708	-0,185	-1,775
		P	0,707	0,679	0,301	0,421	0,330	0,454	0,129

DBIL_20 = 1, ако директния билирубин има стойност по-голяма с поне 20 единици от 95,11 $\mu\text{mol/l}$;

или **DBIL_20 = 0**, ако поставеното условие не е изпълнено

Инфилтрация панкреас/стомах/дуоденум = 1, ако има такава инфилтрация; или инфилтрация панкреас/стомах/дуоденум = 0, ако няма такава инфилтрация.

Инфилтрация черен дроб/жлъчен мехур = 1, ако има такава инфилтрация; или инфилтрация черен дроб/жлъчен мехур = 0, ако няма такава инфилтрация

Определянето на риска, в зависимост от вероятността на събитието:

$P < 0,5$ – малка вероятност за радикална операция, ако се направи носи голям риск;

$0,5 < P < 0,7$ – средна вероятност за радикална операция, ако се направи носи среден риск;

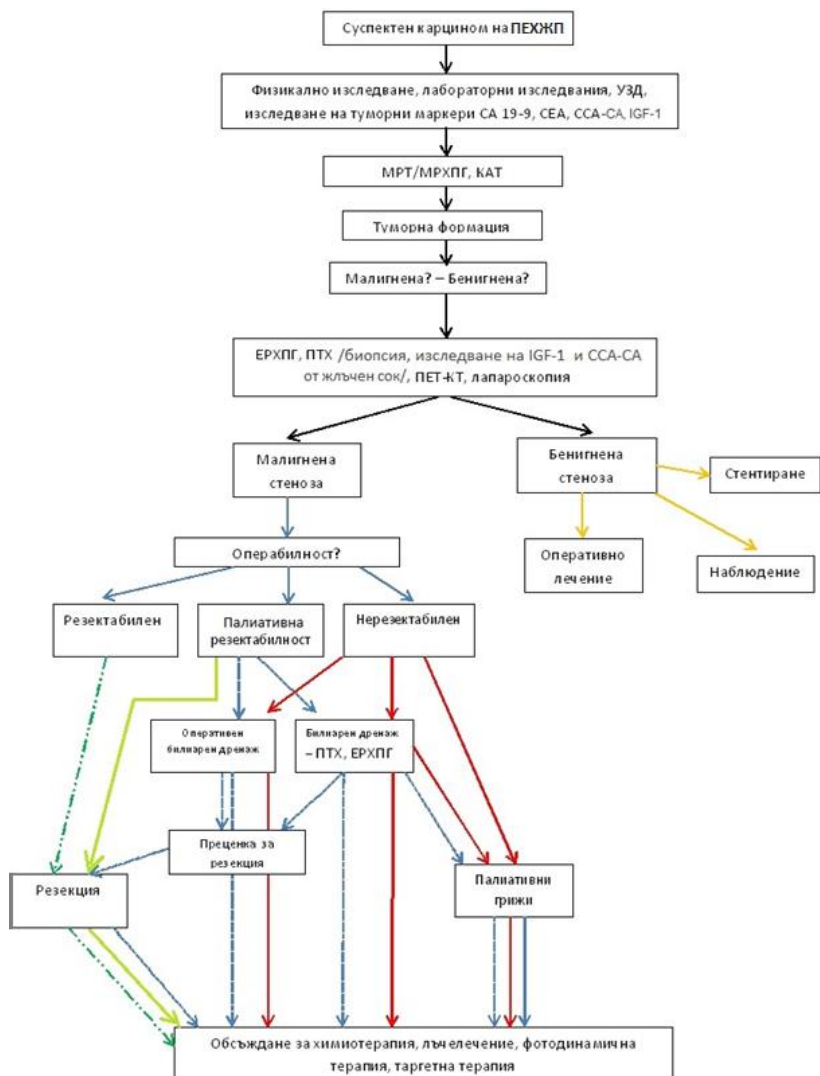
$P > 0,7$ – голяма вероятност за радикална операция, ако се направи носи малък риск.

В Табл. 48 са представени възможните стойности на P и Z. От така изчислените стойности на P се вижда, че например при $P=0,145$, вероятността за радикална операция е по-малка, тъй като при дадената конфигурация на факторите, едва при 14,5% от случаите тя може да се

извърши и съответно води до по-голям риск. Обратно при стойност на $P=0,707$, вероятността да се извърши радикална операция е 70,7% и следователно води до по-малък риск.

Резултатите от нашето проучване върху пациентите със злокачествени тумори на ПЕХЖП, са съпоставими с данните публикувани в световната литература. На база на това ние си позволяваме да предложим диагностично-лечебен алгоритъм, представен на Фиг. 58.

Фиг. 58



VI. ИЗВОДИ

1. Карциномите на проксималните екстрахепатални жлъчни пътища са редки тумори, с липсващи специфични ранни симптоми и с лоша прогноза.
2. Подобряване на диагностиката, резултатите от лечението и увеличаване на преживяемостта се постига чрез интердисциплинарен подход към заболяването.
3. Серумният туморен маркер СА 19-9 показва неколкостранно завишени стойности при КПЕХЖП при 87,5% от изследваните лица, докато СЕА се повишава при едва 38,33% от пациентите. Двама маркера могат да служат като статистически значими предиктори на преживяемостта.
4. ССА-СА и IGF-1, изследвани от кръвен серум и жлъчен сок, биха могли да се използват за диагностична и за прогностична цел, както и за отдиференциране на КПЕХЖП от останалите заболявания, водещи до механичен иктер.
5. МРТ/МРХПГ е най-информативен диагностичен и стадиращ образен метод в изследването на хепато-билиарната система.
6. Създаденият модел на система за класификация и стадиране отразява не само анатомичното, но и клинично стадиране на туморите – взаимовръзка на туморите със съдовите структури (*vena portae*, *arteria hepatica* и техните клонове), оценка на чернодробното засягане, лимфните метастази и далечни разсейки.
7. Болните с холелитиаза или след холецистектомия са с повишен риск от развитие на карцином на проксималните екстрахепатални жлъчни пътища.
8. Туморите на Klatskin тип IV, са с най-лоша прогноза и с най-ниска преживяемост.
9. Единствено радикалното хирургично лечение дава възможност за дългосрочна преживяемост.

10. За постигането на радикална резекция, при перихиларните тумори е необходимо извършване на различна по обем чернодробна резекция.
11. Перкутанният билиарен дренаж на жлъчните пътища е средство на избор при авансирани тумори и противопоказания за радикална операция.
12. Наличието на иктер оказва негативно влияние върху преживяемостта.
13. Големината на тумора, стадия на заболяването (по TNM), наличието на лимфни и чернодробни метастази, инфилтрацията на черния дроб и жлъчния мехур, двустранното засягане на arteria hepatica, инфилтрацията на панкреаса, дуоденума и стомаха, радикалността на извършената операция, са значими прогностични фактори за преживяемостта.

VII. ПРИНОСИ

1. Представена е най-голямата серия на пациенти с карциноми на проксималните екстрахепатални жлъчни пътища за България.
2. Анализира се опитът на КОЧПХ в диагностиката и лечението на КПЕХЖП, като се представят и статистически данни за преживяемостта.
3. Въвежда се използването на нови туморни маркери ССА-СА и IGF-1 от кръвния серум и жлъчния сок с диагностична и прогностична цел при пациенти с КПЕХЖП.
4. Изследването на ССА-СА и IGF-1 от серума и жлъчния сок при пациенти с механичен иктер, може да се използва за отдиференциране на КПЕХЖП от останалите заболявания, водещи до механичен иктер.
5. Предлага се рутинното прилагането на МРТ/МРХПГ при пациенти с механичен иктер, с цел по-точна диагностика и избягване на инвазивните диагностични процедури.
6. Създадена е модифицирана система за класификация и клинично стадиране на КПЕХЖП.
7. Разработен е математически модел за предсказване вероятността за извършване на радикална операция със статистическа достоверност.
8. Изграден и предложен за практическо приложение диагностично-лечебен алгоритъм за поведение при пациенти с КПЕХЖП.

VIII. ПУБЛИКАЦИИ И УЧАСТИЯ В НАУЧНИ ФОРУМИ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИЯТА

❖ Публикации по дисертацията:

1. **В. Стоянов**, С. Бонев, Р. Тодоров, В. Попов, А. Тасева, Т. Франгов, В. Димитрова, Хирургично лечение на злокачествените тумори на екстрахепаталните жлъчни пътища, Сборник доклади, том 1, XIV Национален Конгрес по Хирургия с международно участие, 237 - 242, 2014, ISBN 1314-297
2. Н. Penchev, **V. Stoyanov**, A. Yonkov, D. Bulanov, R. Todorov, E. Arabadjieva, S. Katibova, L. Simonova, E. Tosheva, I. Taneva, V. Dimitrova, Opportunities and alternatives in treatment of locally advanced Klatskin tumors, Abstract Book of International Congress of Medical Sciences, Tribuna Medica LXVII, Suppl. To issue 1/2015;
3. **V. Stoyanov**, D. Dardanov, A. Yonkov, D. Bulanov, S. Bonev, E. Arabadzhieva, R. Todorov, S. N. Katibova, L. Simonova, H. Penchev, E. Tosheva, I. Taneva, V. Dimitrova, Biliary drainage in patients with extrahepatic bile ducts cancer and obstructive jaundice, Ann Oncol (2015) 26 (suppl 4): iv44-iv45, ISSN 0923-7534 (Print), ISSN 1569-8041 (Online);
4. **В. Стоянов**, В. Димитрова, Тенденции и алтернативи в лечението на злокачествените тумори на екстрахепаталните жлъчни пътища, Хирургия, 2015;81(3):149-60, ISSN 0450-2167;
5. **В. Стоянов**, Д. Буланов, А. Йонков, С. Бонев, Д. Дарданов, Е. Арабаджиева, И. Танева, В. Димитрова, Проучване на диагностичната и прогностична стойност на биомаркерите при злокачествените тумори на екстрахепаталните жлъчни пътища (първоначални резултати), Медицински преглед, 2018, ISSN 1312-2193, (под печат);
6. **V. Stoyanov**, D. Dardanov, E. Arabadzhieva, A. Yonkov, S. Bonev, D. Bulanov, J. Hristova, L. Simonova, V. Dimitrova, D. Svinarov, Investigation of the diagnostic significance of Cholangiocarcinoma-associated carbohydrate antigen (CCA-CA) and Insulin-like growth factor 1 (IGF-1) in blood serum and bile in patients with extrahepatic bile duct cancer and obstructive jaundice, Comptes rendus de l'Academie bulgare des Sciences, ISSN 1310-1331 (Print), ISSN 2367-5535 (Online); (под печат);

❖ Участия в научни форуми по дисертацията:

1. XIV Национален Конгрес по Хирургия с международно участие, София, България, 2014;
2. ESMO World Congress on Gastrointestinal Cancer, Barcelona, Spain, 2015.