МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

КАТЕДРА ПО ХИРУРГИЯ

КЛИНИКА ПО ХИРУРГИЯ “ПРОФ. АЛЕКСАНДЪР СТАНИШЕВ”

УМБАЛ “АЛЕКСАНДРОВСКА”ЕАД

Д-Р МАНОЛ БОНЕВ СОКОЛОВ

ХИРУРГИЧЕН ПОДХОД ПРИ ЛОКАЛНО АВАНСИРАЛ КОЛОРЕКТАЛЕН РАК – КОМБИНИРАНИ, РАЗШИРЕНИ И СЪЧЕТАНИ ОПЕРАТИВНИ ИНТЕРВЕНЦИИ

АВТОРЕФЕРАТ

на дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен

„ДОКТОР”

Научна специалност: „Обща хирургия”

Научен ръководител:

Проф. д-р Георги Тодоров,д.м.

Рецензенти:

Проф. д-р Георги Тодоров,д.м.

Проф. д-р Александър Петров Червеняков, д.м.н.

София, 2015

Дисертационният труд съдържа 227 страници и е онагледен с 93 фигури и схеми, 92 таблици и 4 приложения. Библиографската справка включва 457 заглавия – 28 български и 429 – чуждестранни. От всички цитирани публикации 24 са на кирилица и 433 на латиница.

Дисертационният труд е обсъден, приет с единодушно гласуване и насочен за публична защита от Катедрения съвет на Катедрата по хирургия на Медицински факултет при Медицински университет – София.

Публичната защита ще се проведе на **26.03.2015г**. от **11.30ч.** в аудитория „Проф. Янко Добрев" на Клиника по хирургия на УМБАЛ"Александровска"ЕАД, на основание чл. 4, ал. 2 от Закона за развитието на академичния състав в Република България, чл. 2, ал. 2 от Правилника за прилагане на Закона за развитието на академичния състав в Република България, на чл. 5 ал. 2 във връзка с чл. 73, ал. 2 от Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в Медицински университет – София и въз основа на Заповед № РК36 – 154/04.02.2015г. на Ректора на МУ – София, пред научно жури в състав:

Председател: 1. Проф. д-р Георги Тодоров Тодоров, дм

Членове: 2. Проф. д-р Александър Петров Червеняков, дмн

3. Доц. д-р Костадин Георгиев Ангелов, дм

4. Доц. д-р Венцислав Методиев Мутафчийски, дм

5. Доц. д-р Кирил Василев Драганов, дм

Резервни членове: 1. Доц. д-р Димитър Иванов Буланов, дм

2. Доц. д-р Олег Георгиев Чолаков, дм

Матриалите по защитата са на разположение в Секретариата на Клиниката по хирургия, УМБАЛ"Александровска"ЕАД, бул. „Г. Софийски" №1 и са публикувани на интернет страницата на МУ - София

Благодаря на Проф. д-р Георги Тодоров Тодоров, дм за всеотдайната подкрепа, ценните напътствия и критики при разработването на дисертационния труд.

Благодаря на Доц. д-р Костадин Георгиев Ангелов, дм за практическата помощ при оформяне на настоящата дисертация и процедурите, свързани с нея, както и за съвместната ни научна работа.

Благодаря на всички колеги от Клиниката по хирургия на УМБАЛ"Александровска" за предоставената ми възможност да използвам целия клиничен материал за реализиране на това проучване и уважението им към мен.

Благодаря на колегите от Клиника по обща и клинична патология за помощта при анализиране на данните от хистопатологичните изследвания на проучвания контингент оперирани пациенти.

Сърдечно БЛАГОДАРЯ на моята съпруга Ваня за безрезервната вяра, че всички мои усилия ще бъдат възнаградени със заслужен успех, както и за всеотдайните й грижи към мен.

Благодаря на моите родители и брат ми за безценната подкрепа и обич, които ми оказват през всички тези години!

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

КРК – колоректален карцином

CRC – colorectal cancer

ЛАКРК – локално авансирал колоректален карцином

CEA – carcinoembryonic antigen

HNPCC - hereditary nonpolyposis colorectal cancer

FAP - Familial Adenomatous Polyposis

UICC - International Union Against Cancer

AJCC - American Joint Committee of Cancer

CRP – С-реактивен протеин

mGPS – modified Glasgow Prognostic Score

PI – Petersen Index

MI – Metastatic Index – Метастатичен лимфновъзлов индекс

HE; ХЕ – хематоксилин-еозин

EBM – Evidence Based Medicine

CT scan; КАТ – Компютърна аксиална томография

MRI; ЯМР – Ядрено-магнитен резонанс

PET – Позитронно-емисионна томография

EndoUSD – ендоректална ехография

USD abdom – ехография коремни органи

MSKCC - Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

TME – Total mesocolic excision

CME – Complete mesocolic excision

vs. – versus – срещу

CI – доверителен интервал

ЕКГ - електрокардиограма

ЕхоКГ – ехо-кардиография

ФИД – функционално изследване на дишането

АКР – алкално-киселинно равновесие

СЪДЪРЖАНИЕ

1.Въведение…….....6
2.Цел и задачи…….....8
2.1Научна хипотеза…….....8

2.2 Цел…….....8

2.3Задачи…….....8
3.Материал и методи…….....9
3.1Клиничен контингент.....…….....9
3.2Методи…….....11
I.Диагностични методи…….....11
II.Определяне на туморни маркери, инфламаторни и хистологични маркери.....13

III.Терапевтични методи (оперативни).....13

IV.Статистически методи.....…….....16
4.Резултати – собствени проучвания…….....17
4.1Оформление и характеристики на проучването – дизайн…….....17
4.2Клинично локално авансирали колоректални карциноми, претърпели комбинирани резекции – cT4 тумори…….....17
4.3Сравнение на интраопертивната находка с патохистологичния резултат при радикални комбинирани резекции…….....23
4.4 Разширени оперативни интервенции…….....47

4.5 Съчетани оперативни интервенции…….....48

4.6 Сравнение между радикални моноблокови резекции, комбинирани резекции, разширени резекции и съчетани резекции по отношение на показателите средно оперативно време, интраоперативна кръвозагуба, извършени хемотрансфузии (интраоперативно и до 24ч.)….....50
4.7 Определяне на хирургични и нехирургични усложнения при разглежданите групи болни…….....51

5.Обсъждане на резултатите…….....55
7.Основни изводи…….....69
8.Препоръки…….....71
9.Приноси…….....71
10. Публикации и участия в международни научни форуми и конгреси, свързани с дисертационния труд…….....72

1. **ВЪВЕДЕНИЕ**

Детайлното проучване на биологията на малигнените неопластични процеси е една от основните предпоставки за напредъка и постиженията на онкологичната хирургия през XX-ти век. Разбирането на агресивно-пролиферативната същност и прогресиращо развитие на първичния тумор, причините и формите на локално и локо-регионално рецидивиране, както и на механизмите на появата и развитие на далечни, спрямо изходното огнище, туморни клонове са основа за вникване в комплексното развитие на малигнените неоплазми и за диференциране на етапите на този процес. По такъв начин са установени съвременните правила за разграничаване на периодите на развитие (стадирането) на малигнените заболявания и преценката на излечимостта.

Колоректалният карцином е социално значимо заболяване, увеличаващо прогресивно своята честота в индустриално развитите страни все повече през последните няколко десетилетия.

Независимо от значителния напредък на комплексното лечение, публикуваната в световната литература средна петгодишна преживяемост при колоректалния карцином остава разочароващо ниска - 25% до 49%, а средната продължителност на живота при неосъществено радикално лечение - около 2 - 2.5 години. Редица фактори играят роля за проблематичната прогноза, но най-важни между тях са авансирането на заболяването при първоначалната диагностика, и адекватността на хирургичното лечение. В наши дни специфично обусловената петгодишна преживяемост (зависима непосредствено от излекуването или прогресията на колоректалния карцином) след резекционна хирургия при пациенти в I-ви стадий е 90%-95%, при такива във II-ри стадий - 80-90%, при III-ти клиничен стадий е 60-65% и за IV-ти стадии - под 15%.

Отсъствието в България на скринингови програми за ранно диагностициране на колоректалния рак, заедно с незавидното ниво на здравна култура в не малка част от популацията, а и влошаващите се социално-икономически показатели в последните десетилетия, и свързаните с това несъвършенства на здравната система у нас, са предпоставки за диагностицирането на голям процент от колоректалните малигнени неоплазми в стадий на „напреднало заболяване" – системна дисеминация на процеса или локално авансиране на първичния или рецидивен тумор.

Поведението и оперативната тактика, както и обемът на оперативната намеса зависят от множество фактори, които несъмнено трябва да се имат предвид от хирурга. Несъобразяването и пренебрегването на някои от тях неминуемо се отразява неблагоприятно на крайния резултат от лечението.
При всеки болен с коло-ректален рак е необходимо да се избере точно конкретна по обем оперативна намеса, адекватна на неговото цялостно състояние. При плановата оперативна интервенция по повод коло-ректален рак естествено се дава предпочитание на едномоментната резекция в абластични граници с формиране на анастомоза.

Обемът и методът на оперативното лечение се определят до голяма степен от локализацията на първичния малигном. Срокът на извършване на една или друга оперативна интервенция зависи от добрата подготовка на хирурга, от ефективността на предоперативната подготовка, а така също и от вида на усложнената форма на колоректалния рак.Многобройни изследвания са базирани на оценката на различни признаци и явления като фактори за прогнозиране на първичното протичане или на протичането след лечението на съответен колоректален рак, в частност – напредналото

заболяване. По такъв начин подробно е проучвано значението на фактори като: макроскопски и хистопатологични граници на инвазивния локален растеж на първичния тумор; разпространението на лимфогенното - локорегионално и дистантното - хематогенно метастазиране; хистологичния растежен тип на тумора - grading; ядрено-клетъчни атипии и генетични аномалии на туморните клетки; клетъчни и циркулиращи хистохимични и инфламаторни маркери и признаци на биологичната активност на тумора и на противотуморната имунна защита. Детайлно изясняванисаи взаимовръзките между характера на хирургичното, химиотерапевтично (вкл. и таргетна терапия) или лъчелечение – по отделно и в комплекс, и на съответната на тези фактори прогноза за различните по вид и локализация злокачествени тумори. Въпреки това все още липсва общоустановена база за диференцирането на лечимите от нелечимите стадии, както и на реално използвани в клиничната практика критерии за резектабилност на тумор, преценен като „локално напреднал". Твърде често се спекулира или неточно се интерпретират и използват понятията"неоперабилност", „нерезектабилност" и „инкурабилност", както за всички малигнени тумори, така и по отношение на локално авансиралите колоректални карциноми.

Изясняването на особеностите в развитието и протичането на колоректалния рак в неговата често срещана локално авансирана форма би могло да модифицира концепцията на съвременната хирургична общност с налагането на адекватен разумно-агресивен подход с оглед постигане на максимално добри прогнозни резултати по отношение на свободния от заболяване интервал и 5-годишна преживяемост на болните. Липсата в България на ясно очертан консенсус по този въпрос и разнообразните „нюанси" в диагностичното и терапевтично (строго оперативно) поведение, бяха сред мотивиращите фактори за настоящото проучване.

2. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

2.1 Научна хипотеза:

Адекватният, научно обоснован агресивен хирургичен подход към локално авансиралите първични и рецидивни колоректални карциноми, целящ постигане на онкологична радикалност, има предимства пред широко възприетото палиативно поведение за гарантиране избягване на хирургични и нехирургични усложнения, приемлива продължителност и добро качество на живот при тези пациенти.

2.2 Цел – Да се оптимизира хирургичното поведение при пациенти с локално авансирал колоректален карцином (ЛАКРК) – първичен и рецидивен.

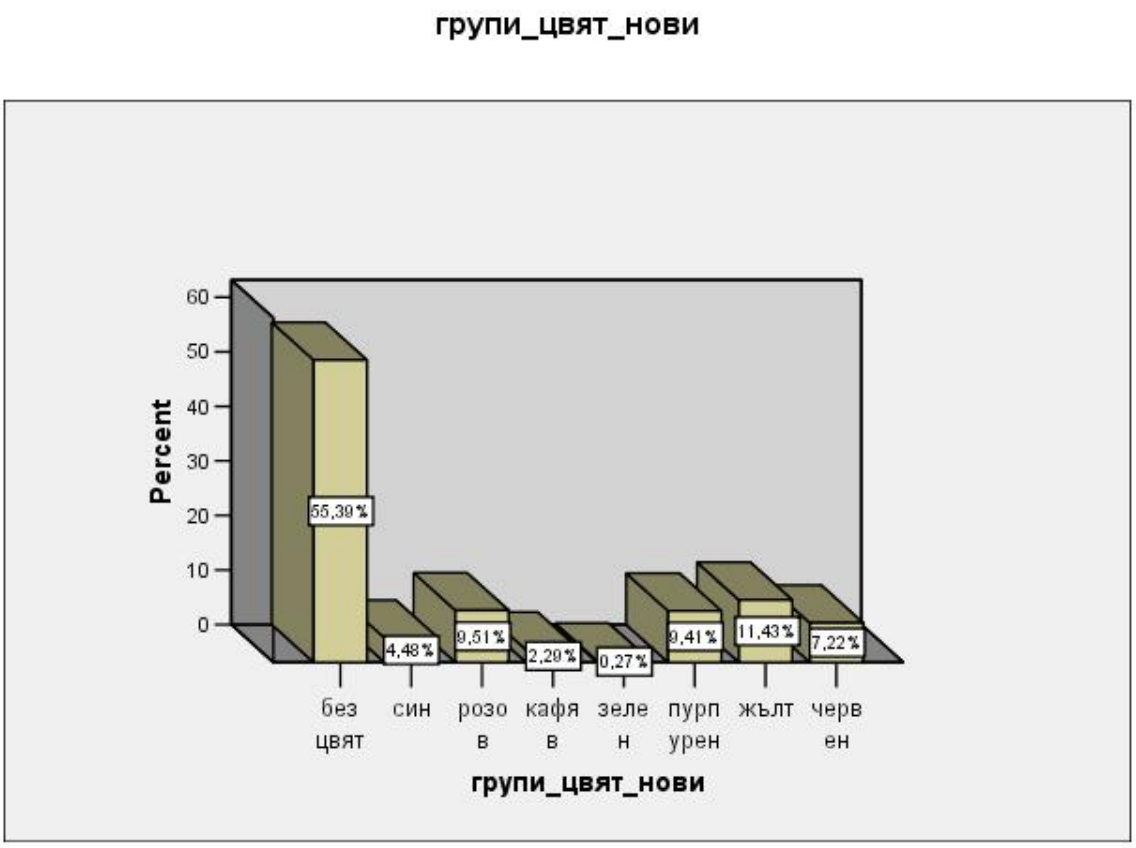
2.3 Задачи :

1. Да се определи честотата на локално авансиралия колоректален карцином (ЛАКРК)
2. Да се определи честотата на пациенти с ЛАКРК, притежаващи и друга съчетана хирургична патология, изискваща оперативно лечение.
3. Да се сравни преживяемостта и усложненията при палиативно и радикално оперирани пациенти с ЛАКРК.
4. Да се определят критерии за извършване на комбинирани – мултивисцерални, разширени и съчетани операции при болни с ЛАКРК.
5. Да се изгради алгоритъм на хирургично поведение при пациенти с ЛАКРК в съответствие с мултидисциплинарния подход към онкологично болни.
6. Да се определят клинични и параклинични предиктори на ЛАКРК.
7. Да се изработи диагностичен алгоритъм при налични предиктори за ЛАКРК
8. Да се определи отношението на CRP и други лабораторни възпалителни и хистопатологични маркери към ЛАКРК.
9. Да се определи преживяемостта при радикално оперирани пациенти с ЛАКРК в зависимост от хистопатологично доказана авансираност, метастатичен лимфновъзлов индекс, „чистота” на резекционните линии.

3.МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

3.1 КЛИНИЧЕН КОНТИНГЕНТ.

Анализирахме клинични, параклинични и биостатистически показатели при болни с доказан коло-ректален рак, оперирани в Клиниката по Хирургични болести към Катедрата по Хирургия УМБАЛ „Александровска" за периода 2002-2012г. Общият оперирани брой е 1105 болни, което осигурява представителност на изследваните групи и висока надежност на получените резултати. Вида на проучването е ретроспективно кохортно със степен на доказателственост 4 от 5-степенната скала за ниво на доказателственост и степен на препоръка, в съответствие с EBM – evidence based medicine. С цел представителност на данните от проследяването, в проучването не са включени оперираните в клиниката болни с КРК след 2012г.
Пациентите са разделени в групи:



Фиг.1 Разпределение на проучените болни по изследвани групи

1. „без цвят" – Болни с CRC с характеристика на тумора cT1-3, при които е извършена моноорганна резекция - (612).
2. „син" – Болни с рецидивен CRC – (50)
3. „розов" – Болни, при които е извършена съчетана резекция – (105)
4. „кафяв" – Болни, при които е извършена разширена резекция – (25)

5. „зелен” – Болни, при които са регистрирани интраоперативни/следоперативни усложнения – (46)

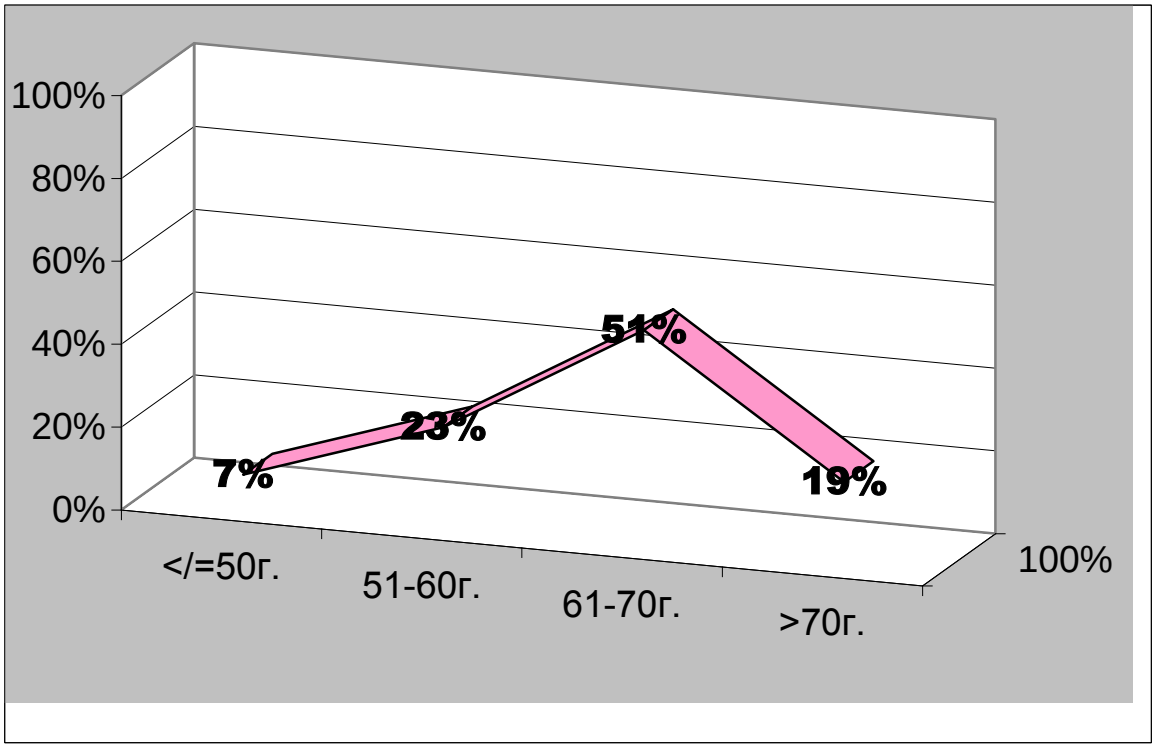
6. „пурпурен” – Болни с CRC с характеристика на тумора cT4, при които е извършена комбинирана потенциално-радикална резекция – (103)

7. „жълт” – Болни с CRC с характеристика на тумора cT4, при които е извършена палиативна операция - Cryo-destructio – (126)

8. „червен” – Болни с усложнен CRC – (80)

Сумарно процентите от всички изследвани групи е над 100%, поради феномена „припокриване съдържанието” на групите – например – при част от болните с локално авансирал карцином, оперирани радикално, туморът може да се представя като рецидивен и/или да са оперирани в условия на „усложнен” рак, със съответната локализация, което ги поставя, едновременно, в различни групи.

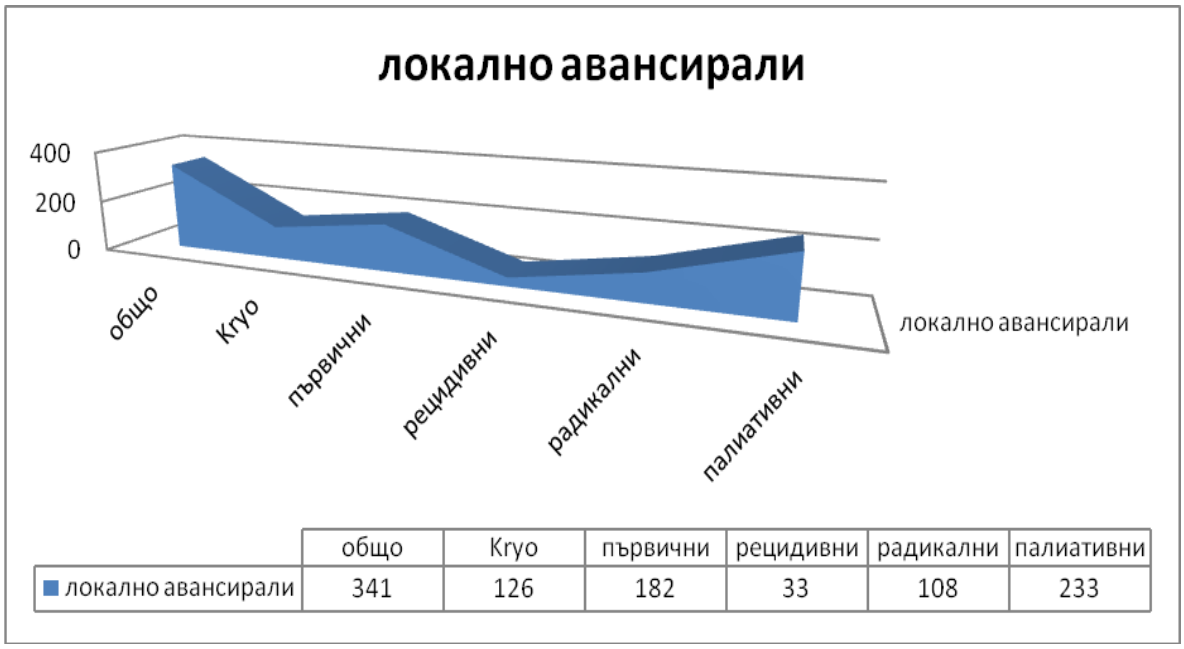
Анализът на пациентите показва, че относителният дял на оперираните мъже – 638 болни (57.73%) е приблизително равен (с несигнификантно превалиране, p=0.127) на относителния дял на оперираните жени – 467(42.27%).
Разпределението по възрастови групи на проучените болни има следния вид –



Фиг.2 Разпределение на всички оперирани болни с CRC по възрастови групи

Възрастта между 61 и 80 години е най-засегната от колоректален рак като се отбелязва рязко нарастване на броя на заболелите във възрастовите групи между 51 - 60 и 61 - 70 години. Ако болните се разделят условно на две главни възрастови групи – до 65 години и над 65 години, е ясно превалирането на броя болни в по-високата възрастова група.

От всички 1105 случая локално авансирали тумори са установени при общо 341 болни - 30.8% (разпределени във фигура). От тях 126 (36.9%) са локално авансирали първични или рецидивни ниски ректални тумори, преценени като радикално нерезектабилни поради масивна инфилтрация в околните структури или наличие на неотстраняеми дистантни метастази, и при които са извършвани серия от периодични палиативни крио-деструкции – (група Крио).



	общо	Kryo	първични	рецидивни	радикални	палиативни
локално авансирали	341	126	182	33	108	233

Фиг. 3 Разпределение на случаите с пред- и интраоперативно установени локално авансирали тумори T4 (n=341)

От останалите 215 болни с локално авансирали колоректални тумори - 33 са рецидивни карциноми и 182 първични. Общо от всички 341 болни с локално авансирал малигнен процес, извършената оперативна интервенция е била с палиативен характер при 233 – извършване на обходна анастомоза, дефинитивно прекъсване на пасажа, крио-деструкция, циторедуктивна екстирпация на рецидивен тумор – при всички тях с резидуален част или цял малигнен неопластичен първичен или рецидиен процес. Радикална блокова резекция е осъществена при 108 болни.

3.2 МЕТОДИ

I. Диагностични методи

A. Анамнеза и физикално изследване на болните

B. Лабораторни конвенционални изследвания

C. ЕКГ и консултация с кардиолог (при нужда – ЕхоКГ), консултация с анестезиолог-реаниматор и при нужда – консултация с други необходими специалисти и провеждане на други специфични изследвания, указващи статуса и компенсацията на съответни придружаващи заболявания (ФИД, АКР, неврологични, ендокринологични,

хематологични, тестуване за алергии и консултация от алерголог и др. изследвания и консултации).

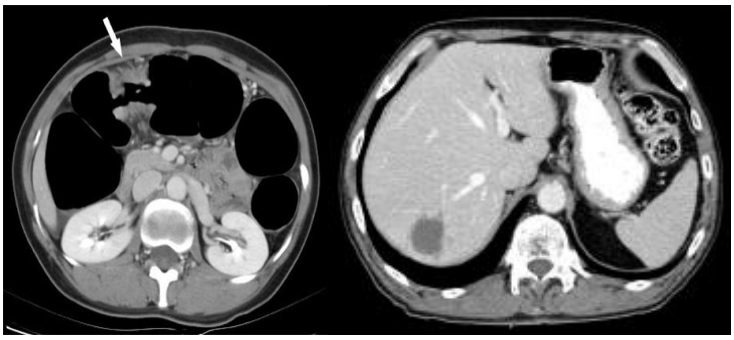
D. Апаратно инструментални инвазивни методи – ригидна ректоскопия, флексибилна фиброколоноскопия (видеоколоноскоп) с биопсия за хистологична верификация на патологичната лезия. Винаги се предпочита тотална фиброколоноскопия, след съответна механична подготовка на червото – очистителни клизми и/или използване на перорален осмолаксатив - Fortrans® за визуализация на всички отдели на дебелото черво.

E. Образни методи:

При всички пациенти стандартно са провеждани

1. Рентгеново изследване на гръден кош
2. Ехография на коремна кухина и малък таз.
3. Допълнителни: A. Иригография

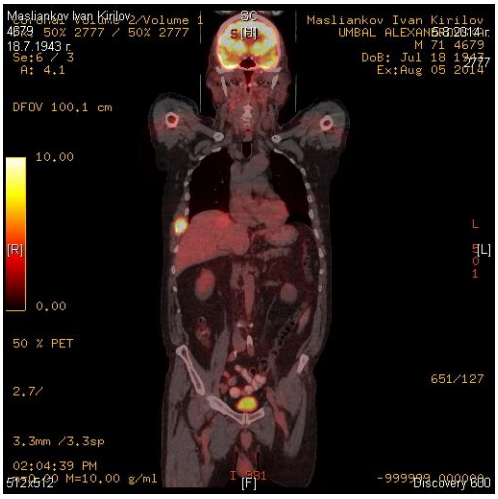
   B. Компютърна томография и ядрено магнитен резонанс



Фиг. 4 Собствен материал. CT - карцином на колон транзверзум и солитарна чернодробна мета-лезия – мъж на 62г.

C. Ендолуменна интракавитарна трансректална ехография

D. Позитронно емисионна + компютърна томография



Фиг. 5 Собствен материал. ПЕТ СТ скениране + реконструкция. Мъж на 71г. Сигнално усилен интензитет (ярко-жълти зони) от натрупване на радиофармацевтика, указващи метахронни метастатични лезии в десен и ляв чернодробен лоб, ляв бял дроб и дясна гръдна стена

Е. Патологоанатомични - хистопатологични и имунохистохимични методи

II. Определяне на туморни маркери, инфламаторни и хистологични маркери:

A. Определяне на метастатичен индекс (MI)
B. Определяне на С-реактивен протеин – CRP и туморни маркери - Ca 19-9, CEA
C. Определяне на Petersen прогностичен индекс (PI) от хистологичното изследване

III. ТЕРАПЕВТИЧНИ МЕТОДИ - *ОПЕРАТИВНИ МЕТОДИ*

Включените в проучването болни са оперирани в планов, спешен и порядък на отложена спешност. Вида и обема на приложеното оперативно лечение са съобразени с вида, стадия на тумора и неговата локализация, наличието на усложнени форми на колоректален рак, както и общото състояние и коморбидитета при конкретния пациент.

Видове оперативни интервенции:

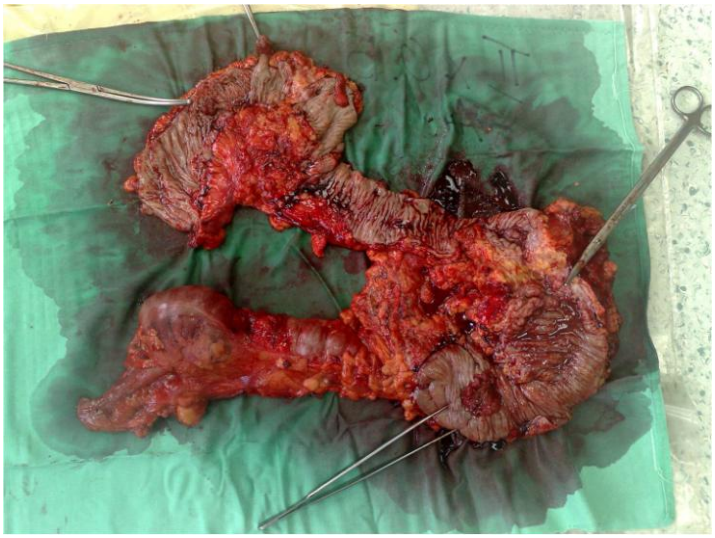
I. Радикални резекции:

1. Моноорганни (конвенционални) резекции
2. Комбинирани хирургични резекции (combined resections, en-block resections, мултивисцерални резекции) блоково оперативно премахване на частта, носеща тумора от ректума или колона със съответната лимфна дисекция, заедно с малигнено инфилтрираните съседни органи или структури (или части от тях) в абластични граници.



Фиг. 6 Собствен материал. Блокова резекция –лява хемиколектомия + спленектомия – инфилтрация от Ту на лява флксура на далака

3. Разширени хирургични резекции (extended resections) увеличаване обема на резекция, по дължина на чревния канал, с цел обхващане в оперативния препарат на повече *съмнително* или *сигурно* метастатично изменени лимфни възли, а така също и при наличието на синхронни тумори по хода на червото.



Фиг. 7 Множествена синхронна малигнена полипоза

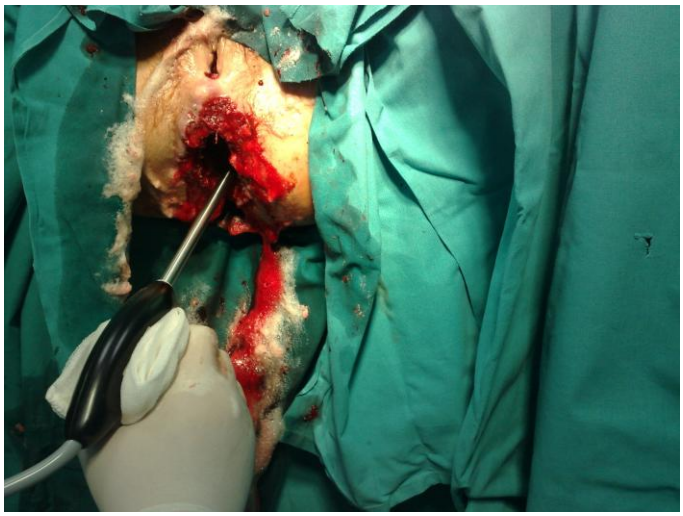
4. Съчетани резекции/операции (concomitant surgery) тогава, когато наред с радикалното отстраняване на частта от колона или ректума, носеща тумора (извършена в разширен или комбиниран вид), се интервенира и друг, болестно изменен, орган, при който патологичния процес няма малигнен характер.



Фиг. 8 Синхронно отстраняване на дебелочревен карцином + жлъчен мехур поради хроничен калкулозен холецистит

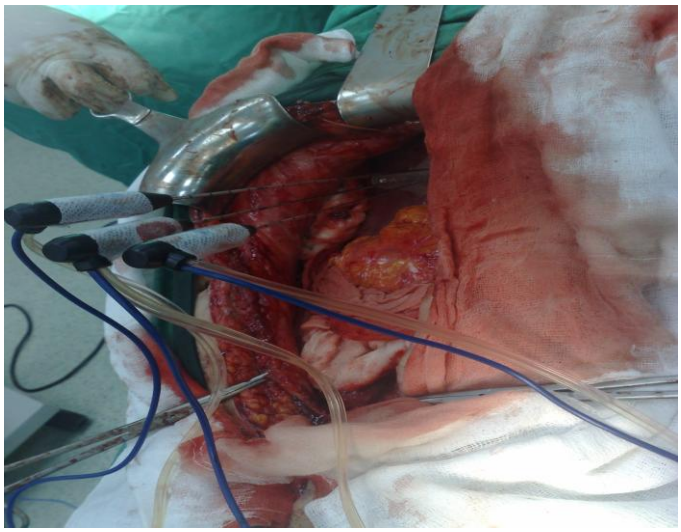
II. Палиативни оперативни интервенции:

1. Палиативни резекции
2. Обходни анастомози
3. Прекъсване на чревния пасаж (дефинитивен anus preter без резекция на тумор-носещия участък)
4. Интермитентно осигуряване на пасажа – тунелизиращи (криодеструкция-Cryo-destructio), циторедуктивни, стентиране.



Фиг. 9 Собствен материал. Криодеструкция на нерезектабилен ректален карцином

5. Други – термоаблация на метастази, локо-регионална химиотерапия при чернодробни метастази чрез имплантиране на катетър през a. gastroduodenalis в a. hepatica propria – Port-A-Cath, хипертермична интраперитонеална химиотерапия (hyperthermic intraperitoneal chemotherapy - HIPEC)



Фиг.10 Собствен материал. Високочестотна термоаблация на нерезектабилни чернодробни метастази

IV.Статистически методи

А. Описателни методи и методи за оценка - Вариационен анализ на количествени променливи; Честотен анализ на качествени променливи (номинални и рангови); Графични изображения.

В. Методи за проверка на хипотези – Непараметрични - Методи на Колмогоров-Смирнов (Kolmogorov-Smirnov) и Шапиро-Уйлк (Shapiro-Wilk) – проверка за нормалност на разпределението на количествена променлива; Метод хи-квадрат (Chi-square test) или точен тест на Фишер (Fisher's exact test) – търсене на връзка между две качествени променливи.

С. Други методи - Анализ на преживяемост - Метод на Kaplan-Meier – анализ за време до събитие; Анализ на преживяемост – Метод Life Tables; Log Rank тест; Параметрични и непараметрични корелации (Pearson Correlation и Spearman`s rho, Mann-Whitney).

Използваното от нас критично ниво на значимост е $\alpha = 0.05$. Съответната нулева хипотеза се отхвърля, когато P стойността (P-value) е по-малка α. За обработка на данните от проучването, свързано с дисертационната работа, беше използвана версията на SPSS – SPSS for Windows 13.0.

4. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ – СОБСТВЕНИ ПРОУЧВАНИЯ

4.1 Оформление и характеристики на проучването - дизайн

Проучени са следните показатели:

- *Демографски характеристики*
- *Характер на оперативната интервенция – радикална; палиативна*
- *Хистологична верификация на малигнената инфилтрация*
- *Лимфновъзлово позитивни болни*
- *Негативни за метастази регионални лимфни възли*
- *Метастатичен индекс*
- *Получили аювантна радиотерапия*
- *Получили адювантна химиотерапия*
- *Хистологично изследване:*
    - *комплетна R0-резекция*
    - *R1-резекция*
    - *R2-резекция*
- *Лимфоваскуларна инвазия*
- *Периневрална инвазия*
- *Определяне на CRP статуса при изследваните болни и определяне на Ca19-9;CEA*
- *Определяне на Petersen прогностичен индекс (PI) от хистологичното изследване*
- *Разпределение на болните по Jass и Klintrup критерии – от хистологичното изследване*
- *Разпределение на болните по Glasgow prognostic score (GPS)*
- *Отношение на показателите към R0-резекциите*
- *Интра – и постоперативни усложнения*
- *Интраоперативна и ранна постоперативна смъртност (до 30 СОД)*
- *Свободният от заболяване времеви интервал*
- *Определяне на преживяемостта към отделните показатели*

Средният период на проследяване е 48 месеца (обхват от15 до 72месеца. Крайна дата на проследяване – 31.12.2013г.

4.2 Клинично локално авансирали колоректални карциноми, претърпели комбинирани резекции – cT4 тумори.

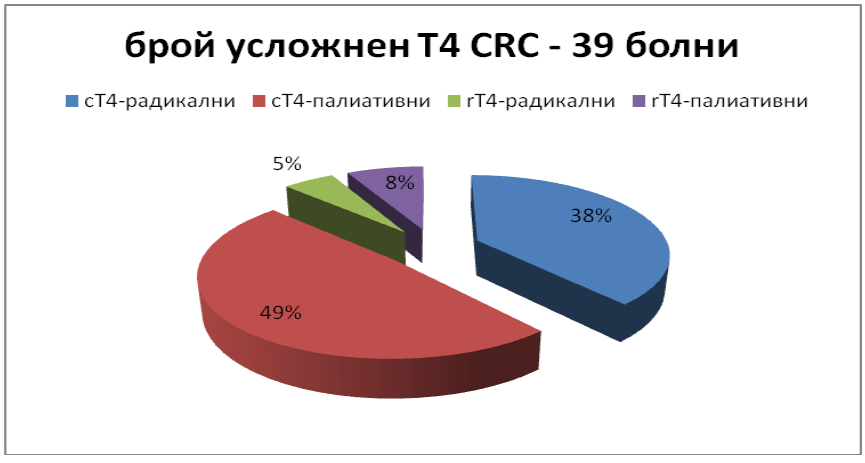
Съмнението за наличие на локално авансирал неопластичен процес е наложило в предоперативния диагностичен процес да бъдат използвани (в различно процентно съотношение) всички изброени лабораторни, неинвазивни и инвазивни апаратно-инструментални и образни методи, както е показано на следната таблица:

Табл.1 Диагностични методи при cT4 оперираните пациенти (n=108)

Диагностични методи	**Брой cT4 пациенти**	%
Конвенционална лаборатория (ПКК, биохимия, йонограма, коагулограма)	108	100
Ту-маркери (CEA,Ca19-9)	102	94.4
ФКС	108	100
Абдоминална ехография	104	96.3
Ендолуменна ректална ехография	4	3.7
Иригография	3	2.8
КАТ корем/малък таз	48	44.5
MRI корем/малък таз	7	6.5
PET	1	0.9
Венозна урография	15	13.9
Цистоскопия	3	2.8

Прави впечатление факта, че използването на високоспециализирани образни и инвазивни техники и методи е твърде ограничено при изследваната група болни. Причините са най-вече от организационен и финансов характер, свързани с високата цена на специфичните образни изследвания и недофинансиране на съответната клинична пътека. Поради това само определени, селектирани болни с предварително съмнение за локално авансиране и ангажиране на околни структури и органи са подложени на ендолуменна ехография, компютърна томография, ядредно-магнитен резонанс и само един – на позитронноемисионна томография. Трябва да се отбележи, че възможността за PET-изследване се появи в България в края на периода на провеждане на проучването, но в повечето напреднали в хирургията на колоректалния рак държави, изброените образни методи са рутинно използвани в диагностичния алгоритъм.

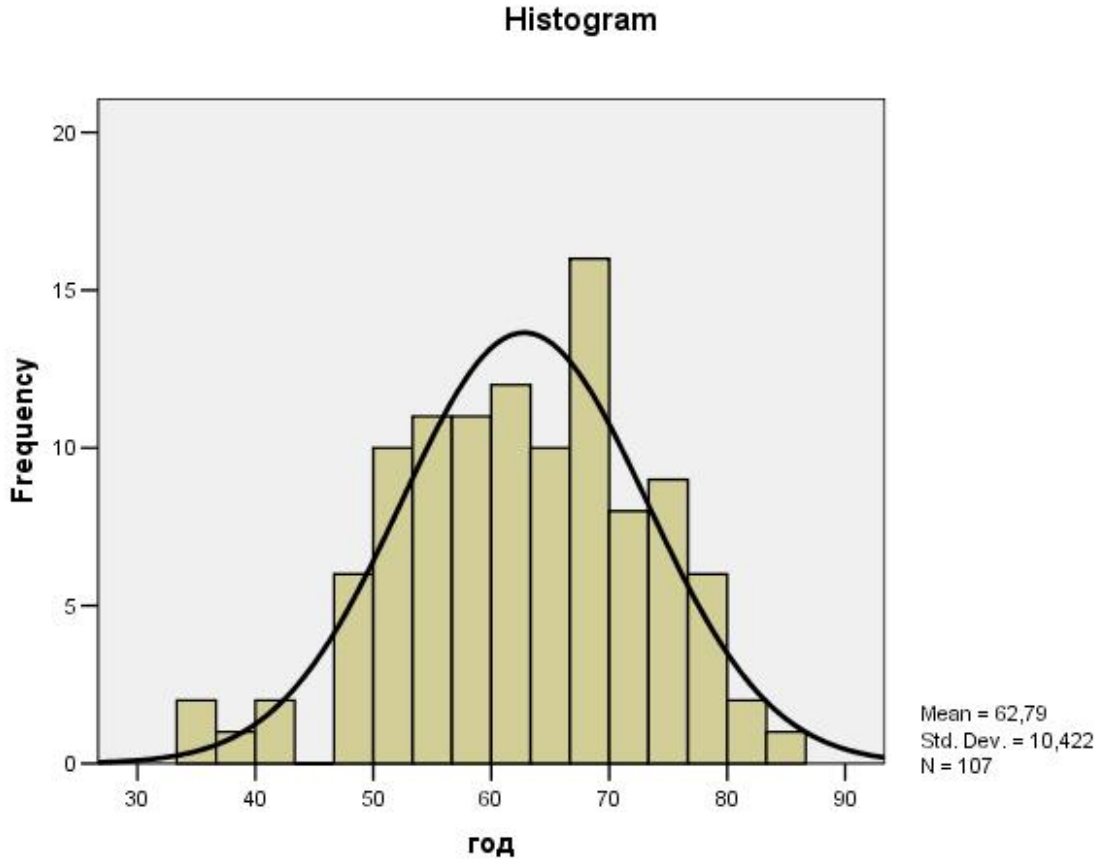
При 39 болни (11.4%) с пред- и/или интраоперативно установен локално авансирал тумор оперативната интервенция е била извършена в спешен порядък.



Фиг.11 Разпределение на спешните оперативни интервенции при усложнен локално авансирал тумор

Радикална блокова резекция е извършена при 15 първични и 2 рецидивни тумора, а палиативна операция – при 19 първични и 3 рецидивни карцинома или общо в 54% от случаите на усложнен локално авансирал тумор е извършена палиативна операция и в 46% - „потенциално куративна”.

Обобщаващите статистически характеристики и честотно разпределение на възрастта на cT4-пациентите са следните, показващи средна възраст 62,79г. със стандартно отклонение 10,422 :



Фиг. 12 Графично изображение (хистограма) на възрастта на cT4 пациентите

Разпределнието по пол е еднакво – мъже/жени – 50%/50%, както и средната възраст – 63год.

По отношение на интраоперативната диагноза – локализация на малигнения процес по отделите на дебелото черво и ректума разпределението на пациентите с интраоперативно установен локално авансирал процес е следното:

Табл.2 Честотно разпределение на cT4-пациентите по оперативна диагноза/локализация на тумора

опер_диагноза					
	Код / локализация	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	**1. Ca recti**	**39**	**36,1**	**36,1**	**36,1**
	2. Ca recto-sigmoidalis	**7**	**6,5**	**6,5**	**42,6**
	3. Ca sigmae	**18**	**16,7**	**16,7**	**59,3**
	4. Ca colonis descendens	**4**	**3,7**	**3,7**	**63,0**
	5. Ca flexurae coli lienalis	**11**	**10,2**	**10,2**	**73,1**
	6. Ca colonis transverse	**5**	**4,6**	**4,6**	**77,8**
	7. Ca flexurae coli hepaticae	**5**	**4,6**	**4,6**	**82,4**
	8. Ca colonis ascendens	**9**	**8,3**	**8,3**	**90,7**
	9. Ca coeci	**5**	**4,6**	**4,6**	**95,4**
	N - изключен от проучването по критерии	**5**	**4,6**	**4,6**	**100,0**
	Total	**108**	**100,0**	**100,0**	

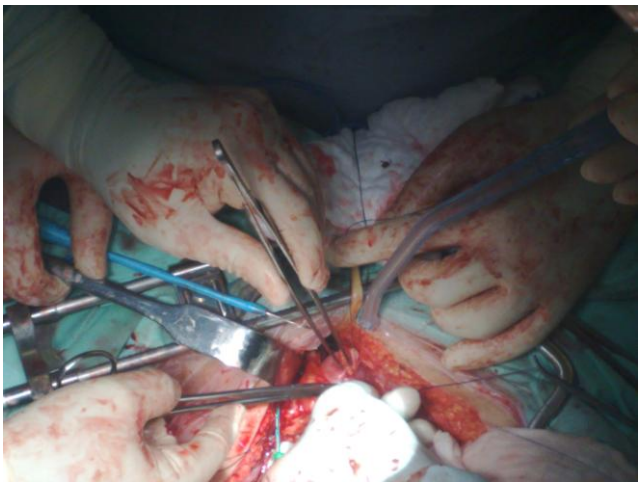
При интраоперативната експлорация на проучените пациенти с клинично локално авансирал колоректален рак – cT4 са установени макроскопски данни за адхериране/инфилтриране към съседни структури или органи с интраоперативно потвърждение на предопративното стадиране за липса на макроскопски дистантни метастатични лезии.

След внимателно проучване на оперативните протоколи от групата -117 комбинирани оперативни интервенции, поради наличие на изключващи критерии – липса на документирана макроскопска инфилтрация – cT4, наличие на дистантни метастази и нерадикална резекция – cR2, са изключени 14 оперирани пациенти, което свежда броя на изследвната група при сравняване с патохистологичните резултати до 103 оперирани пациенти.

При пред- и интраоперативно установено съмнение за малигнена инфилтрация на първичен тумор в дистална трета на ректума са извършвани процедури на Miles с блок-резекции на един допълнителен орган: простата – 5, парциална резекция на задна влагалищна стена – 8, овариектомия – 2, тотална хистеректомия, резекция на опашна кост и дистални един или два прешлена на сакрум и резекция на уретер с последваща реконструкция върху стент (по 1).

При съмнение за широка инфилтрация на първичния нисък ректален рак е извършвана комбинирана ампутация в блок с простата (парциална резекция) и кокцигис/дистален прешлен на сакрум – 1, тотална хистеректомия с билатерална аднексектомия и задна

влагалищна стена – 1 и запазване на единия яйчник – 1, влагалище и сакро-утеринен лигамент – 1, влагалище и инфилтрация към сакрум – тангенциално – 1, пикочен мехур и парциално-простата – 1.



Фиг. 13 Собствен материал. Ампутация на ректум + резекция на пикочен мехур с пластика на мехура и реимплантация на уретерите

При потенциално радикална екстирпация на локо-регионален рецидив след инициална ампутация на ректума, поради съмнение за малигнено ангажиране, са резецирани в блок кокцигис – 1, кокцигис заедно с дистални 2 сакрални прешлена – 1, тангенциално сакрална фасция с периост – 1, ляв уретер с реконструкция върху стент – 1.
При локализация на тумора в проксимална или средна трета на ректума или ректум/сигма и макроскопски признаци за локално авансиране са извършвани блокови предни резекции с парциална резекция на тънко черво, предна коремна стена и апендикс, десен уретер и парциална резекция на пикочен мехур – в единично или двойно съчетание – по 1, тотална хистеректомия с двустранна аднексектомия – в 6 от случаите.

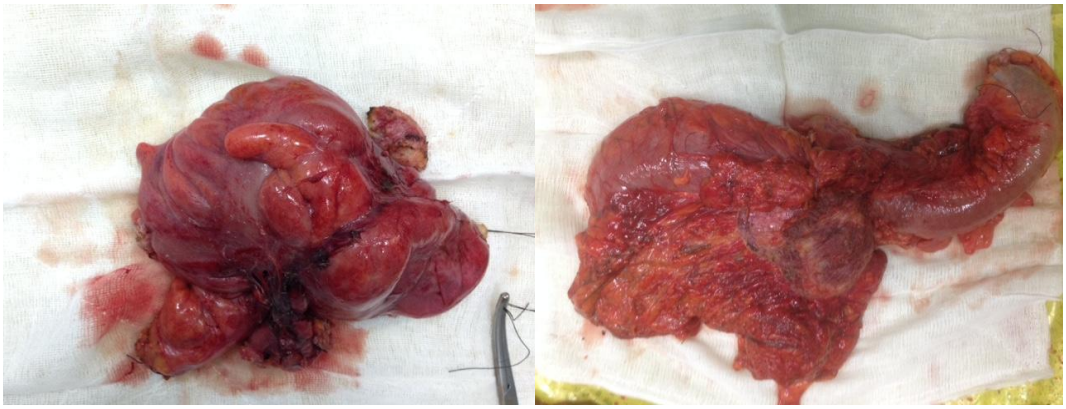


Фиг.14 Собствен материал. Оперативен спесимен на блокова предна резекция на ректум + матка и аднекси поради съмнение за малигнена инфилтрация. Метастаза в ляв яйчник от същия карцином.

При локално авансирал рецидив след предна резекция заедно с радикалното отстраняване на тумора са резецирани и тънко черво, апендикс и тангенциално фасция, заедно с част от костта на сакрума с последваща аргон-плазмена аблация.

Локалното авансиране на тумор, локализиран в десния колон, с интраоперативна преценка за постигане на онкологична радикалност е наложило извършване на дясна хемиколектомия заедно с резекция на мастна капсула на десен бъбрек и десен аднекс – 1, капсула на панкреас, холецистектомия, хистректомия с аднексектомия, оментектомия, нефректомия – по 1 с двойна и тройна комбинация, предна коремна стена – 2, резекция на стомах (Hoffmeister – Finsterer - 2 и клиновидна -2), тънко черво – 2 случая.
Рецидив след дясна хемиколектомия с ангажиране на околни структури е наложил извършване на екстирпация на рецидивния тумор с допълнителна резекция на тънко черво, дясна маточна тръба и част от предна коремна стена – 1, тънко черво и холецистектомия – 1, и отделно инфилтрация към коремна стена – 4 и тънко черво – 2.

Изхождане на локално авансиралия тумор от левия колон е бил причина за резекция на опашката на панкреаса – 3, заедно със спленктомия и предна коремна стена – 1, спленектомия с мастна капсула на ляв бъбрек – 1, клиновидна стомашна резекция и опашка на панкреас – 1, лява хемипанкреатектомия и спленектомия – 1, тънкочревна резекция със спленектомия – 1, предна коремна стена и апендектомия (дълъг апендикс с инфилтрация на върха му), пикочен мехур – 1, както и самостоятелно тънко черво – 2 и далак – 3.



Фиг. 15 Лява хемиколектомия в блок с част от инфилтриран йеюнум и предна коремна стена

При 4 случая на рецидив след лява хемиколектомия се е наложило извършване на субтотална колектомия с тънкочревна резекция и ексцизия на инфилтрация по предна/странична коремна стена.

Сигмовидното черво – като интраперитонеален мобилен орган дава също разнообразни околни малигнено-инфилтративни процеси – в предна коремна стена и апендикс – 1, пикочен мехур – 2, в комбинация с тънки черва и коремна стена – по 1, яйчници, маточни тръби и маточно тяло – по 1, както и самостоятелно – коремна стена - 3 и тънко черво – 4.

В други 3 случая са извършени тотална или субтотална колектомия, резекция на трансверзум с резекция на тънко черво и стомах.

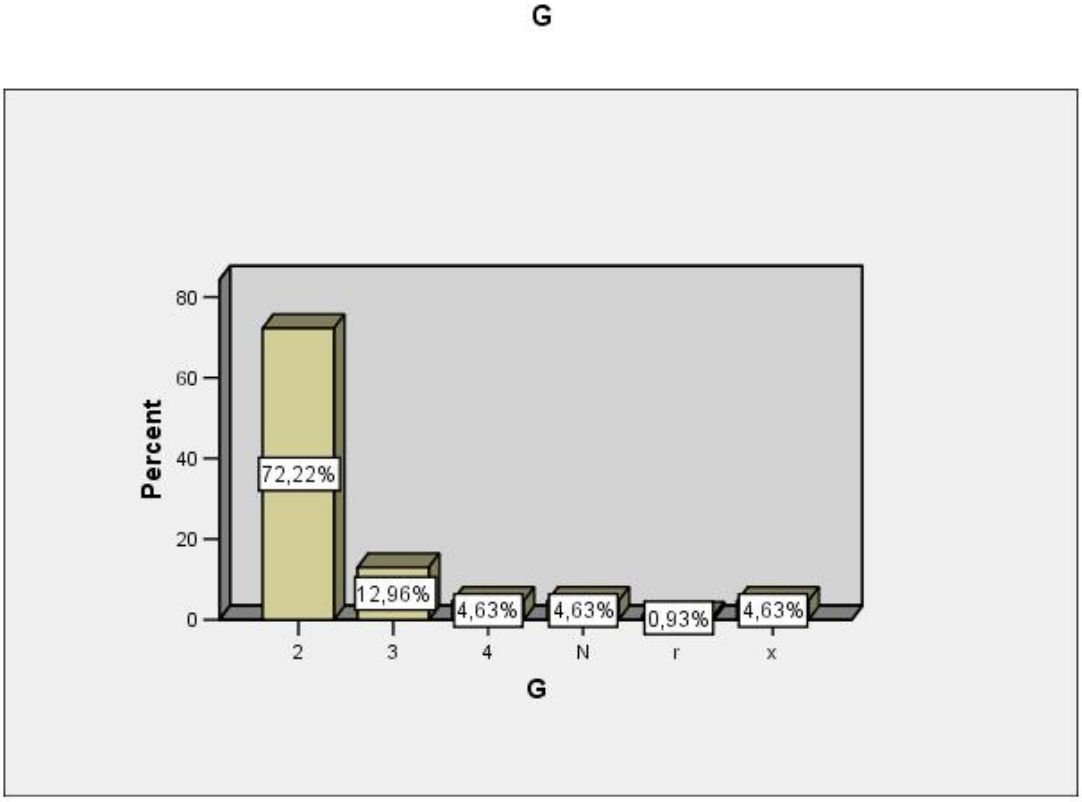
При специализацията на дисертанта в TASMC- Tel Aviv Sourasky Medical Center – Israel,2012г, същият е участвал в оперативното лечение на 5 болни с локално авансирал колоректален карцином. Проследяването им се извършва дистанционно чрез i-net връзка с ментора – Проф. М. Рабау и колегите му в израелската болница. Разпределението на болните е както следва:
- Мъже-2 (42 и 62г.)/жени-3(61г; 74г; 82г)
- ангажирани органи: - пикочен мехур – 2 (двама мъже 1+десен уретер(+разширена перианалн аексцизия – Crohn-множество перианални фистули) – вертикална m.rectus abd-пластика на перинеума)
- простата – 1(1 мъж)
- тънко черво – 2(жени 1 + сакрум – Hartmann R1)
- десен аднекс – 1(една жена)
Хистологична верификация за малигнена инфилтрация е потвърдена и при 5-те случая
R0 резекция е постигната при 4 . При една жена на 82г. R1 инфилтрация в дорзално направление към сакрума – извършен е Hartmann.

4.3 Сравнение на интраопертивната находка с патохистологичния резултат при радикални комбинирани резекции

След извършване на радикална (cR0) комбинирана резекция, отстраненият спесимен от всяка оперативна интервенция е маркиран в съмнителната за инфилтрация зона и изпратен по установения ред в Клиника по обща и клинична патология за щателно хистопатологично изследване и стадиране.
Проучването на информацията от патоанатомичните журнали и фишове за радикално оперираните 108 болни с комбинирани резекции разкрива следните резултати:
Пет от оперираните случаи са изключени от проучването поради липса на данни в документацията от окончателния хистологичен резултат за извършена комбинирана (немоноорганна) блокова резекция поради локално авансирал тумор, което свежда проучваната група до 103 болни.

4.3.1 Хистопатологичен грейдинг

Хистопатологичният грейдинг показва следното честотоно разпределение на хистологичната диференциация на резецираните локално авансирали тумори:

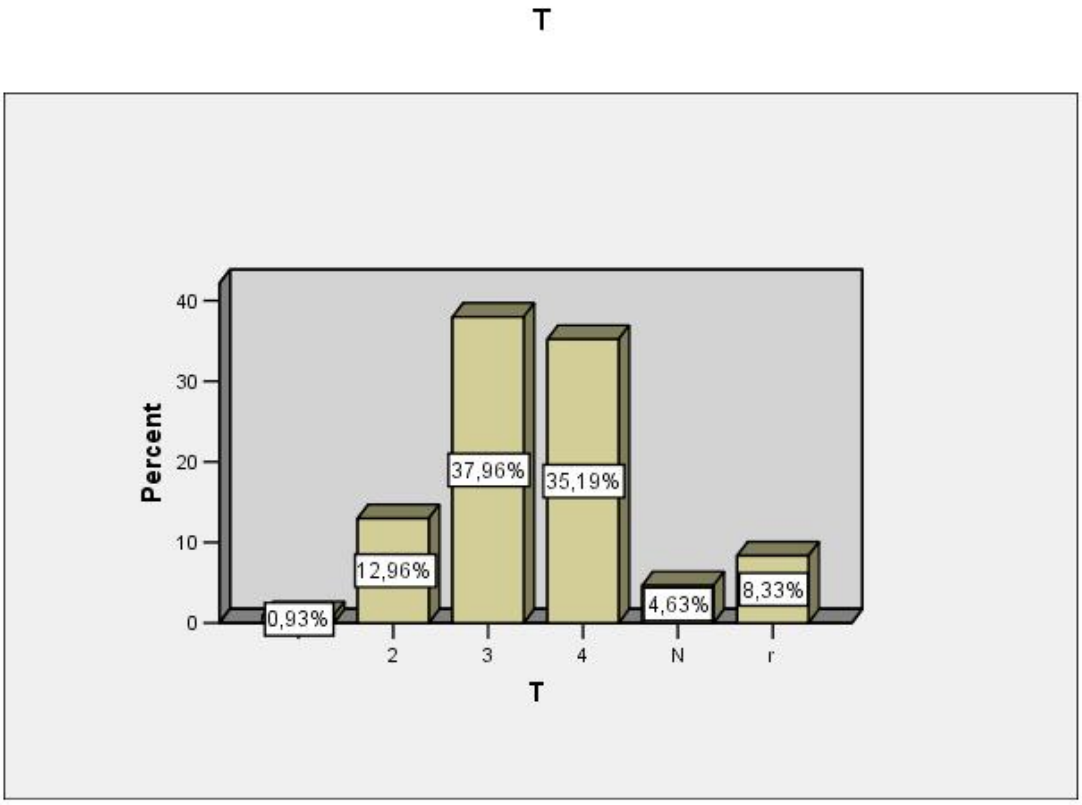


Фиг. 16 Графично изобразяване на G – категорията на cT4 радикално оперирани тумори

Прави впечатление, че няма установени случаи на „високодиференциран аденокарцином". Болшинството тумори са „умеренодифернцирани" – G2 – 72.22%. „Нискодиференцирани" са около 13%, а „недиференциран" карцином е намерен в 4.6% от туморите. "N" са изключените 5 случая, „r" е рецидивен неопределен, а "x" – неопределените случаи (в хистологичния фиш липсва информация за определена хистологична диференциация).

4.3.2 Съвпадение между клинично и патохистологично доказан локално авансирал тумор – cT4/pT4

По отношение на хистопатологичната pTNM класификация като "pT4" реално са определени, т.е. хистологично потвърдени 38 от туморите (интраоперативно приети като "cT4")



Фиг. 17 Графично изображение на pT – категорията (n=108 "cT4" радикално оперирани тумори)

Резултатите показват, че 35.19% (при разглеждани n=108 случая) от случаите хистопатологичното изследване потвърждава клинично суспектния локално авансирал характер на малигнения процес, което показва сигнификантност ($p<0.05$) по отношение на презумпцията за локално авансиране спрямо липсата на такова при потвърдителния характер на окончателния хистологичен резултат. При корекция, свързана с отпадането на 5 клинични случая от проучването по критерии, коригираният процент е още по-висок - 36.90%. В останалите случаи (болшинството са pT3 – 37.96%) се касае за перитуморен възпалителен процес с немалигнена адхезия към околни структури и органи. Трябва да се отбележи, че едва през последните 3 години хистопатолозите отбелязват подкатегориите „pT4a" и „ pT4b" и то не при всички случаи. В десет случая се казае за рецидивен тумор "r" – като при всички тях има локо-регионална малигнена инфилтрация. Конкретните локализации на пред- и интраоперативно определения като „локално авансирал" тумор – основание за „потенциално куративна" комбинирана резекция и данните за съответното постоперативно хистопатологично потвърждение на локално напредналия характер са отразени на следната таблица .

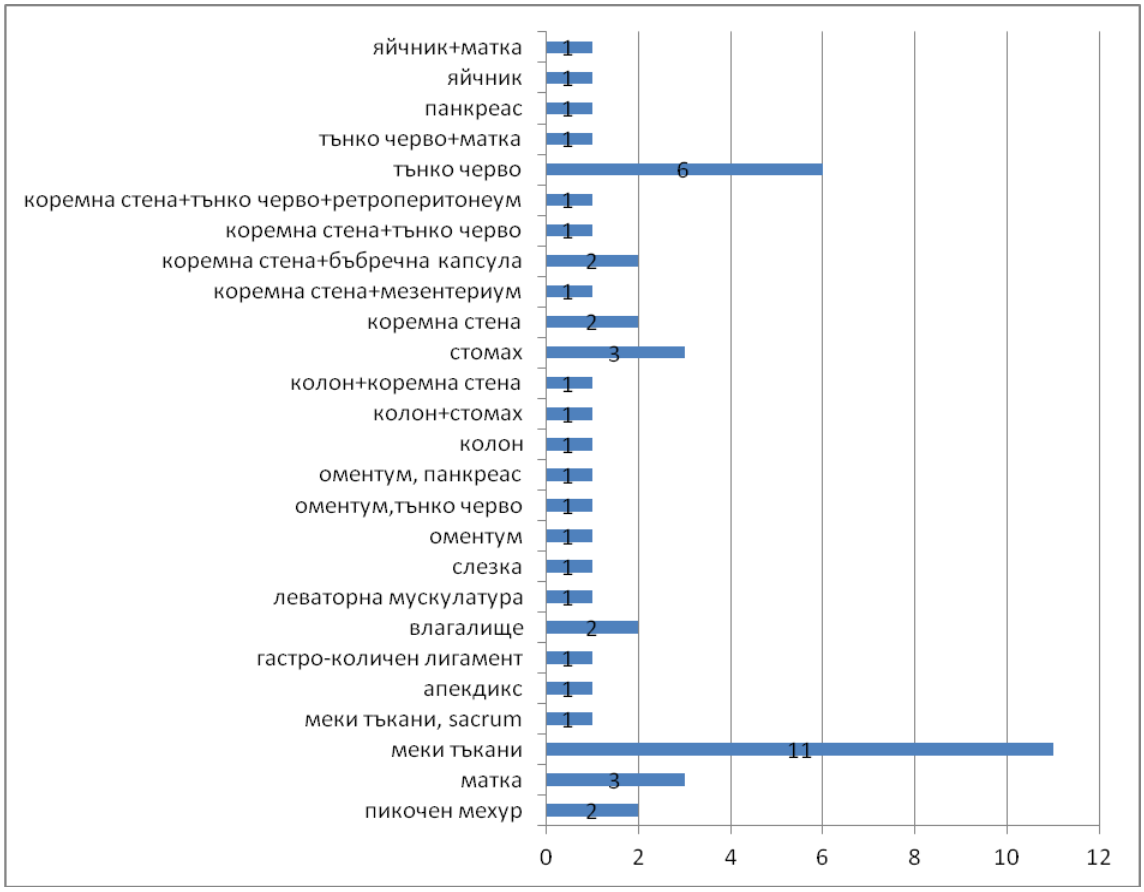
Табл. 3 Съответствие на клиничната и патохистологична диагноза по локализации на туморите

локализация	cT4	pT4	% съвпадение	p-value
rectum	**39**	**13**	**33,30%**	**0,053**
recto-sigmoidalis	**7**	**4**	**57,10%**	**1,000**
sigma	**18**	**4**	**22,20%**	**0,031**
colon descendens	**4**	**1**	**25%**	**0,625**
fl.coli lienalis	**11**	**4**	**36,40%**	**0,549**
colon transversum	**5**	**1**	**20%**	**0,375**
fl. coli hepatica	**5**	**4**	**80%**	**0,375**
colon ascendens	**9**	**4**	**44,40%**	**1,000**
coecum	**5**	**3**	**60%**	**1,000**
общо	**103**	**38**	**36,90%**	**0,010**
r-recidiv	**10**	**10**	**100%**	**Не може да се изчисли**

Рецидивните тумори априори се възприемат като напреднал туморен процес при наличие на съмнение за малигнена инфилтрация в околни структури, а при локорегионален малкотазов рецидив след ампутация на ректума по Miles, рецидивната формация винаги се приема за локално авансирал неопластичен процес. Когато броят на изследваните елементи е релативно малък (под 10) намерените p-стойности не са сигурни – при малки извадки не бива да се търси P-стойност. Възможно е голямо различие да не е статистически значимо, което се вижда и от горната таблица.

4.3.3 Малигнена инфилтрация при pT4-туморите

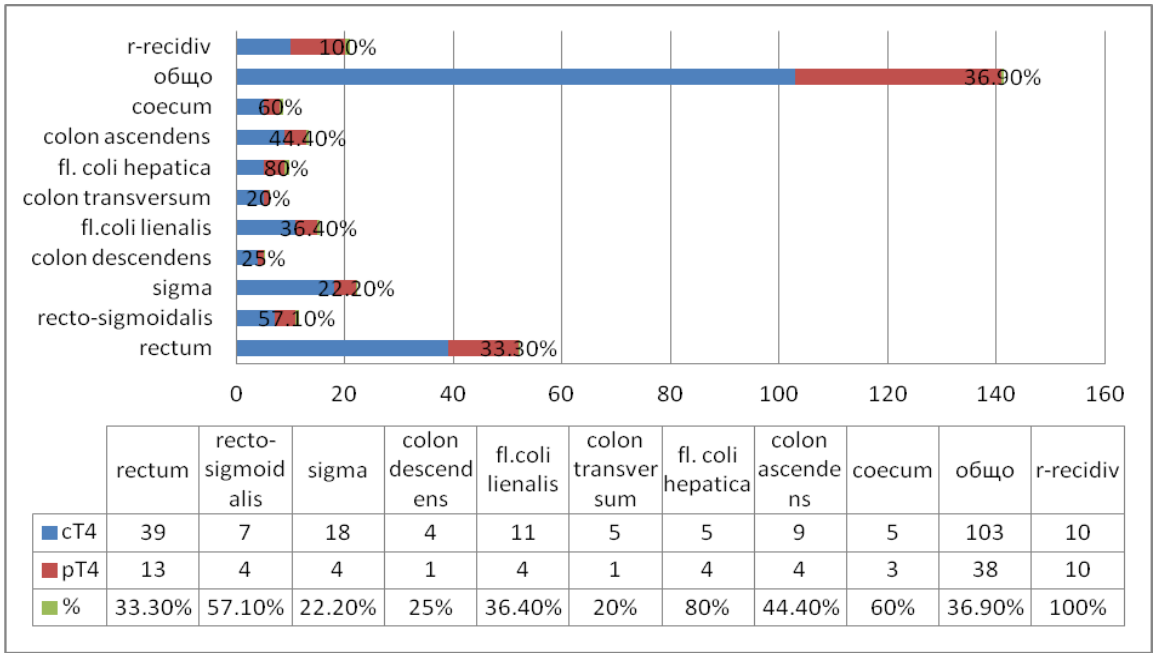
Данните за наличието, липсата и вида (заобикалящ тумора орган или структура) на малигнената инфилтрация са показани на следващата фигура:



Фиг. 18 Графично изображение на хистопатологично установена инфилтрация на pT4 тумора към съседни структури/органи (по съчетания)

Най-често локалното авансиране е протичало с инфилтрация на перитуморни меки тъкани в ретроперитонеум, мезентериум, мезоколон (с перфорация на покривния висцерален перитонеум). Следват, по честота, тънко черво, предна коремна стена, матка, стомах, оментум, дистантни отдели на колона, влагалище, яйчник и т.н. – поединично или в различни съчетания.

При всички рецидивни случаи със съмнение за малигнено ангажиране на околни структури, това е било 100% потвърдено от окончателния хистологичен резултат. Най-нисък процент съвпадение при туморите с локализация в ректум (33.3%), сигма (22.2%) и колон транзверзум (20%). Причина за това вероятно е подвижния интраперитонеален харктер на сигмовидното чрво и колон транзверзум, както и тесните пространствени взаимоотношения на ректума с околни структури, които, като цяло, водят до по-бързо начално прилепване (адхезия) на перитуморния възпалителен процес към околните структури, откривано интраоперативно и нуждата от радикални блокови резекции в опит за постигане на R0 „чистота” на резекционните линии.

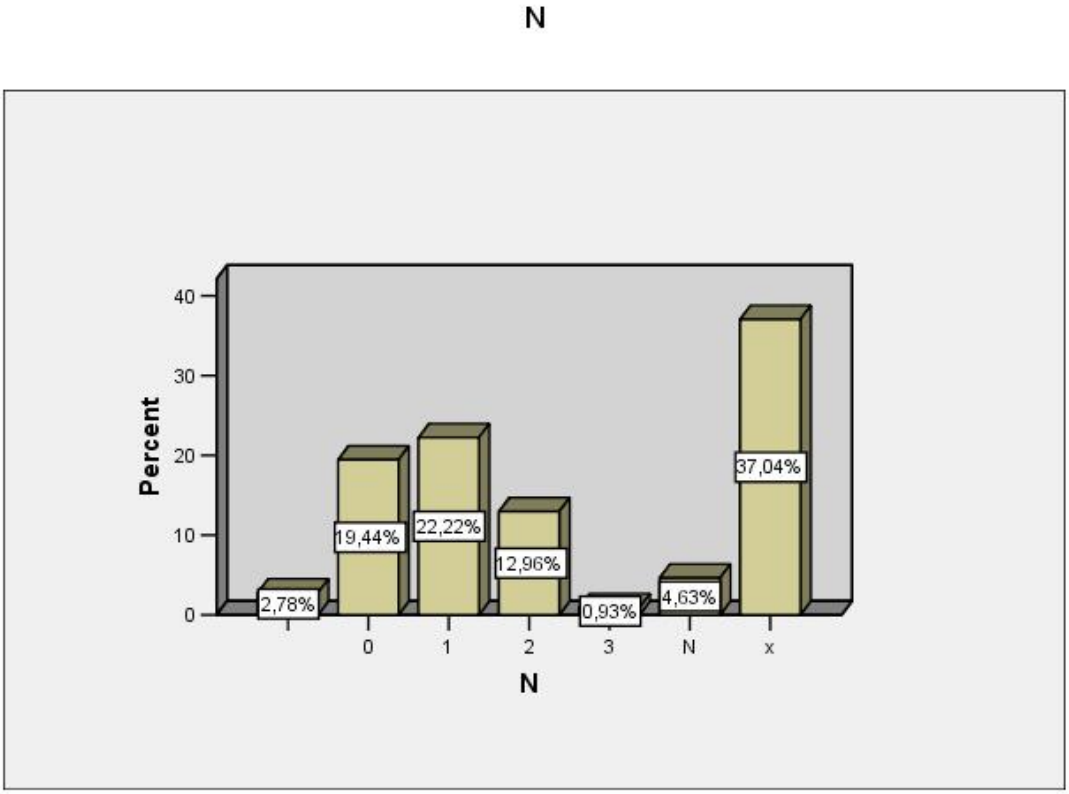


	rectum	recto-sigmoidalis	sigma	colon descendens	fl.coli lienalis	colon transversum	fl. coli hepatica	colon ascendens	coecum	общо	r-recidiv
cT4	39	7	18	4	11	5	5	9	5	103	10
pT4	13	4	4	1	4	1	4	4	3	38	10
%	33.30%	57.10%	22.20%	25%	36.40%	20%	80%	44.40%	60%	36.90%	100%

Фиг.19 Сравнително (абсолютни стойности и фигуративно) изображение на патохистологичното потвърждение на локално авансиралия характер на туморите по локализации (при n=103)

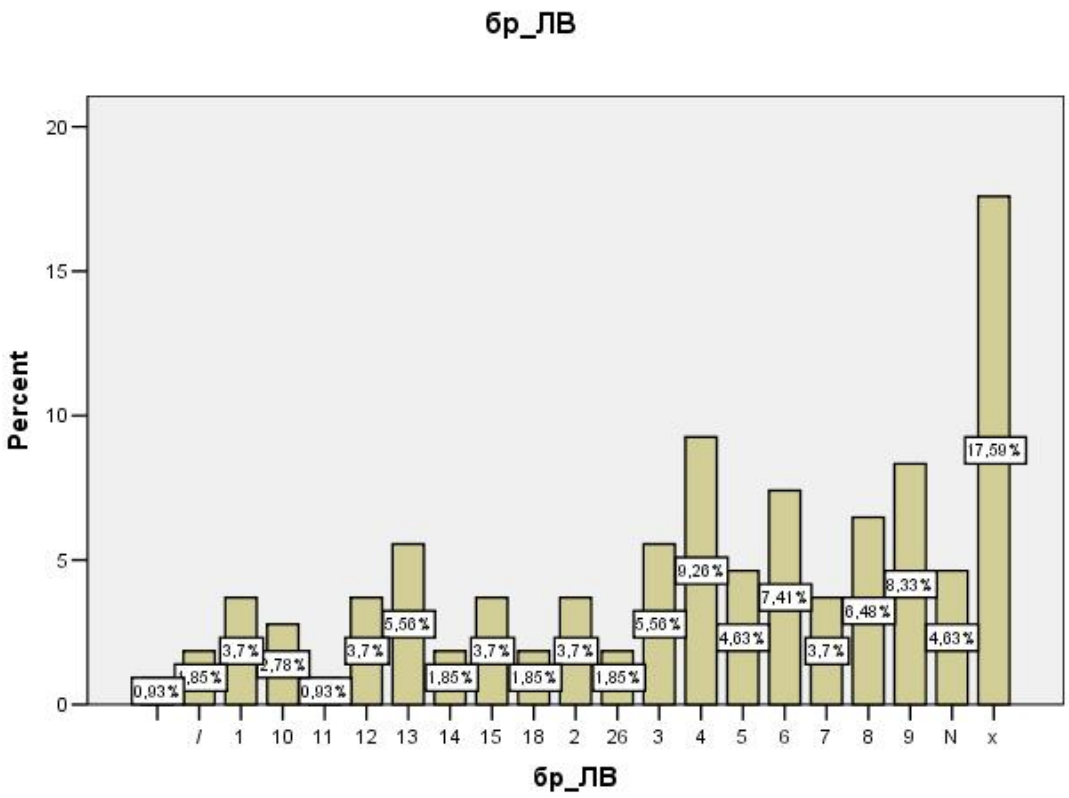
4.3.4 Определяне на pN-категорията при клинично ЛАКРК – cT4

По отношение на метастатичното засягане на регионалните лимфни възли, потвърдено при патохистологичното изследване на отстранените оперативни препарати данните показват следното:



Фиг.20 Схематично изображение на pN-категорията

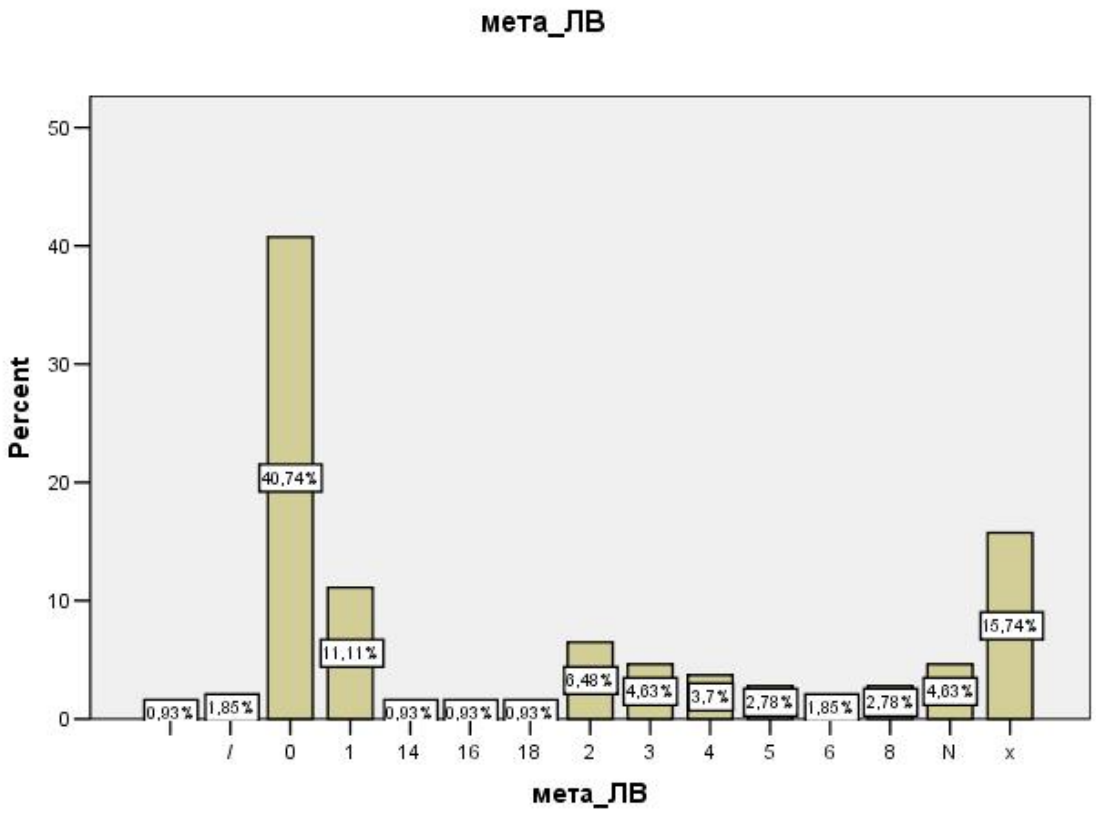
N(отпаднали) са петте изключени случая. Най-голям процент съставляват нодално позитивните pN1 случаи (22.2%). При проучването на хистологичните фишове и журнали прави впечатление, че в над 39% от разглежданите блокови резекции N-статусът не е адекватно определен при патохистологичното изследване, което представлява една негативна характеристика, особено в първата половина на разглеждания период. След 2008г. случаите с неадекватно определяне на нодалния статус са единични, но за съжаление и днес при разглеждане на официалната документация от патохистологичното изследване на оперативно отстранени спесимени при операции на колоректален рак, независимо от това дали е органно локализиран или локално авансирал тумор, нерядко броят на описаните изследвани лимфни възли е под минимално изискуемия – 12 отстранени и изследвани лимфни възли. Причините за това са или неадекватна интраоперативна лимфна дисекция, или некачествено обработване на спесимена от изследващия патологоанатом без използване на всички достъпни техники за щателно изолиране и изследване на всички налични в материала лимфни възли. От проучваната документация личат случаи на определяне на нодалния статус като „pN0", "pN1" или „pN2" при изолирани и изследвани под 12 броя лимфни възли (един от случаите е определен като „pN3"), а според възприетата TNM – класификация, дори и в по-старите й издания, това следва да бъде определено като "pNx". Некоректното отчитане на нодалния статус води до погрешно окончателно стадиране на пациента и неадекватно решение при разглеждането му от онкологичния комитет по отношение на адювантната терапия.



Фиг. 21 Графично изображение на брой отстранени и изследвани лимфни възли в изследваната група – cT4-пациенти

От данните се вижда, че само при 19.4% от болните, при които е извършена оперативна интервенция за локално авансирал карцином (n=103) патохистологично са изолирани и изследвани 12 и/или повече лимфни възли, при които може да бъде адекватно установен нодалния статус – pN.

По отношение на метастатичното засягане на изолираните и изследвани лимфни възли, данните са следните:



Фиг. 22 Графично изображение на метастатичните лимфни възли в групата cT4-пациенти

При 40.74% от изследваните възли не са открити метастази, при 20.4% не са изолирани, съответно изследвани лимфни възли в спесимена – в половината от тях се касае за рецидивни тумори, при които, с изключение на един, не са установени лимфни възли, което е обяснимо, тъй като са били отстранени чрез лимфната дисекция при първичната операция.

4.3.5 Изследване на метастатичен индекс в групата cT4-пациенти

Метастатичният индекс (MI) (т.е. съотношението между броя на метастатични възли и общият брой на изследваните възли) се оценява като един от решаващите прогностични фактори за прогнозата на болните – вероятността за възникване на ликорегионален рецидив и 5-годишна преживяемост, като проучванията в литературата посочват крайната MI стойност, възлизаща на <0.33 като такава, прогнозираща по-добра преживяемост в сравнение с по-висока от 0,33стойност. При анализиране на резултатите от радикално оперираните блокови резекции, данните сочат следното разпределение по показател – метастатичен индекс (аналогичен на lymph node ratio в проучвания на други карциномни локализации):

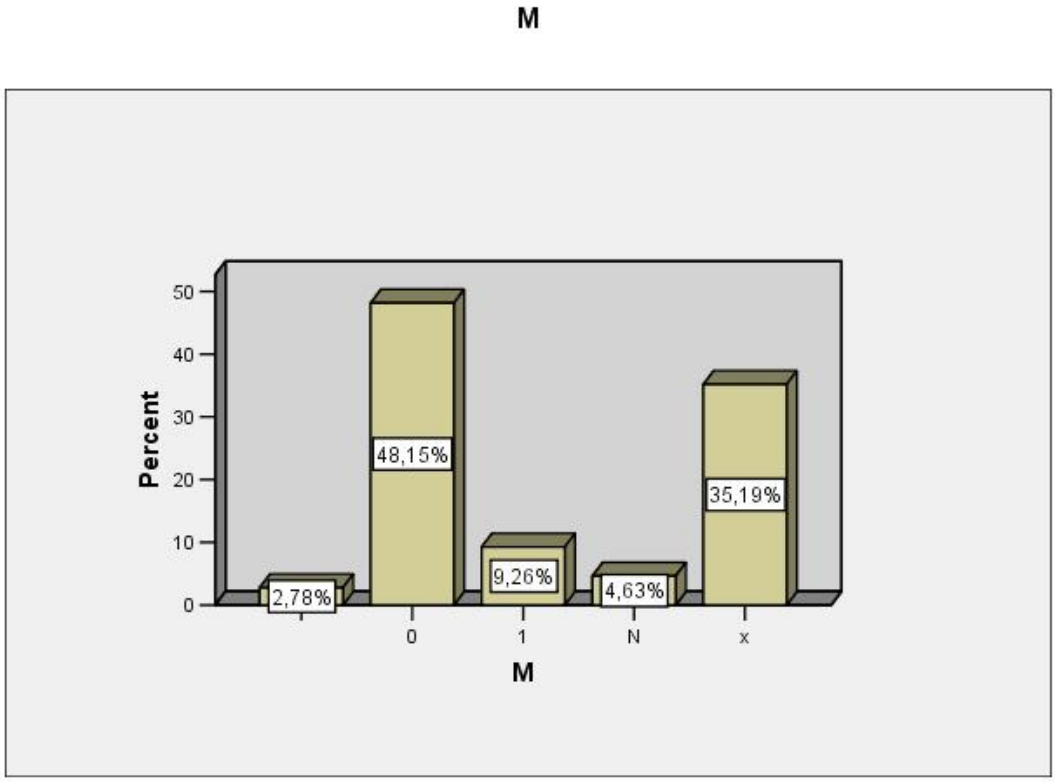
Табл. 4 Разпределение по групи според Метастатичен индекс (MI) на групата cT4-пациенти

индекс_групи метастатичен индекс					
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	1 < 0,33	**56**	**54,4**	**68,3**	**68,3**
	2 >= 0,33	**26**	**25,2**	**31,7**	**100,0**
	Total	**82**	**79,6**	**100,0**	
Missing	System	**21**	**20,4**		
Total		**103**	**100,0**		

По-голямата част от пациентите с комбинирани резекции – 68.3% са с „благоприятен" индекс, а 31.7% с лошо съотношение на метастатичните спрямо всички изследвани лимфни възли.

4.3.6 Далечни метастази в клинично определените ЛАКРК - cT4

Разглеждайки наличието или липсата на дистантни метастази в проучваната група болни, данните имат следната визуализация:

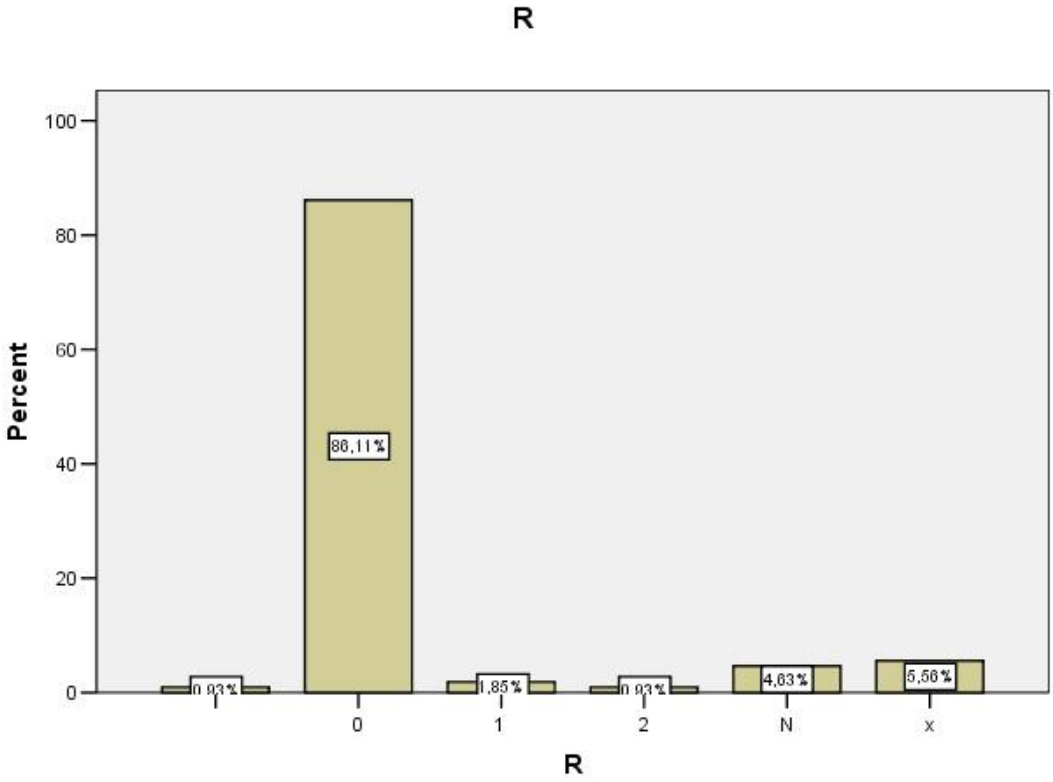


Фиг. 23 Графично изображение на pM-категорията в проучваната група - cT4-пациенти

При 10 от болните има хистологично потвърждение на дистантни метастази. При осем от тях има хистологично потвърждение за локално авансирал тумор – pT4. В 2 от тях се касае за рецидивен тумор. Разглеждането на оперативните протоколи, хистологичните фишове и ревизирането на препаратите показва, че в три от осемте случая на блок-резекции за локално авансирал тумор с дистантни метастази всъщност инфилтративната зона погрешно е възприета и описана като далечна метастаза. При останалите пет случая се потвърждава извършването на блокова резекция при наличие на чернодробни метастази – при три се касае за атипична чернодробна резекция на солитарна метастаза, а при другите двама – множествени далечни метастази.

4.3.7 Определяне на „чистота" на резекционните линии в cT4-групата (клинични ЛАКРК)

Проучвайки патохистологичното установяване на „чистотата" на резекционните линии при радикално оперираните болни с локално авансирали тумори даваме следната визуализация на данните:



Фиг.24 Графично изображение на pR – категорията на проучваните пациенти (общо n=108, като N=5 са изключени от проучването по критерии)

В 86.11% от блоковите резекции (93 болни) са установени „чисти" транзверзални и циркумферентна резекционни линии – pR0. При общо 7 от спесимените „чистотата" на резекционните линии не е определена в патохистологичния фиш - от резецираните 10 рецидивни локално авансирали тумори при 3 категорията "pR" не е определена при патохистологичното изследване, а при останалите три случая се касае за хистологично доказан pT4 първичен локално авансирал тумор. При 1 е установен pT3 тумор, но липсва документирана информация за резекционни линии. При два от изследвания отстранен хирургичен материал, доказан като pT4 е намерена микроскопска инфилтрация на една от резекционните линии, което превръща операцията в „онкологично нерадикална", и при само един от хистологично установените локално авансирали първични тумори е допусната блокова резекция в неабластични граници – cR2(pR2) със широка инфилтрация в ретроперитонеални меки тъкани и магистрални кръвоносни съдове, но без дистантни метастази, т.е. интраоперативно не е постигната онкологична радикалност и резекцията е „потенциално некуративна".

4.3.8 pR – категория при хистологично доказани (pT4) ЛАКРК

Разпределението по отношение „чистотата” на резекционните линии, резултат от комбинирани резекции при хистологично потвърдените локално авансирали тумори – 48 пациента е следното:

Табл.5 Разпределение на pR-категорията при хистологично потвърдените pT4-пациенти

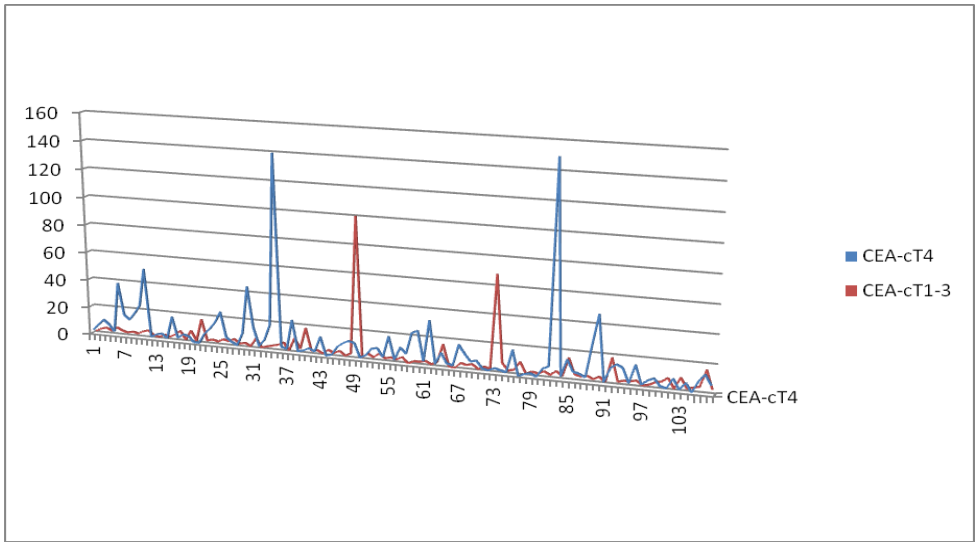
Групи_pT4					
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	1 pT4R0+rR0	**39**	**81,3**	**81,3**	**81,3**
	2 pT4R1	**2**	**4,2**	**4,2**	**85,4**
	3 pT4R2	**1**	**2,1**	**2,1**	**87,5**
	4 pT4Rx+rRx	**6**	**12,5**	**12,5**	**100,0**
	Total	**48**	**100,0**	**100,0**	

Както вече отбелязахме, към хистологично потвърдените pT4-болни прибавяме и тези с локо-регионални рецидиви, които, по своята същност, са локално авансирали туморни формации, тъй като не са ограничени в анатомичните рамки на чревния участък.

4.3.9 Характеристики на изследваните туморни маркери в групата с потенциално куративни резекции при локално авансирал тумор и сравнение с общата група болни с колоректален рак.

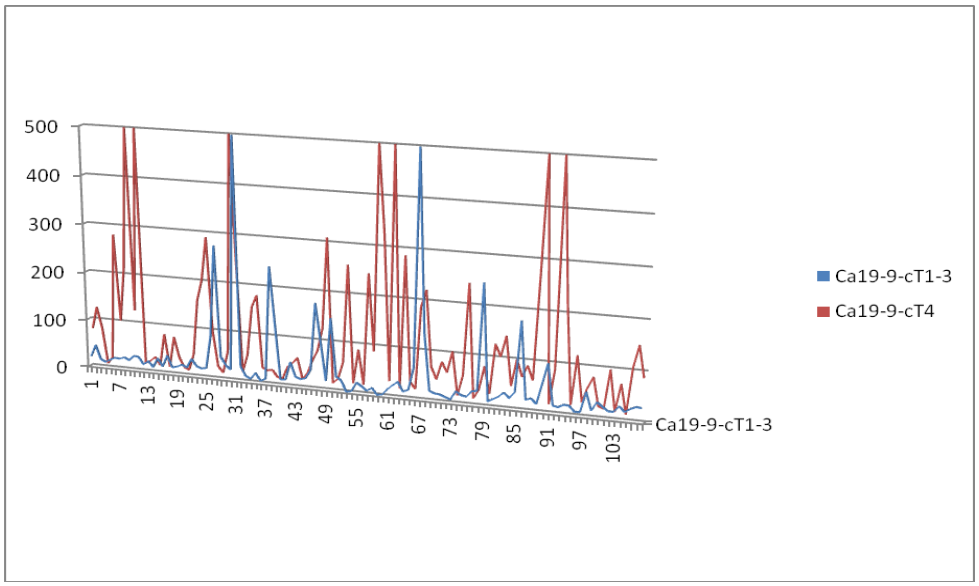
4.3.9.1 Карциноембрионален антиген и Ca 19-9

Разглеждайки изследвания универсален туморен маркер карциноембрионален антиген (CEA) (референтни стойности ≤ 5.0 ng/ml) прави впечатление сигнификантната разлика в серумните стойности при болните с локално авансирал рак в сравнение с общата група($p=0.043$) като и при двете групи, както се вижда от схемата, има пациенти с пикови стойности – дву- и трицифрени като тези пациенти са с генерализирани метастази



Фиг. 25 Разпределение на CEA в групите с локално авансирали и локално неавансирали тумори

Същата е зависимостта при изследване на серумното ниво на специфичния за колоректален карцином туморен маркер Ca19-9 (горна референтна стойност 37.0 U/ml) със статистическа значимост на общо повишените нива в групата на локално авансиралите тумори (p=0.039). И тук при случаите с далечна генерализация на заболяването се отбелязва сигнификантно увеличение на изследваните стойности спрямо горната граница на нормата, докато в редица случаи, както и при нивата на CEA, при хистологично потвърден локално авансирал тумор – pT4 без наличие на дистантни метастази, стойностите на туморните маркери са в референтни граници.



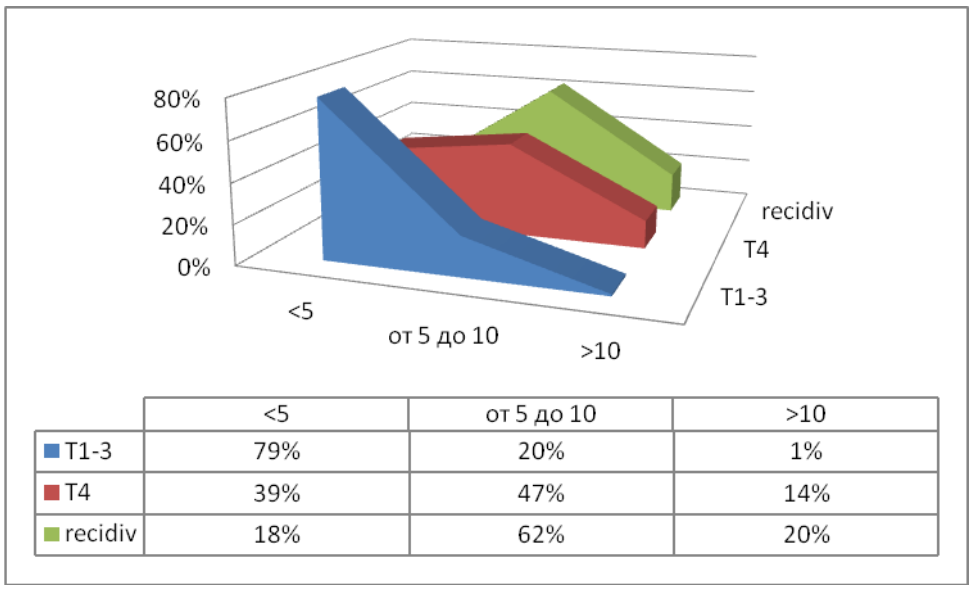
Фиг.26 Разпределение на Ca19-9 в групите с локално авансирали и локално неавансирали тумори

4.3.10 Определяне на хистологични и инфламаторни маркери при локално авансирал колоректален карцином

4.3.10.1 Определяне на стойностите на С-реактивен протеин в проучваните болни – функция на преживяемостта

При болните от нашето проучване изследване на нивото на серумния С-реактивен протеин е извършвано на планово оперираните 182 болни със съмнение за локално напреднал процес, без съмнение за такъв и рецидивните карциноми.

При отделните групи болни, според категорията pT ясно се вижда превалиране на завишените нива на CRP при локално напредналите форми:



	<5	от 5 до 10	>10
T1-3	79%	20%	1%
T4	39%	47%	14%
recidiv	18%	62%	20%

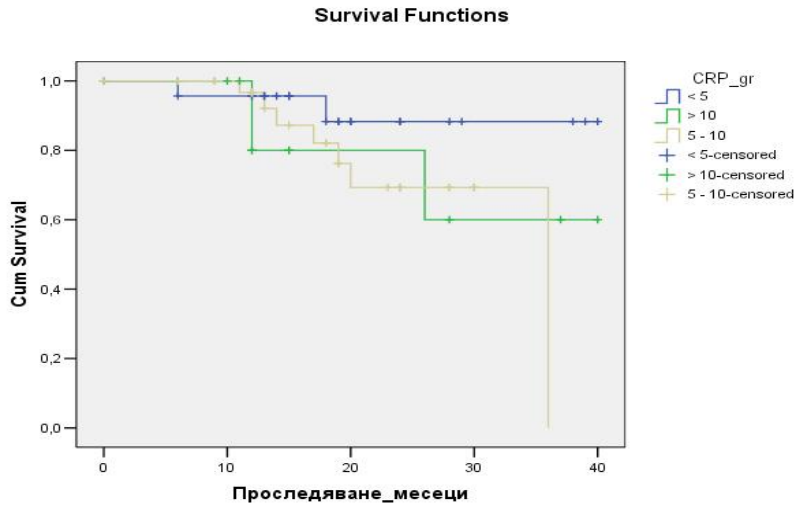
Фиг. 27 Разпределение на CRP според pT-категорията

Изследвайки преживяемостта в зависимост от стойностите разделихме болните на три групи – първа – стойности до горната референтна граница; втора – пациенти с двойно увеличение на CRP и трета – болни със стойности двойно и повече над горната референтна граница.
В група **CRP_gr< 5** средната преживяемост е 36,903 (32,836 ÷ 40,970);

В група **CRP_gr между 5 и 10** средната преживяемост е 21,962 (19,511 ÷ 24,413);

В група **CRP_gr > 10** средната преживяемост е 11,600 (8,887 ÷ 13,313).

Log Rank тестът показва, че има статистически значима разлика на преживяемостта между групи < 5 и 5 - 10 (P=0,003), както и между групи < 5 и > 10 (P=0,0024), също има такава разлика между групи 5 - 10 и > 10 (P=0,004). Може да се каже, че CRP_gr е фактор, който влияе върху преживяемостта, както се вижда от следните две фигури:

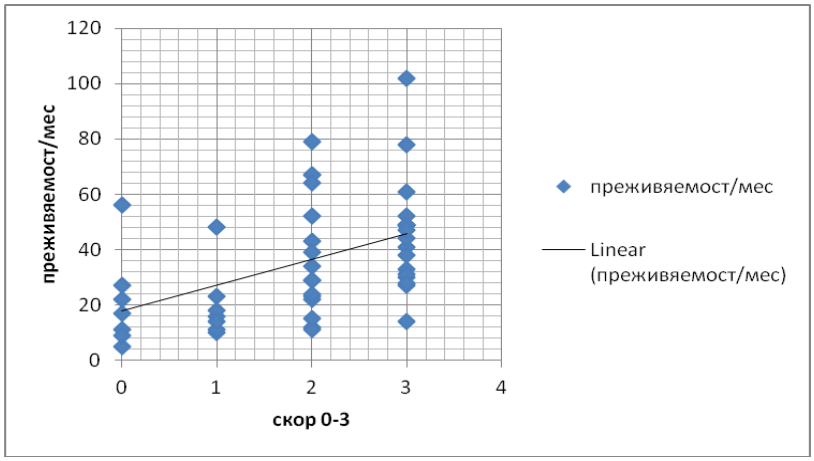


Фиг.28 Преживяемост на изследваните болни в зависимост от стойностите на CRP (рисков фактор за преживяемостта)

4.3.10.2 Jass-Klintrup-критерий

Идеята на проучването и определянето на подобни хистологични и инфламаторни маркери при локално авансирали колоректални тумори се базира на презумпцията, че при локализиран КРК наличието на ясно изразена лимфоцитна инфилтрация около и в тумора, установена чрез стандартно хематоксилин-еузин оцветяване (HE), е асоциирана с подобрена преживяемост.

Локалната възпалителна реакция на организма спрямо туморната тъкан определихме, с помощта на Клиничен център по клинична патология, чрез субективното измерване, по време на патохистологичното изследване на предоперативен биопсичен материал и на оперативно отстранения спесимен, на инфламаторното инфилтриране на тумора от всички клетъчни типове от бялата кръвна редица и класифицирането му на ниска и висока степен, което определя Jass-Klintrup-критерия за преживяемост при потенциално куративна резекция на авансирал (инфилтриране на околни структури и органи и/или лимфновъзлово позитивен) тумор. Определя се т.нар. „перитуморна лимфоцитна инфилтрация", която отразява стромалния отговор в туморния инвазивен ръб. Специфични характеристики са: наличието или отсъствието на съединителнотъканни повлекла или слоеве в дълбоките части на туморната пенетрация; значителна инфилтрация от неутрофили, макрофаги, еозинофили, лимфоцити и плазмоцити между жлезните структури на туморната тъкан; и най-важното – наличие или липса на оформена съединителнотъканна строма. Туморите се стадират по 4 точки. Скор 0 – липсва увеличение на инфламаторните клетки в дълбоките участъци на туморния инвазивен ръб; 1- средно или откъслечно увеличение на инфламаторните клетки; 2- изразена инфламаторна реакция, формираща слоеве в инвазиращия туморен ръб с наличие на деструкция на острови от туморни клетки; и 3- изобилна възпалителна инфилтрация в извазивния ръб с проява на честа деструкция на туморни клетъчни острови.

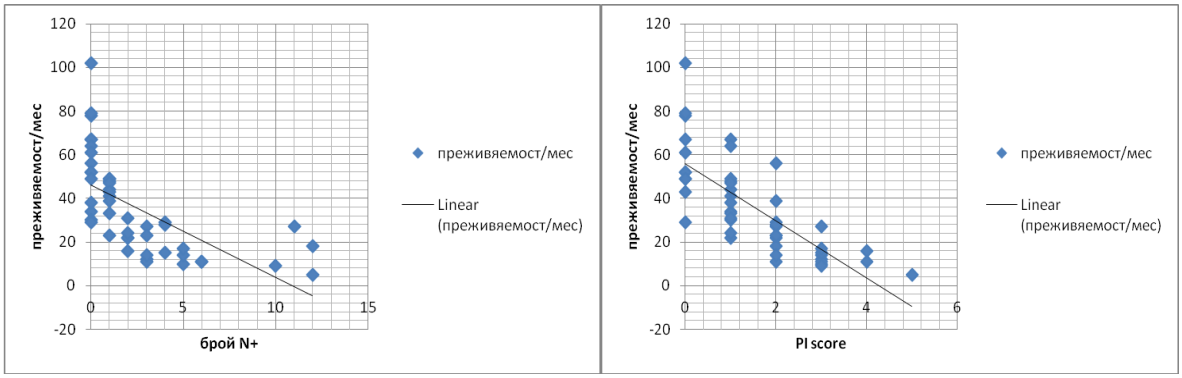


Фиг. 29 Jass-Klintrup разпределение на групата pT4-локално авансирали тумори

Данните от изследването на 48-те болни с хистологично потвърдени локално авансирали тумори показват сигнификантно повишена преживяемост при по-висок скор, показващ по-изразена инфилтрация на туморния ръб от инфламаторни клетки на локалния имунен отговор (p=0.0370). Значимостта на това изследване би могла да се проявява в императивното изискване от хирурга към ендоскопското изследване в предоперативния период за добиване на достатъчен брой и тъканен обем т.нар. щипкови „макробиопсии", взети от туморната тъкан максимално близо до туморния ръб и щателното им патохистологично изследване с определяне на съответния Jass-Klintrup-скор. Това би донесло ценна информация при планирането обема на предстоящата оперативна интервенция в полза на агресивния подход като „потенциално куративна" мултивисцерална резекция при данни от образните изследвания за локално авансирал туморен процес с достатъчно добра прогноза (висока степен – скор 2-3) за преживяемостта – "survival rate".

4.3.10.3 Petersen prognostic Index (PI)

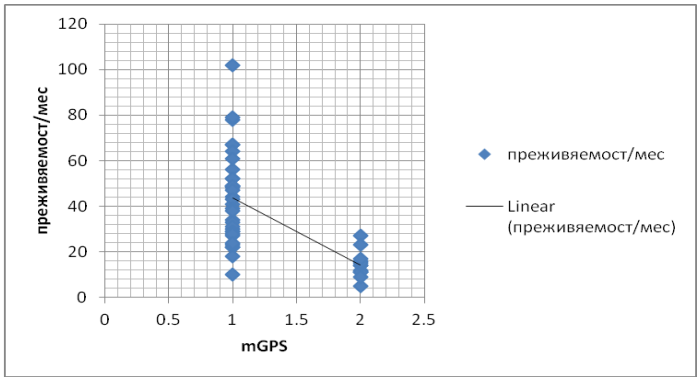
Допълнителни клинично приложими прогностични критерии, определени при следоперативното хистологично изследване на отстранения спесимен, предоставящи независима прогностична информация след резекция на нодално-отрицателен локално авансирал тумор са идентифицирани като следните: перитонеално участие (P +/-), венозна инвазия (както субмукозно, така и екстрамурално) (V0/1), ангажиране на резекционните линии (R0/1) и перфорация през тумора, модифициран от нас скор с прибавяне на допълнителен фактор - периневрална инвазия (Pn+/-) . Така нареченият Petersen прогностичен индекс (PI) комбинира тези пет фактора в точкова система: 0-5 (0-отсъствие на всички фактори, съответно, наличие на 1 позитивен до 4 позитивни и 5-наличие на всички фактори). Пациентите имат по-лош резултат, когато повече от тези характеристики са налице. Така в група с нодално негативно заболяване, която прави 44% от изследваните болни с cT4 карцином, 5 годишна преживяемост е отчетена в 49%. При случаите, обаче, при които са налице високорискови патохистологични характеристики по PI, преживяемостта е подобна на нодално позитивните стадии (p=0.702). Индексът Petersen селектира пациенти с висок риск от туморен рецидив, които биха имали полза от агресивно адювантно лечение и се потвърждава при cT4-болните в Dukes B и C (с един положителен възел) стадии.



Фиг. 30 Сравнение между модифициран Petersen прогностичен индекс (PI) при изследваната група pT4 N0/1(1 положителен лимфен възел) болни (вляво) и преживяемост в зависимост от брой метастатични (N+) лимфни възли (вдясно)

4.3.10.4 Модифициран Glasgow prognostic score (mGPS)

Определянето на системната имунно-възпалителна реакция определихме чрез модифициран Glasgow prognostic score (mGPS), отчитащ пациенти с увеличение на предоперативно определеното серумно ниво на С-реактивния протеин (>10 mg/L) и хипоалбуминемия (<35 mg/l) въз основа на доказателствата, че хипоалбуминемията при пациенти с локално авансирал КРК без повишение на CRP не е сигнификантно свързана с раково-специфичната преживяемост. По този начин болните с предоперативно повишен CRP се разпределят в модифицирания GPS скор (mGPS) като 1 или 2, взависимост от наличието или липсата на предоперативно определена хипоалбуминемия.



Фиг. 31 Графично изобразяване на функцията на mGPS и преживяемост в групата pT4 – болни

Данните показват сигнификантна разлика в преживяемостта между групите със скор 1 и 2 (p=0.0311). Значимостта на прогностичния показател mGPS се изразява в това, че той не е свързан нито с Dukes-стадия, нито с перитуморното възпаление, но е асоцииран с повишеното ниво на циркулиращите левкоцити, в частност – повишени неутрофили, но понижени лимфоцити, като mGPS има сигнификантна връзка с по-лоша раково-свързана преживяемост. Основата за това е, че системните инфламаторни маркери, като CRP, играят централна роля в изявата на взаимоотношенията между тумора и организма, като повишението им отразява компрометиран клетъчно-медииран

имунитет, изразяващ се в лимфоцитопения и недостатъчен Т-лимфоцитен отговор към туморния процес. Предоперативното му определяне би подпомогнало разпределението на пациентите с локално авансирал КРК в специфични групи, по отношение на допълнителни показания за агресивно оперативно поведение или палиативна операция, както и в специфичното им проследяване.

4.3.11 Определяне на преживяемостта при отделните групи болни Определяна е преживяемостта до крайна дата на проследяване – 31.12.2013г.

4.3.11.1 Сравняване на преживяемостта при различни pT – категории

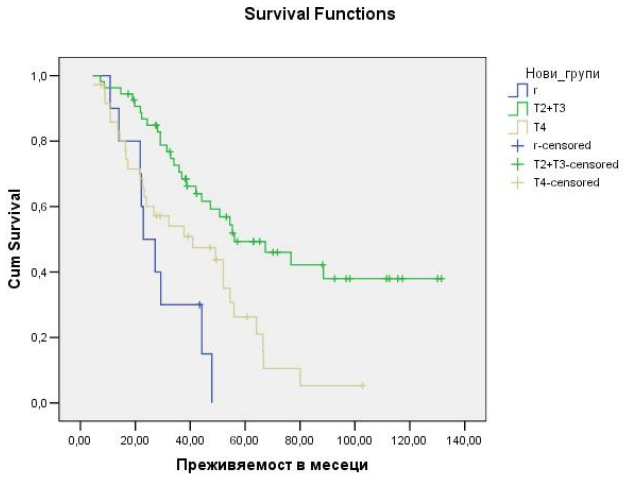
При проучване на преживяемостта хистологично потвърдените и разпределени в групи според pT-категорията болни, данните сочат следното:

Табл.6 Kaplan-Meier разпределение на групи пациенти с комбинирани резекции според pT-категория - функция на преживяемостта

Pairwise Comparisons

	Нови_групи	pT4		pr		pT2+pT3	
		Chi-Square	Sig.	Chi-Square	Sig.	Chi-Square	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	pT4			**2,930**	**,087**	**9,507**	**,002**
	pr	**2,930**	**,087**			**13,411**	**,000**
	pT2+pT3	**9,507**	**,002**	**13,411**	**,000**		

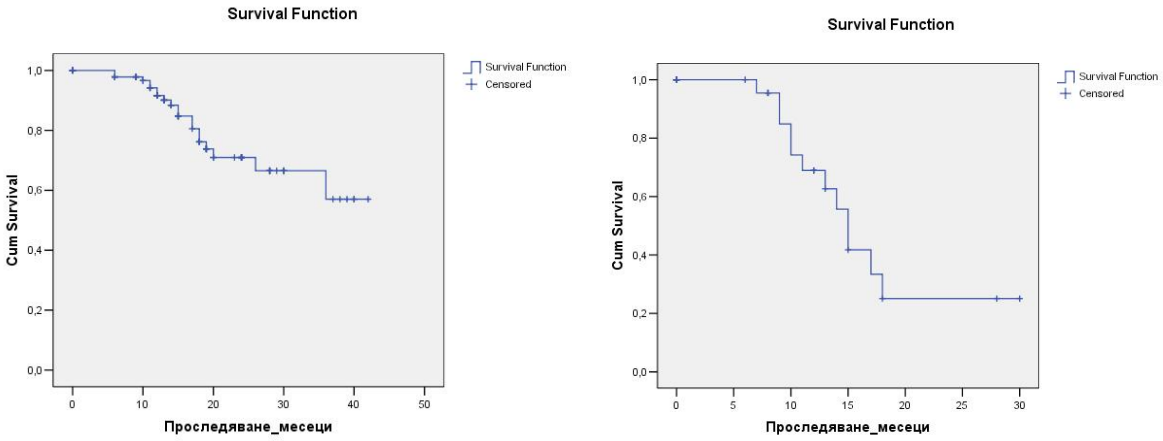
Log Rank тестът показва, че има статистически значима разлика на преживяемостта между групите Т4 и Т2+Т3 (в групата Т2+Т3 преживяемостта е по-голяма) (P=0,002), както е между r и Т2+Т3 (в групата Т2+Т3 преживяемостта е по-голяма) (P<0,0001).



Фиг. 32 Фигуративно изображение на функцията на преживяемост при стратифицирани pT-категории с блокови резекции

4.3.11.2 Сравнение на преживяемостта при комбинирани резекции и палиативни операции

При пациентите с извършени блокови резекции („потенциално куративни операции”) – cT4 е намерена следната преживяемост, приблизително равна на **33 месеца (32,856)** с 95% доверителен интервал (29,349 ÷ 36,319). В същото време, при извършени палиативни операции при cT4 болни средната преживяемост е равна на **17,241 месеца** с 95% доверителен интервал (13,286 ÷ 21,196). Медианата е 15 с 95% доверителен интервал (13,254 ÷ 16,746).



cT4 – комбинирани резекции cT4 – палиативни интервенции

Фиг. 33 Графично изображение на функцията на преживяемост при cT4-пациентите (сравнение между комбинирани резекции и палиативни операции).

Горните данни ясно показват статистически значима разлика (p=0,00129) в постигането на по-продължителна преживяемост (survival rate) при агресивното хирургично поведение спрямо локално авансиралия туморен процес, в сравнение с извършването на палиативна процедура.

4.3.11.3 Изчисляване на функцията преживяемост в зависимост от „чистотата” на резекционните линии pR при комбинираните оперативни интервенции

При хирургичните интервенции върху болните с пред- и/или интраоперативно макроскопски установено прорастване на тумора извън границите на чревния участък в околни структури, сме се придържали към задължителното правило за постигане на „чисти” резекционни линии (лонгитудинални – проксимална и дистална;циркумферентна), избягвайки дисецирането по тъп и/или остър начин на перитуморните адхезии.

При 3 от четирите случая с установена следоперативно микроскопска туморна инвазия в резекционна линия (и при четирите случая се касае за циркумферентната) е извършена дисекция на част от туморната обиколка в ретроперитонеалното пространство с непосредствена близост до магистрални кръвоносни съдове, поради риск от ятрогенна лезия, което потвърждава, че избягването на дисекционния подход е

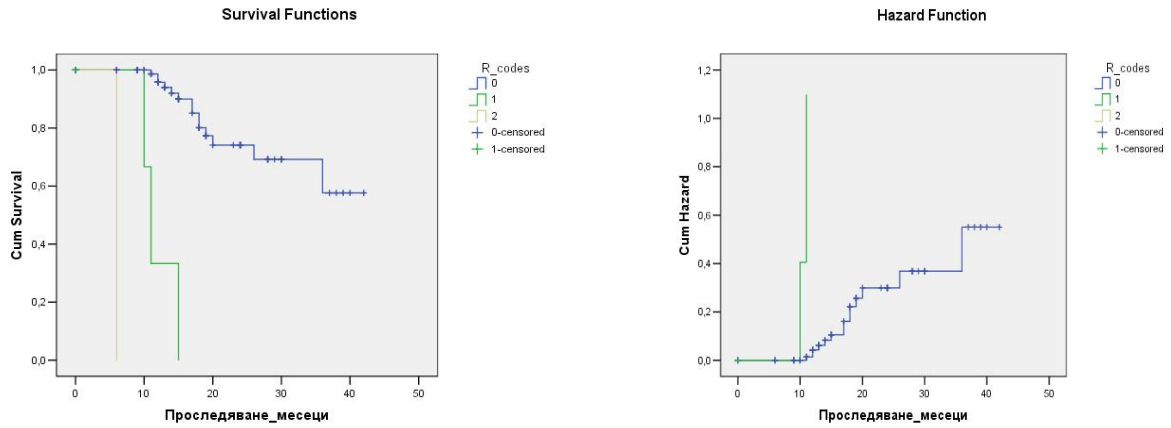
задължително и несъобразяването с това води до разсейване на туморни клетки в туморното ложе или в дистантни области.

Проследена е преживяемостта на 92 болни от групата на 103 болни с блокови резекции. От тях в групата R0 средната преживяемост е 33,858 (30,252 ÷ 37,463); В група R1 средната преживяемост е 12,000 (9,006 ÷ 14,994); тук може да се изчисли и медианата – тя е 11 месеца с 95% доверителен интервал (9,400 ÷ 12,600). Медиана 11 означава, че половината от хората до този месец, включително, са починали, а другите са живи;Тъй като в група R2 има само един човек, то той има преживяемост 6 месеци със същия доверителен интервал.

Табл.7 Функция на преживяемостта при комбинираните резекции спрямо pR-категорията

Pairwise Comparisons							
	R_codes	**R0**		**R1**		**R2**	
		Chi-Square	**Sig.**	**Chi-Square**	**Sig.**	**Chi-Square**	**Sig.**
Log Rank (Mantel-Cox)	**R0**			40,058	,000	83,000	,000
	R1	40,058	,000			3,000	,083
	R2	83,000	,000	3,000	,083		

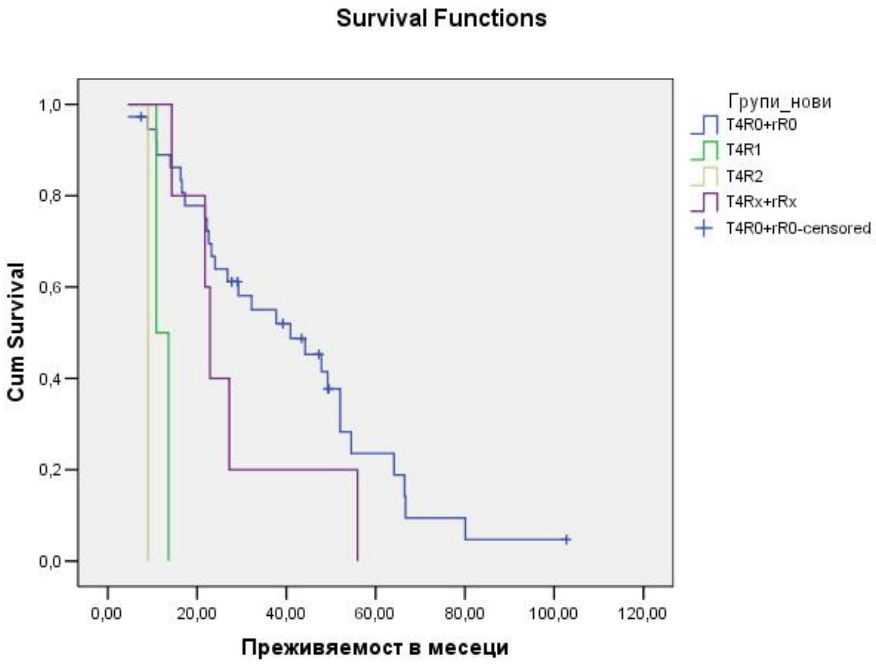
Log Rank тестът показва, че има статистически значима разлика на преживяемостта между групи pR0 и pR1 (P<0,0001), както и между групи pR0 и pR2 (P<0,0001), но няма такава разлика между групи pR1 и pR2 (P=0,083). Случаят с pR2 е 64 г. мъж с нискодиференциран локално авансирал тумор на средна и дистална трета на ректума, без предоперативно проведена коректна образна диагностиччна оценка (неизвършени CT-scan, MRI или ендолуменна ехография) като широката инфилтрация към латерална тазова стена е установена интраоперативно, при напреднала дисекция на ректума. Патохистологичното изследване е потвърдило преминаването на резекционната линия през туморни тъкани. Този резултат е определил и изключително късия срок на преживяване след операцията.



Фиг. 34 Фигуративно изображение на функцията на преживяемостта при комбинираните резекции спрямо pR-категорията

При проучване на болните, претърпели блокови резекции поради съмнение за локално авансирал тумор и следоперативно патохистологично доказан такъв – 48 болни (pT4 плюс групата на локо-регионалните рецидивни тумори – рецидив след инициалната операция не в лумена на червото (анастомотичен рецидив), а на мястото на туморното ложе (локо-регионален), след последвалата екстирпация (най-често в блок с околни структури и части от органи) данните за преживяемостта са следните (проследени са 45 болни от 48-те, липсват данни за трима):

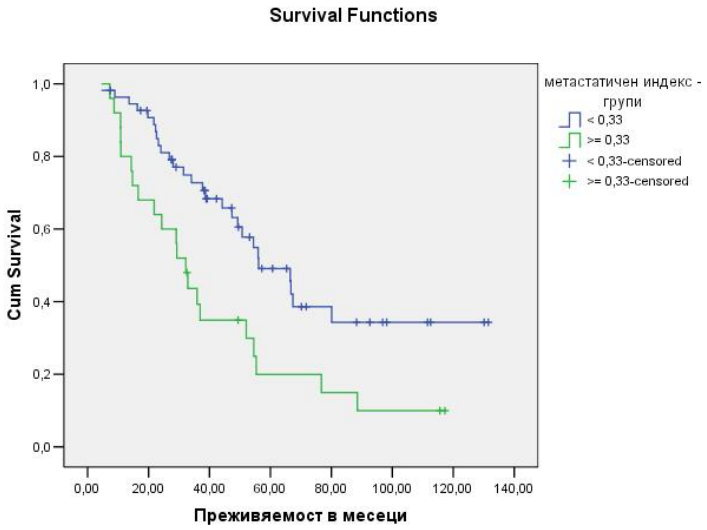
Log Rank тестът показва, че има статистически значима разлика на преживяемостта между групите pT4R0+prR0 и pT4R1 (P=0,001), между pT4R0+prR0 и pT4R2 (P=0,001), между pT4R1 и pT4Rx+prRx (P=0,008), както е между pT4R2 и pT4Rx+prRx (P=0,025). Логично е да се интерпретират средните преживяемости, тъй като за някои от медианите няма 95% доверителен интервал. При интерпретацията трябва да се има предвид, че в две от групите има само 1 и 2 души. По принцип сравнение при такива групи не бива да се прави.



Фиг. 35 Фигуративно разпределение на преживяемостта – функция на pT4+pr/pR при комбинираните резекции

4.3.11.4 Определяне функцията на преживяемост в зависимост от Метастатичен индекс (MI) при комбинираните оперативни интервенции

Определена е преживяемостта при 80 от пациентите (при 82 от групата – 103 комбинирани резекции е изчислен MI). Данните за преживяемостта на потенциално куративните резекции спрямо метастатичния лимфновъзлов индекс сочат следното: със стойност < 0.33 са 55 болни,а ≥ 0.33 са 25 болни като Log Rank тестът показва, че има статистически значима разлика на преживяемостта в двете групи (в първата група преживяемостта е по-голяма (P=0,004).



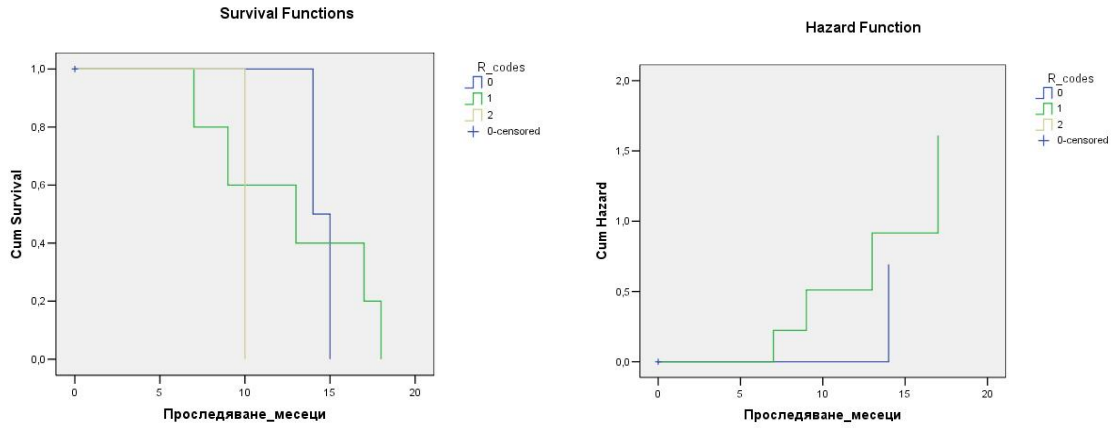
Фиг. 36 Фигуративно изображение на функцията на преживяемостта спрямо групи с различен Метастатичен индекс (MI) при комбинираните резекции

4.3.11.5 Определяне на преживяемостта при локално рецидивни тумори

В групата на всички оперирани с локални рецидивни тумори – рецидив след инициалната операция в лумена на червото (анастомотичен рецидив), а не на мястото на туморното ложе (локо-регионален), след последвалата реоперация данните за преживяемостта са следните – проследени са 49 пациента:

В група R0 средната преживяемост е 19,500 (13,520 ÷ 25,480); В група R1 средната преживяемост е 12,800 (8,578 ÷ 17,022); тук медианата е равна на 13 месеца с 95% доверителен интервал (4,412 ÷ 21,588); в група R2 има само един човек, то той има преживяемост 10 месеца със същия доверителен интервал.

Log Rank тестът показва, че няма статистически значима разлика на преживяемостта между групи R0 и R1 (P=0,890), както и между групи R0 и R2 (P=0,157), също няма такава разлика между групи R1 и R2 (P=0,583). Разбира се, малкият брой не дава достатъчна статистическа представителност на данните.



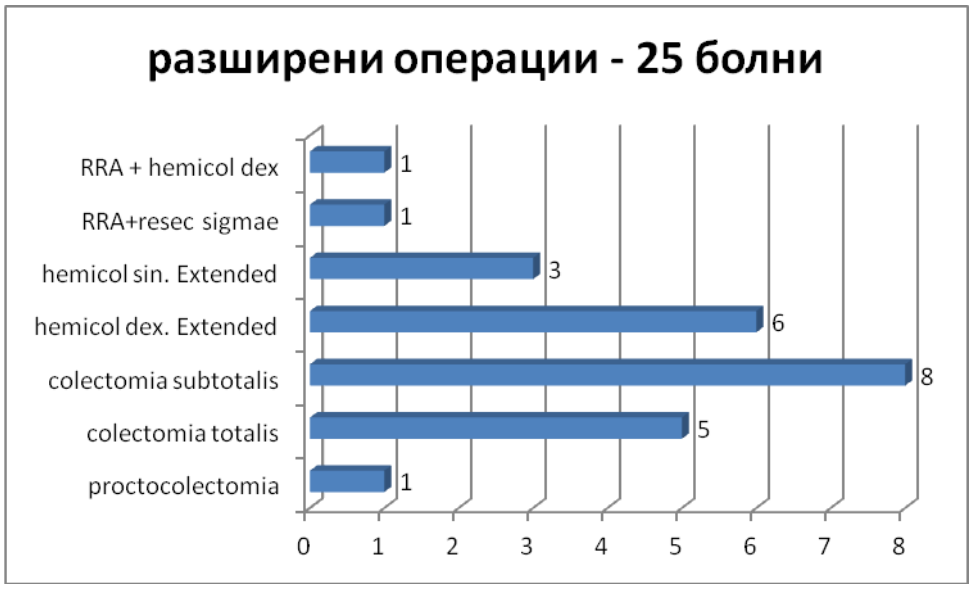
Фиг. 37 Фигуративно предстявяне на функцията на преживяемостта при локо-регионалните рецидиви

Малкият брой не е показателен за статистически цели, но данните подкрепят твърдението, че локо-регионалните рецидиви a priory трябва да се приемат за локално напреднало туморно заболяване и изискват агресивен подход в стремеж за радикално отстраняване на туморните инфилтративно зони.

4.4 Разширени оперативни интервенции

Разширените оперативни интервенции са предимно по повод първично множествена неоплазия, локално авансиране в комбинация с интраоперативно установен cN2 статус, усложнен колоректален рак, изискващ разширяване на резецирания участък или локализация в колон транзверзум. Разширени радикални оперативни интервенции са извършени при 25 болни с коло-ректален рак, от които при 1 по повод карцином на дясна флексура с локално авансиране и усложнена форма – перитуморен абсцес с увеличени лимфни възли по хода на средната колична артерия, при 8 - локализация в колон транзверзум - един метахронен тумор след предходна лява хемиколектомия, при 6 случая – пред- или интраоперативно установено наличие на два синхронни тумора с локализация в различни отдели на колона и ректума, наличие на зколачестен тумор в комбинация с множествена или дифузна полипоза в останалата част/други сегменти на дебелото черво и ректума – при 4 болни, лява флексура с локално авансиране и/или макроскопски установени увеличени лимфни възли в основата на средната колична артерия – при 3, десценденс и сигма – при 1 случай с локално авансиране и дифузна полипоза при 2 случая. Извършени са: проктоколектомия при 1 болен с карцином на ректума и генерализирана полипоза на всички отдели на колона, впоследствие доказана като FAP. При специализацията на дисертанта в Израел – участие като първи асистент в седем проктоколектомии при FAP – 2 случая и IBD-хроничен улцеро – хеморагичен проктоколит със синхронна дегенерация – при 5 случая с формиране на илео-анален J-pouch при използване на Stapler – линеарни и кръгови. Колектомия тоталис е извършена при 5 болни при синхронни карциноми с множествена полипоза, субтотална колектомия при 8 болни при локализация в колон транзверзум със синхронна множествена полипоза или метахронен тумор след предходна дебелочревна резекция,

разширена дясна хемиколектомия при 6, при 3 болни бе направена разширена лява хемиколектомия, при един болен ниска предна резекция, разширена с резекция и на сигмата поради синхронни тумори и при един болен – предна резекция на ректума с първична десцендо-ректо анастомоза плюс дясна хемиколектомия поради синхронен малигнен тумор в десния колон.



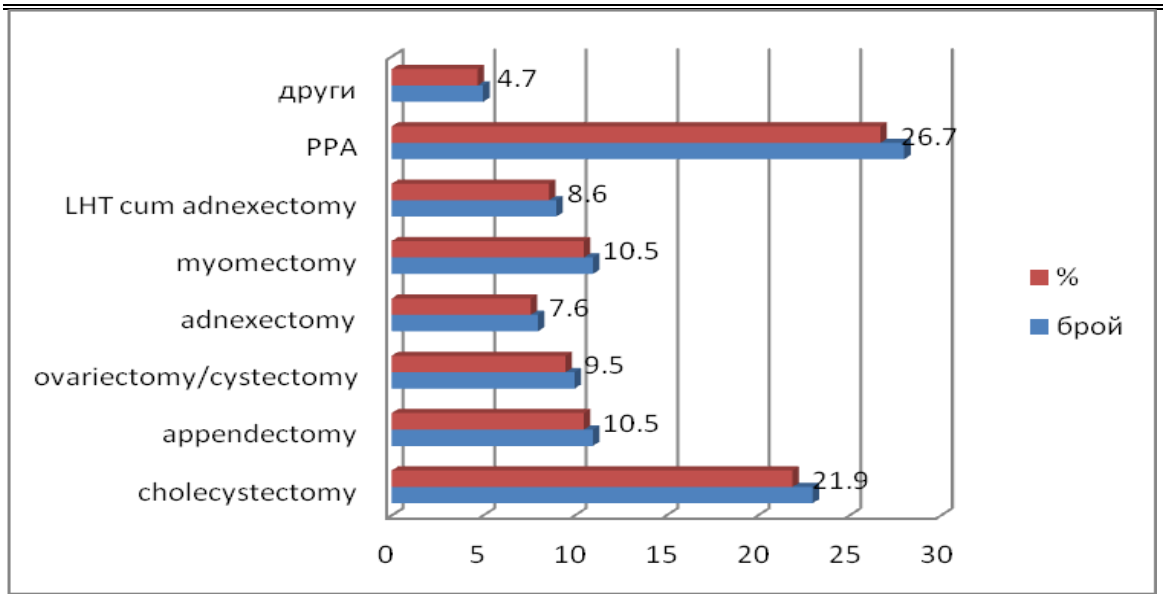
Фиг. 38 Разширени операции – видове

В 5 от случаите, изисквали извършването на разширена операция, една от причините (една от синхронните лезии) е била тумор с локално авансирал инфилтративен растеж, успоредно с макроскопски данни за увеличени, съмнителни за метастатични, лимфни възли във втори лимфен регион, спрямо конкретната локализация.

4.5 Съчетани оперативни интервенции

Наличието на колоректален рак в съчетание с друго неонкологично хирургично заболяване е наложило извършване на съчетани оперативни интервенции в 105 от случаите. Такова е определението за „синхронна", „съчетана" операция, т.е. интервениране и върху съпътстваща друга, несвързана с малигненото заболяване, патология. В литературата съществува, възприето от много автори, схващане, че едномоментното интервениране върху синхронни дистантни метастази (метастазектомии, типични и атипични чернодробни резекции, имплантиране на Port-a-Cath в arteria hepatica propria през arteria gastroduodenalis – при 12 от нашите случаи; съчетание с високочестотна радиофреквентна термоаблация на нерезектабилни чернодробни метастази – при 10 от нашите случаи) също представлява „съчетана" операция. Тези случаи са обект на много други проучвания и не се разглеждат подробно в настоящия труд. При извършване на комбинирани и радикални оперативни интервенции се придържахме към следната последователност - най-напред извършвахме операцията по повод придружаващото заболяване, а след това резекция

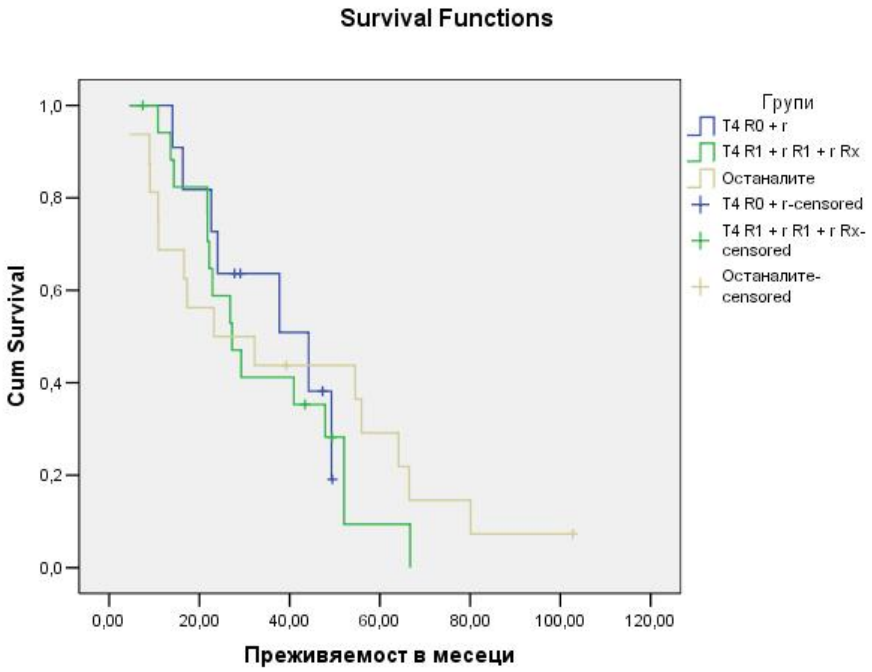
или ампутация на правото черво. При това времетраенето на основната операция се удължаваше средно с не повече от 15-30 мин.
Най-честите съчетани операции в разглежданата група са свързани с едномоментно отстраняване на жлъчен мехур (21.9%) по повод съпътстващ калкулозен холецистит и пластика на предна коремна стена (Plastica parietis abdominis – PPA – 26.7%) поради различни видове първични хернии или евентрации.



Фиг. 39 Съчетани оперативни интервенции – допълнително оперирани органи

Други често извършвани съчетани интервенции са свързани с патология на вътрешните гениталии при жени – отстраняване на синхронни яйчникови кисти, миомектомии, хистеректомии, както и апендектомии, ехинококцектомии в хепар, дивертикулектомии и други. Акцентът в случая се поставя при 10 случая на съчетани операции, свързани с радикално блоково отстраняване на локално авансирал тумор и едномоментно интервениране върху синхронен немалигнен процес. Данните от проучването на тези интервенции (комбинирани + съчетани), макар и без статистическа тежест поради ограничения брой, показват, че няма значимо увеличение на оперативното време спрямо комбинираните резекции само - удължаването е средно с 18 минути; няма сигнификантна разлика в честотата на интра- и следоперативните компликации ($p>0.05$) и съчетанието не оказва сигнификантно въздействие върху потенциално куративния характер чрез постигане на онкологична радикалност и срока на преживяемост, определяни от наличие на авансиралост по отношение на метастазиране в регионалните лимфни възли, чистотата на резекционните линии, хистологичния grading, имунни и инфламаторни фактори, като „съчетаният" характер на операцията сам по себе си не е определящ фактор в сферата на значимост на горепосочените фактори.

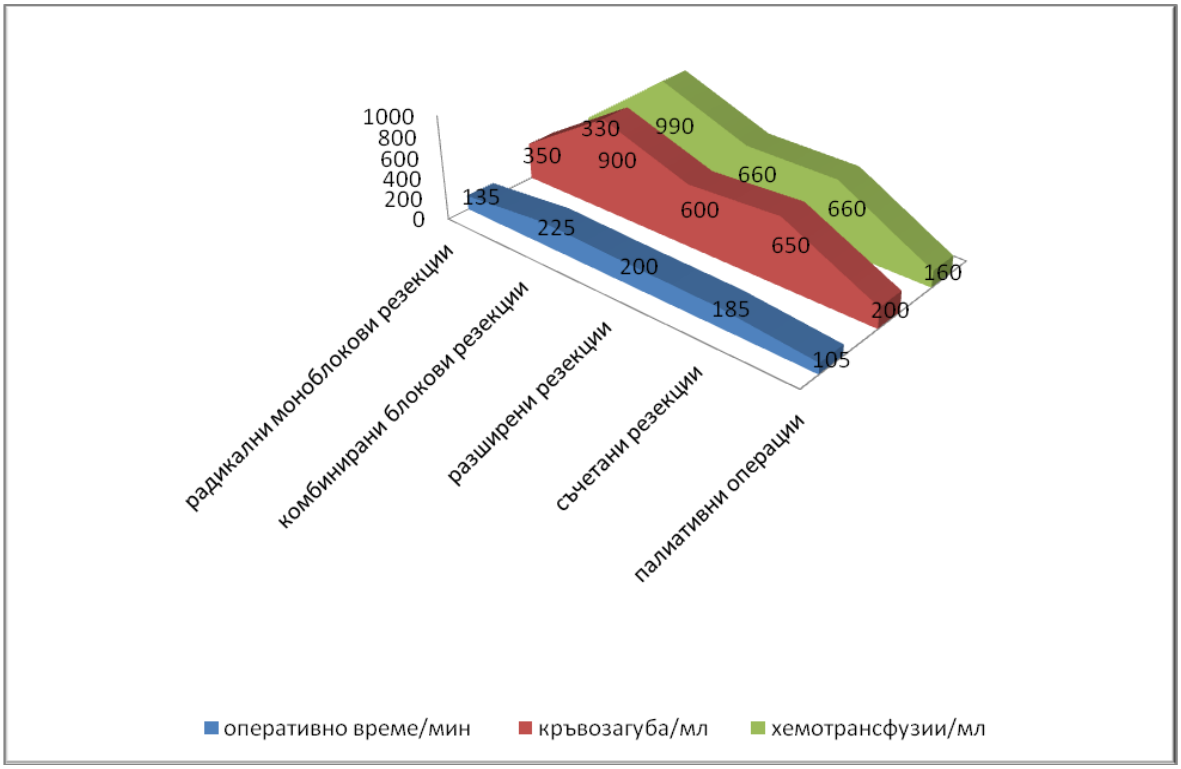
Не се установява статистически значима разлика на преживяемостта в групите с R0 (всички P-стойности са по-големи от 0,05), но има статистическа значимост между групите с R0 и R1 ($p<0.05$).



Фиг.40 Фигуративно изображение на функцията „комбинирани” /”комбинирани+съчетани” и преживяемост

4.6 Сравнение между радикални моноблокови резекции, комбинирани резекции, разширени резекции и съчетани резекции по отношение на показателите средно оперативно време, интраоперативна кръвозагуба, извършени хемотрансфузии (интраоперативно и до 24ч.)

В сравнение с останалите типове радикални оперативни интервенции, извършването на блокови резекции при макроскопска интраоперативна презумпция за локално авансирал процес е свързано с удължаване на оперативното време – до 240 – 300 мин. (средно 225 мин.) поради техническите трудности и изисквания както в резекционния (деструктивен) етап, така и в реконструктивния етап от операцията. Съответно на това и интраоперативната кръвозагуба е в широк диапазон – от 200 до 1300мл, което е изисквало хемотрансфузия на 2 до 3 единици еритроцитен концентрат по време на оперативната интервенция и в периода до 24-ия час след приключването й.



Фиг. 41 Сравнение на средно оперативно време, кръвозагуба и хемотрансфузии при отделните типове операции.

Данните показват сигнификантно увеличение на стойностите за оперативното време, количеството интраоперативна кръвозагуба и броя на хемотрасфузирани единици еритроцитен концентрат при комбинираните мултивисцерални резекции в сравнение със стандартните резекции (p=0.0358) и особено с палиативните интервенции при локално авансирал тумор (p=0.0179).

4.7 Определяне на хирургични и нехирургични усложнения при разглежданите групи болни

При 118 от всички оперирани 1105 болни са установени нехирургични интра- и постоперативни усложнения, свързани с патология на сърдечно-съдовата, дихателната, нервната система и уринарния тракт (най-често уроинфекции) като няма сигнификантна разлика в процентното съотношение при различните типове операции.

Един от болните е екзитирал вследствие генерализация на респираторна инфекция (пневмония) с развитие на Acute Lung Injury, SIRS. Двама от болните са екзитирали в ранния следоперативен период от белодробна тромбоемболия (доказана на последвалата аутопсия). При един от екзитиралите болни с БТЕ е извършвана комбинирана резекция, а при разширена или съчетана операция няма установени екзитуси до 20 СОД от нехирургични причини.

Хирургични постоперативни усложнения, неналагащи коригираща оперативна интервенция (по Clavien-Dindo-класификация за хирургични следоперативни

усложнения - Grade IIIa) – най-често повърхностна SSI (surgical side infection, инфекция на хирургичното място) са установени при 109 от всички оперирани болни, като 8 от тях са от групата на комбинираните - 103 (блокови) резекции – 7.8% от цялата група, което не показва сигнификантна разлика спрямо процента при всички останали неблокови радикални и палиативни операции – средно 8.8%.

При 46 от всички 1105 оперативни интервенции са установени интра- или постоперативни ранни или късни хирургични усложнения, при които се е наложило извършване на специфична хирургична процедура в среден или голям обем – интраоперативно, или предприемане на релапаротомия поради следоперативно установеното хирургично усложнение (по Clavien-Dindo - Grade IIIb – IVa,b) .

При 11 от тези случаи (23.9%) се касае за извършена първична операция в условия на спешен порядък поради наличие на усложнен колоректален рак. При 7 случая (15.2%) усложнението е свързано с операция на рецидивен тумор – при 2 от тях (4.3%) – локално авансирал рецидив.

При един болен причина е била късно следоперативно усложнение (след 20 СОД) – стеноза на колостомата след палиативна операция– дефинитивен анус претер (на 4 месец), наложила корекция на стомата (Clavien-Dindo – Grade IVd). При един след комбинирана резекция за локално авансирал тумор – развитие на късен (след 20 СОД) адхезионен илеус (Clavien-Dindo – Grade IVd). Останалите 44 случая са интраоперативни или ранни постоперативни компликации

Само при един пациент със стандартна моноорганна резекция – ампутация по Miles на нисък ректален карцином е възникнала неовладяна интраоперативна хеморагия с развитие на хеморагичен шок и exitus in tabulae (Clavien-Dindo – Grade V)., което прави 0.09% интраоперативна смъртност общо за всички 1105 оперативни интервенции. Останалите два случая са също при ампутация с блокова резекция при локално авансирал ректален рак, като са завършили с тампонада на пелвиса, свалена на 24-ия и 48-ия час, без допълнителни компликации.

Постоперативно кървене е установено при трима болни – един с неустановена интраоперативна лезия на далак, един – след ампутация на локално авансирал рак на ректума и при един – неовладяема консервативно колоректорагия, причинена от установен, впоследствие, кървящ артериален съд с малък калибър по линията на анастомозата. И при трите случая дефинитивната хемостаза е изисквала спешна релапаротомия.

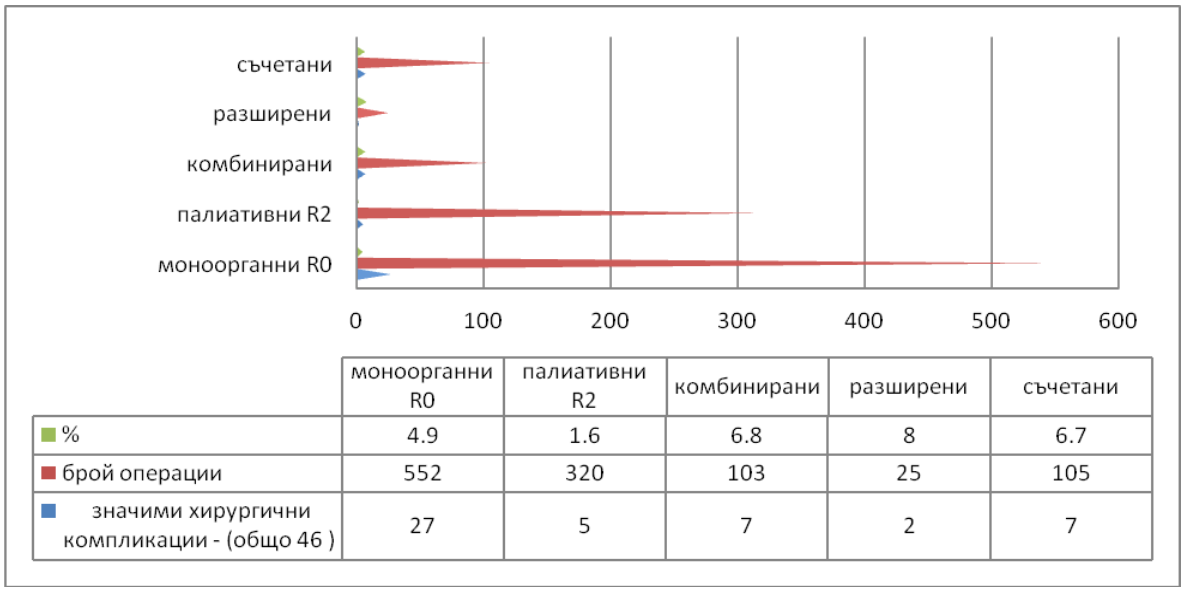
Най-често следоперативно усложнение е дехисценцията на оперативната рана (17.4%) с развитие на различно изявен и разпространен перитонит (при установяване след 6-ия час от дехисценцията и контаминацията), налагащо ревизия, лаваж и серклаж на коремната стена с Ventrofil за 30 до 60 дни.

Инсуфициенция на анастомоза е установена в ранния следоперативен период при 7 случая (15.2%), което е наложило релапаротомия, прекъсване на пасажа, лаваж, дренаж и серклаж. При 2 от случаите е предприета тактиката за оставяне на лапаростома, поради изразения тотален фекулентен перитонит, за 5 и 7 дни с дирижиран лаваж – „etappenlavage" ежедневно. Единият случай е завършил с exitus.

Ятрогенна лезия на тънко черво е установена при 5 случая – при 2 от тях – интраоперативно с едномоментна сутура, а при 3 – постоперативно установена при развитие на постоперативен перитонит – при един от тях е извършена резекция на лезирания участък и анастомоза, а при останалите два – извеждане на временна илеостома.

При 5 от случаите е допусната ятрогенна лезия на далака – в един от случаите по повод локално авансирал тумор, но без инфилтрация на далака. При четири случая е извършвана едномоментна спленектомия, а при един лезията е установена 18 часа след първичната операция, което е наложило спешна релапаротомия.При 5 случая е установена следоперативна дълбока инфекция на хирургичното място с формиране на междугънъчен абсцес или ретроперитонеален флегмон, наложили ревизия, евакуация и дренаж.Следоперативен механичен илеус е бил причина за релапаротомия при 4 случая – един късен и при три – в рамките на първите 20 следоперативни дни като причината е била адхезии и волвиране на тънкочревни бримки в деперитонеализирани участъци или при недобра перитонеализация на малкия таз – при всички три след блокови резекции на локално авансирали тумори.

На фигурата са показани значимите хирургични усложнения при различните групи оперативни интервенции



	моноорганни R0	палиативни R2	комбинирани	разширени	съчетани
%	4.9	1.6	6.8	8	6.7
брой операции	552	320	103	25	105
значими хирургични компликации - (общо 46)	27	5	7	2	7

Фиг. 42 Значими хирургични компликации при различните типове операции (Clavien-Dindo – Grade IIIb – IVa,b).

Данните показват сигнификантно по-голяма честота на значимите усложнения при комбинираните мултивисцерални резекции по повод локално авансирал колоректален рак – 6.8% в сравнение с палиативните оперативни интервенции при напреднали тумори – 1.6% (p=0.0241) и несигнификантна разлика между комбинираните резекции и стандартните моноорганни резекции (p=0.452), както и между разширените и съчетани оперативни интервенции и стандартните операции за радикално отстраняване на ограничен и локализиран в рамките на червото тумор, без съпътстваща хирургична патология (p=0.193).

Ранната следоперативна смъртност при болните с мултивисцерални резекции, дължаща се на значими интра- и следоперативни хирургични усложнения е 5 болни – 4.9%, а общата ранна следоперативна смъртност, резултат от хирургични и нехирургични усложнения е 5.8%.

5. Обсъждане на резултатите

За последните двадесет години на миналия век са постигнати сериозни научни и практически постижения в идентифицирането на механизмите на локалното развитие и системно разпространение на колоректалния карцином, както и за условията стимулиращи или лимитиращи тези процеси. Съвременната дефиниция за напреднало раково заболяване (advanced cancer, advanced malignant disease) описва малигнения тумор, при неговото първично диагностициране или при клинична демонстрация на рецидивна формация, в стадии на локално му развитие извън границите на органа от който произхожда с технически ограничени възможности или тотално неизпълнима радикална резекция или екстирпация, или такъв с наличието на далечни метастази, т.е. трябва да се разграничат термините „авансирал колоректален карцином" като дистантна генерализация на малигнения процес от „локално авансирал коло-ректален карцином" – локо-регионално авансиране на първичен или рецидивен тумор.

Литературните данни показват нареждане на рака на дебелото и правото черво (колоректалният карцином - КРК) на второ място по честота на разпространение - при мъжете той е след рака на белия дроб, а при жените - след рака на млечната жлеза. В България честотата на заболяемостта от рак на колона при мъже е 40.4/100 000, а при жените е 32.2/100 000, докато тази за рак на ректума и ануса е, съответно, 30.5/100 000 за мъже и 19.7/100 000 за жени, което ни нарежда в групата на страните с прогресираща тенденция за умерена към висока заболезаемост. Данните за смъртността са при мъже –над 11/100 000 и жени – над 7/100 000, което представлява също обезпокоителна тенденция.

Най-често засегнатите са на възраст между 50 и 70 години, като нашите резултати посочват пик на заболеваемостта в групата 61 - 70 години. Мъжете боледуват малко по-често от жените, подкрепяно и от данните от нашите изследвания – мъже 58% спрямо жени – 42%. Въпреки възприетото становище, че общото състояние на по-възрастните пациенти е значително влошено поради наличния, в различна степен, ко-морбидитет, много проучвания, подобно на нашето, доказват, че възрастта не променя сигнификантно преживяемостта на пациентите, т.е. неблагоприятната прогноза на пацинтите с КРК, особено при напреднало заболяване (системно и локално авансиране) би трябвало да бъдат идентифицирани извън епидемиологичните показания и етиологични фактори.

Различаването на локално-напредналия от метастатичния карцином е ключов фактор за уточняване на понятията за радикална (куративна) или палиативна онкологична хирургия. При такава фаза на развитие на онкологичното заболяване са необходими специални познания и опит за прецизно разграничаване на курабилността и възможно най-точно определяне на прогнозата, както и за адекватно планиране на хирургичните процедури, за оценката на необходимостта и извършването на системна терапия за унищожаване на раковите клетки из цялото тяло, чрез което да се подпомогне резултата или модифицира обема на хирургичното лечение . Тук би трябвало да се постави въпроса за екзактно провеждания процес на предоперативно стадиране. Само при 44.5% от болните, разглеждани в нашето проучване, при които е имало предоперативно съмнение за локално авансиране на тумора, е проведена компютърна аксиална томография и само при 6.5% - MRI на малък таз при ректална локализация. Ендолуменна ендоректална ехография е извършена при само 3.7% от болните.

Представените данни са релевантни и на друг основен проблем – непредставянето на болните със съмнение за напреднало заболяване пред специализирана онкологична комисия (онкокомитет) преди извършването на оперативната интервенция. Това в много случаи води до неадекватно предоперативно планиране на вида и обема на (потенциално куративна, т.е. радикална операция или палиативна операция) интервенция, обсъждана само на клиничен съвет, състоящ се основно от хирурзи, рядко с участие и на образни диагностици. Като резултат, решението за вида и обема на операция се взема основно от опериращия хирург при интраоперативната оценка на туморния ситус без подпомагащите данни от образните изследвания. Поради тази причина ние си позволяваме да предложим следния диагностичен алгоритъм при предоперативно съмнение за локално авансирал туморен процес на колона и ректума:

5.1 Диагностичен алгоритъм при клинично съмнение за ЛАКРК

- Анамнеза за продължителна давност на Ту формация абдомен(доказан или не CRC) + Долен Диспептичен Синдром (ДДС)
- Палпираща се Ту-формация в абдомен + ДДС
- Субилеусни явления с ФКС-данни за CRC
- Клинични данни за пери-Ту инфилтрат/абсцес с ФКС-данни за CRC
- Клинични данни за коло-/ректо-органна/кожна фистула при ФКС-данни за CRC
- Макро-/микроскопска хематурия при CRC
- Ex-vaginam/метрорагия + CRC

+/-

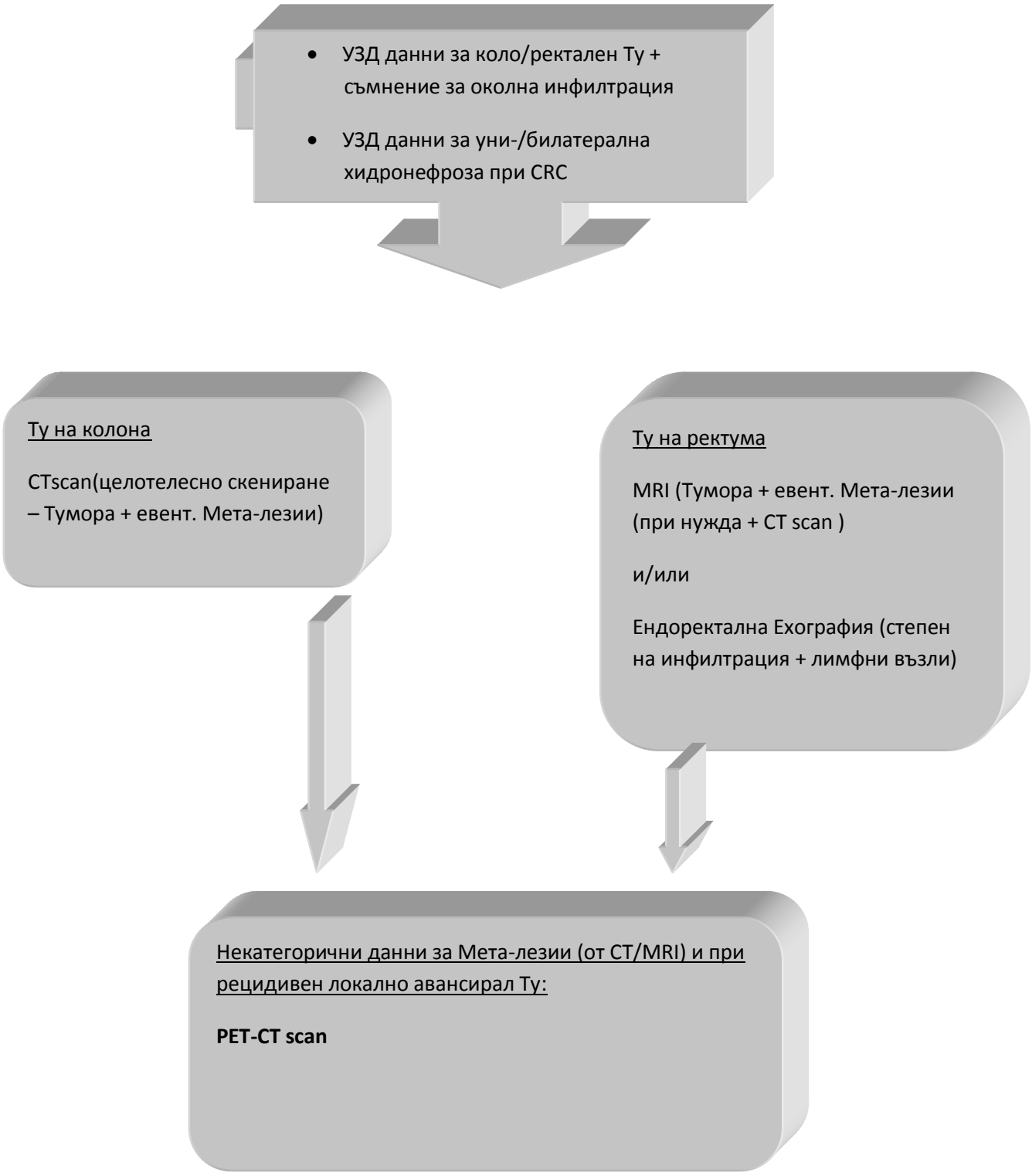
ФКС-данни за CRC + завишени CEA +/- Ca 19-9 +/- CRP

ФКС данни за циркулярна/обтуриращa Ту-формация

Дигитално изследване (ректално туширане)-данни за фиксирана циркулярна/язвена/екзофитна Ту-формация в ректума

Ендоскопски (ФГС/ФКС/Уретро-цистоскопия) данни за „избутване отвън” и/или „инфилтрация отвън” на неносещ първичен Ту сегмент от ГИТ или уринарен тракт

Насочени ФКС – макробиопсии прицелни за Ту ръб



Фиг. 43 Диагностичен алгоритъм при клинично съмнение за ЛАКРК

Тук би следвало да акцентираме и на значението на определени хистопатологични и инфламаторни маркери, определени в предоперативния процес, за прогнозата и, оттам, като адитивни фактори в процеса на планиране вида и обема на хирургичното лечение. Данните от изследването на Jass-Klintrup-скор на болните от нашето проучване с хистологично потвърдени локално авансирали тумори показват сигнификантно повишена преживяемост при по-висок скор, показващ по-изразена инфилтрация на туморния ръб от инфламаторни клетки на локалния имунен отговор (p=0.0370). Значимостта на това изследване би могла да се проявява в императивното изискване от хирурга към ендоскопското изследване в предоперативния период за добиване на достатъчен брой и тъканен обем т.нар. щипкови „макробиопсии", взети от туморната тъкан максимално близо до туморния ръб и щателното им патохистологично изследване с определяне на съответния Jass-Klintrup-скор. Определянето на предоперативното серумно ниво на С-реактивния протеин и особено на участието му като елемент на т. нар. модифициран Glasgow-prognostic score (mGPS) в нашето изследване показва сигнификантна разлика в преживяемостта между групите със скор 1 и 2 (p=0.0311) като по-високият скор има сигнификантна връзка с по-лоша раково-свързана преживяемост. Предоперативното му определяне би подпомогнало разпределението на пациентите с локално авансирал КРК в специфични групи, по отношение на допълнителни показания за целенасочена „агресивност" в оперативното поведение в комбинация с останалите фактори, както и в специфичното им проследяване.

Данните от нашите болни показват инфилтрация в ретроперитонеални меки тъкани в 11%, тънко черво – 10%, предна коремна стена – 8%, пикочен мехур – 1%, вътрешни гениталии при жените – 4%. В съответствие с посочените причини за извършване на многоорганни резекции, средно делът на различните операции е: стандартна резекция на първичния тумор с тънкочревна резекция - 32%; в блок хистеректомия, аднексектомия или хистероаднексектомия - 29%; в блок парциална резекция на пикочния мехур - 28%; резекция/ексцизия на коремна стена, ретропенитонеални тъкани и диафрагма - 24%. Значително по-рядко и с големи различия на относителен дял в отделни студии са: парциална резекция на стомаха 0 - 15%; панкреато-дуоденална резекция 5 - 16%; резекция на простата 0 - 10%; нефректомия, спленектомия, чернодробна резекция в блок, парциална резекция на диафрагма - под 5%. Обичайно такива операции са по-чести, при малобройни студии, с насочена и разширена предоперативна диагностика и подготовка. Комбинирани разширени резекции засягащи повече от един орган се предприемат при 10% - 30% (средно 22%) от потенциално куративните операции за локално напреднал колоректален карцином. При локализация в ректума значително по-често се извършват блокови резекции на пикочния мехур и хистеректомия (35% - 45%), както и комбинирани блокови резекции на повече от два органа. Тазовата екзентерация е много рядко извършвана (под 0-1%), поради голямата тежест на оперативната травма, свързана с много усложнения и лоши късни резултати. Данните от нашето проучване показват извършване на комбинирани резекции с включване в отстранения спесимен на един допълнителен орган или структура в 61.5%, а комбинация с два или повече органи или структури – при 38.5%.

Най-честа причина за нерадикалност на хирургичното лечение и, съответно, за лоша прогноза на заболяването е локално авансиралия (15-20% от всички случаи) или метастатично разпространен (до 30% от всички случаи) колоректален карцином.

Данните от нашето проучване съвпадат с публикуваните в литературата като локално авансирали тумори са установени в 30.8% от оперираните пациенти – от тях 72% първични и около 28% - рецидивни. Над половината от всички болни– 58% са били в III клиничен стадий. Неблагоприятното развитие след оперативна интервенция с намерение за радикална (куративна) резекция е следствие на неадекватна оценка на туморния статус и прогресията на заболяването. Значение за това има и факта, дали интервенцията е извършена в планов порядък или при спешни индикации в условията на усложнен локално авансирал колоректален рак, при които е почти невъзможна екзатна предоперативна тумора и болния относно „напреднал" характер на заболяването. При 11.4% - 39 от нашите болни с локално авансирал рак операцията е била извършена в спешен порядък поради усложнения характер на локално напредналия тумор. В 54% от тези случаи спешният характер на оперативната интервенция е бил един от основните фактори (може би най-важния) при интраоперативното вземане на решение за вида и обема на интервенцията като палиативна. Проученият, при изследваните болни с хистологично потвърден pT4 тумор, модифициран от нас Petersen-индекс (PI) показва, че в групата с нодално негативно заболяване, която прави 44% от изследваните болни с cT4 карцином, 5 годишна преживяемост е отчетена в 49%, сигнификантно различна от тази, при случаите с налични високорискови патохистологични характеристики по PI, при които преживяемостта е подобна на нодално позитивните стадии (p=0.702). Индексът Petersen селектира пациентите с комплетна мултивисцерална резекция с висок риск от туморен рецидив, които биха имали полза от агресивно адювантно лечение и се потвърждава при cT4-болните в Dukes B и C (с един положителен възел) стадии.

Какъв би бил адекватния подход и терминологична интерпретация при пред- и интраоперативни данни за ситус на тумора, показващ разрастване извън анатомичните граници на чревния участък на първоначално изхождащия или рецидивно развил се в червото или туморното ложе (при локорегионален рецидив) бластом, при отстранен, по време на инициалната операция, чревен сегмент. В светлината на възприетите стандарти локално авансиралият първичен или рецидивен тумор следва да бъде класифициран като „радикално отстраняем" при тактическа и техническа възможност за, и следователно на практика извършена, комплетна R0-резекция „ в здраво". Нашите данни посочват постигане на хистологично потвърдени „чисти" лонгитудинални и циркумферентна резекционни линии в 86.1% от мултивисцералните резекции. В 1.9% е установена микроскопска инвазия на някоя от резекционните линии и в 0.9% - макроскопска инвазия. За хирурзите много важна част от уточняването на понятието напреднал карцином е характеристиката на конкретния случай, предпоставящ локален или дистантен рецидив. Прогресирането на колоректалния карцином под формата на директно прогресиране или рецидив (макар, че рецидивът от гледна точка на биологията на туморите може да се приеме за директна прогресия) е резултат от установения или неустановен напреднал стадии, или от непълноценно първоначално лечение. Отличаването на напредналото локално развитие на карцинома на дебелото и правото черво касае предимно установяването на пенетрацията на тумора в серозата или в периколичната или в параректалната мастна тъкан (T3), както и прорастване през перитонеалния слой в съседни органи (T4 a,b). Докато за всички отдели на колона (по често в десния хемиколон, хепаталната и лиеналната флексура) инвазията от степени T3 и T4 се среща при 15-20% от случаите, при локализация в ректума прорастване в и през собствената фасция на ректума и в съседни органи се установява при около 30%. В

нашето изследване – cT4-тумори са установени в 36% при локализация в ректума, 16% - в сигмата и 10% в лява флексура.

Дистантната рецидивна болест е най-честата причина за неуспех след оперативно или комбинирано лечение на колоректалния карцином. Основен път за далечно дисеминиране на туморите е чрез лимфната система. Установено е че коректното определяне на N степента е възможно само при адекватна лимфна резекция и осъществено изследване на поне 12 лимфни възли. Данните от нашето проучване сочат, че в над 39% от разглежданите блокови резекции N-статусът не е адекватно определен при патохистологичното изследване, което представлява една негативна характеристика, особено в първата половина на разглеждания период. След 2008г. случаите с неадекватно определяне на нодалния статус са единични, но за съжаление и днес има случаи, в които броят на описаните изследвани лимфни възли е под минимално изискуемия – 12 отстранени и изследвани лимфни възли. Причините за това са или неадекватна интраоперативна лимфна дисекция, или некачествено обработване на спесимена от изследващия патологоанатом без използване на всички достъпни техники за щателно изолиране и изследване на всички налични в материала лимфни възли. От проучваната документация личат случаи на определяне на нодалния статус като „pN0", "pN1" или „pN2" при изолирани и изследвани под 12 броя лимфни възли (един от случаите е определен като „pN3"), а според възприетата TNM – класификация, дори и в по-старите й издания, това следва да бъде определено като "pNx". Некоректното отчитане на нодалния статус води до погрешно окончателно стадиране на пациента и неадекватно решение при разглеждането му от онкологичния комитет по отношение на адювантната терапия. Определянето на свободния от заболяване интервал (периода на метахронно развитие на локо-регионален рецидив или дистантна дисеминация на процеса) след радикална операция на локално авансирал тумор в зависимост от нодалния статус е трудно поради факта, че не винаги пациентът, развил рецидив или метастази, се връща и бива коректно регистриран в клиниката , в която е извършена първичната операция. Въпреки непоказателния, от статистическа гледна точка, брой регистрирани болни, рецидиви на радикално оперирани T4N0 болни са се развили в 14% при по-малко от 8 отстранени лимфни възела, а дистантни метастази – в 19%, докато при T4N1 – рецидивите са 21%, а далечни метастази – 24%, и сигнификантно увеличение се отчита при T4N2 – рецидиви 29%, а далечни метастази – 33%. Резултатите ни подкрепят лансираната от много автори теза за изключителната важност на адекватната лимфна дисекция чрез постигане на Complete Mesocolic Excision (CME) при колонна локализация на локално авансиралия тумор, аналогична на Total Mesorectal Excision (TME) при ректалния рак.

На второ място по значение за негативното протичане и прогресирането на колоректалния карцином е възникването на рецидив. При неадекватна резекция на самия орган (лонгитудинална или циркумферентна резекция) и на прилежащата съединителна тъкан с локалния лимфен басеин (мезентериумектомия или лимфна дисекция) оценката на стадия е невъзможна или съмнителна, а вероятността за локален рецидив нараства. Необходимият обем на лимфната дисекция по отношение на радикалността и възможността за правилно стадиране е уточнен. Колоректалните карциноми са група с различно биологично поведение, определящо се от хистологичния тип на тумора и локализацията. Като общо валидно правило е прието, че туморът прораства предимно през чревната стена и в околната съединителна тъкан (радиерно прорастване) и значително по-ограничено по протежение на чревната стена (мурално или лонгитудинално прорастване). Документирани рецидиви има само при 6

от нашите болни с pR0-блокови резекции – 5.8%. Този несъответстващ на докладваните в литературата (над 35%) „фалшиво нисък" процент се дължи на няколко факта. Първо - част от болните, развили рецидив не се връщат в клиниката, а биват диагностицирани в други лечебни заведения. Второ – част от болните са починали през периода на проследяване от нераково свързани придружаващи или новопоявили се заболявания. При трета група болни, оперираните през последните 3 години, краят на периода на проследяване – 31.12.2013г. лимитира, в известна степен, времето за развитие на рецидив или метастази. „Нелоялността", на друга група болни, към системата на проследяване е също причина за некоректни данни при тях.

От определящо значение за прогнозата е преценката и извършването на потенциално куративна или палиативна операция. Хирургичното отстраняване на тумора е възможно чрез комбинирана или многоорганна резекция, която е дефинирана като отстраняване в блок на всяка тъкан, структура и орган инфилтрирани от първичния тумор или отстраняване на тъкани и органи в размера на инвазията на тумора. Решението за извършване на разширена или многоорганна резекция при локално напреднал колоректален карцином много по-често се взема интраоперативно, защото предоперативното разпознаване е трудно. От нашите данни се вижда, че средната преживяемост при радикални блокови резекции е приблизително равна на 33 месеца (32,856) с 95% доверителен интервал (29,349 ÷ 36,319). В същото време, при извършени палиативни операции при cT4 болни данните показват средна преживяемост 17,241 месеца с 95% доверителен интервал (13,286 ÷ 21,196). Медианата е 15 с 95% доверителен интервал (13,254 ÷ 16,746). Горните данни ясно показват статистически значима разлика (p=0,00129) в постигането на по-продължителна преживяемост (survival rate) при агресивното хирургично поведение спрямо локално авансиралия туморен процес, в сравнение с извършването на палиативна процедура, при спазени критерии за това.
От всички случаи оценени като подходящи за оперативно лечение със степени на локално развитие T3-T4 и/или N1-N2 се оказват 45-65%, а относителният дял на разширени и многоорганни потенциално куративни резекции при локално напредналите карциноми варира в широки граници 7% - 38%. Според данните на нашето проучване от 341 cT4 - локално авансирали тумора, потенциално куративни блокови резекции са извършени при 103, което представлява 30.2%. Данните ни относно изчисляване на преживяемостта в зависимост от „чистотата" на резекционните линии сочат, че в група R0 средната преживяемост е 33,858 (30,252 ÷ 37,463); в група R1 средната преживяемост е 12,000 (9,006 ÷ 14,994);тъй като в група R2 има само един човек, то той има преживяемост 6 месеци със същия доверителен интервал. Log Rank тестът показва, че има статистически значима разлика на преживяемостта между групи pR0 и pR1 (P<0,0001), както и между групи pR0 и pR2 (P<0,0001), но няма такава разлика между групи pR1 и pR2 (P=0,083), което съвпада с предствените в литературата данни и обуславя необходимостта от извършване на комбинирана резекция само при техническа възможност и насочени усилия за постигане на комплетна R0-резекция.

При 10 от нашите болни, при които е предприета блокова резекция (9.7%) има хистологично потвърждение на дистантни метастази. При осем от тях има хистологично потвърждение за локално авансирал тумор – pT4. В 2 от тях се касае за рецидивен тумор. Разглеждането на оперативните протоколи, хистологичните фишове и ревизирането на препаратите показва, че в три от осемте случая на блок-резекции за локално авансирал тумор с дистантни метастази всъщност инфилтративната зона погрешно е възприета и описана като далечна метастаза. При останалите пет случая се

потвърждава извършването на блокова резекция при наличие на чернодробни метастази – при три се касае за атипична чернодробна резекция на солитарна метастаза, а при другите двама – множествени далечни метастази. Разбира се, преживяемостта при тях е сигнификантно по-кратка в сравнение със случаите на комплектни блокови резекции без далечни метастази.
По този начин предлагаме следните критерии за показания за извършване на „комбинирана", многоорганна резекция за локално напреднал колоректален карцином с намерение за радикалност, като основните правила са сравнително валидни за повечето хирурзи със значителен опит като тук предлагаме и съответните критерии за извършване на разширени и съчетани оперативни интервенции при наличен локално авансирал колоректален карцином:

5.2 Критерии за извършване на комбинирана резекция

1. локално напреднал тумор, но отстраним в "чисти ръбове", при това в общ препарат (en bloc) с инвазираните органи и тъкани; **2.** отсъствие на други неотстраними тумори и метастази; **3.** Jass-Klintrup – скор 2-3, определен чрез насочни макробиопсии в туморния ръб; **4.** Модифициран Glasgow Prognostic Score (mGPS) – 1; **5.** общ статус на пациента с приемлива възможност, от страна на периоперативен риск, да понесе обема на интервенцията; **6.** доказан опит и технически възможности на хирургичния екип за извършване на операцията; **7.** възможност за сформиране на интер-(мулти)дисциплинарен екип с необходимите специалисти (колопроктологични хирурзи, уролози, онкогинеколози, ортопеди, пластични хирурзи) за адекватно осъществяване на мултивисцерална резекция;

5.3 Критерии за извършване на разширена резекция

1. разширяване обема на резекция на локално авансиралия тумор по хода на червото при пред- или интраоперативно установен синхронен неопластичен процес; **2.** при синхронна неотстраняема, по ендоскопски начин, преканцерозна лезия; **3.** установени увеличени (съмнителни за метастатични) около/в основата на извънрегионален, съседен/друг магистрален кръвоносен съд, кръвоснабдяващ съседен/друг чревен сегмент; **4.** локализация в колон транзверзум или левия колон в условия на усложнен (най-често чревна непроходимост , туморна или диастатична перфорация) локално авансирал тумор;

5.4 Критерии за извършване на съчетана резекция *- радикално отстраняване на локално авансиралия тумор в абластични граници в един етап с друг хирургичен неонкологичен патологичен процес при:*

1. пред-/интраоперативно установена немалигнена хирургична патология на друг чревен сегмент или друг орган при преценена потенциална опасност за непосредствено или бъдещо развитие на животозастрашаващо усложнение на база на синхронната патология; **2.** преценка за приемливо удължаване (не повече от 30 мин.) на общото оперативно време; **3.** Планов характер на оперативната интервенция; **4.** Третирането на съчетаната патология е част (етап) от операцията, целяща отстраняване на локално авансиралия тумор (напр. вентрална/инцизионална херния на предна коремна стена) ; **5.** задоволително общо състояние без декомпенсирана коморбидност; **6.** преценка за по-висок риск от оперативна интервенция на втори етап, третираща съчетаната патология

Значителните различия в относителния дял на извършваните операции според вида на засегнатите органи трудно може да се обясни с различни растежни особености на туморите в отделни проучвания. Много по-вероятно, макар и недискутирано е тези разлики да произтичат от способността на хирурзите да преценят стадия, резектабилността и да извършат необходимата по обем операция. Така например прорастване на колоректалния карцином в панкреаса или в бъбреци с масивна ретроперитонеална инфилтрация или в повече от един тазови органа или структури на тазовата стена обичайно се оценяват като нерезектабилни.

Хирургичната тактика и техника на блоковите операции при локално напреднал колоректален карцином представлява съчетание на оперативни методи - стандартна резекция на съответния сегмент на колона или ректума с резекция в хирургично регламентиран обем на засегнатите органи, без каквито и да са опити за дисекция на тумора от тях . Истинската туморна инфилтрация е трудно различима интраоперативно от перитуморалните възпалителни адхезии. В по-ранните исторически периоди на лечението на локално напредналите колоректални карциноми е възприето правилото за извършване на мултиорганна резекция само, когато е налична макроскопска инфилтрация, а при възможно отделяне на адхериралия орган чрез "тъпа дисекция" - стандартна резекция. Този подход, според Govindarajan A. и кол.и Cho S и кол., е последван от над 35% локални рецидиви за първата следоперативно година и 5-годишна преживяемост - под 30%. **Дисекцията и нарушаването на целостта на тумора при стандартни резекции, дори оценени като R0, е последвана от 69% локални рецидиви и петгодишна преживяемост от 17%, докато при многоорганни резекции рецидивната честота е 18%, а петгодишната преживяемост - 49%.** Показателно проучване на Polk и сътр. ясно доказва, че интраоперативната дисеминация при опит за дисекция редуцира петгодишната преживяемост до 21 % за ректална и до 19% за друга локализация на тумора, в сравнение в 51 % и 54% при многоорганни резекции, с които категорично се обосновава правилото, че всяка перитуморна адхезия задължително трябва да се приема за инфилтрация и да се третира с разширена онкологична резекция, т.е. „дисекционният подход", „дигитоклазията" на перитуморните адхезии и какъвто и да било „тъп" и/или „остър" начин за разрушаване, „разлепване" или дисекция на тези адхезии е рисково за развитие на локо-регионални рецидиви и/или далечни метастази и за влошаване прогнозата на болния.

Спазването на тези правила осигурява радикалност (R0) при 85% от разширените резекции за колоректален карцином (84% за ректум и 86% за останалите отдели на дебелото черво). Данните от нашето проучване еднозначно подкрепят тези твърдения като функцията на преживяемостта при стратифицираните групи с патохистологично доказан авансирал характер на тумора – pT4 показва, че въпреки малкия брой пациенти с позитивни резекционни линии, има статистически значима разлика на преживяемостта между групите pT4R0+prR0 и pT4R1 (P=0,001), между pT4R0+prR0 и pT4R2 (P=0,001), между pT4R1 и pT4Rx+prRx (P=0,008), както е между pT4R2 и pT4Rx+prRx (P=0,025). Трябва да се отбележи, че **при 20% от случаи, оценени като инкомплетна блокова резекция интраоперативно, при прецизно патологоанатомично изследване се установяват "чисти резекционни линии".** Последният факт вероятно се дължи на случаите с изразена продуктивна перитуморна инфламаторна реакция с формиране на перитуморен възпалителен инфилтрат като по този начин се обосновава изключителната отговорност на опериращия при изключването на подходящи случаи от категорията „потенциално куративни резекции". Коректната оценка на интраоперативния статус е изключително трудна, поради

препоръките за неизползване на интраоперативни биопсии и невъзможност за оценка на -категорията, но при придържане към тактиката за неизвършване на перитуморна адхезиолиза, селекция на пациентите според състоянието им и агресивно поведение с мултивисцерални резекции, се оказва, че 60 - 64% от пациентите с макроскопски интраоперативно локално авансирал тумор постоперативно отговарят на критериите за потенциално куративна хирургия.

Мултивисцералната резекция при напреднал колоректален карцином не е стандартна операция и извършването й често изисква моментно вземане на решения според ситуацията. Обемът на резекция на инвазираните от тумора структури и органи зависи от анатомичните и функционални особености, общия статус на пациента, плановия или спешен характер на интервенцията и подготовката на хирурзите. Основно изискване е постигане на чисти резекционни ръбове. Като общоприети правила са се наложили резекция в отстояние повече от 2 см от видимия ръб на туморната инфилтрация при паренхимни органи, коремна стена и ретроперитонеална инвазия.

Резекцията на кухи органи се осъществява според техния вид. Тъй като в тези случаи не се касае за първичен карцином, произхождащ от мукозата, а за инвазия "от вън", вероятността за "вторична лимфна" дисеминация, в характерните за карцином на съответния орган лимфни басейни, е малка и **не се препоръчват систематични резекции и лимфни дисекции.** Така например при засягане на стомаха се избира различен тип парциална резекция, антрумектомия или клиновидна резекция, а не се прави D2-лимфна дисекция, както при първичен стомашен карцином. **Важното е да се съблюдава основния принцип многоорганната резекция да включва стандартния обем на колоректална резекция за съответната локализация в блок с всички инвазирани структури, а не сепарираното им отстраняване, разрушаващо линията на инфилтрация.**

Предложените от нас контраиндикации за потенциално куративна резекция при първичен и рецидивен колоректален рак се базират на абсолютните/релативни контраиндикации за хирургия при рецидивен ректален карцином на Boyle KM и Sagar PM, но модифицирани от нас в сферата на съвременните технически постижения на хирургия и напредъка на интензивното лечение и реанимация:

5.5 Критерии за нерезектабилност на ЛАКРК

Абсолютни противопоказания:

1. Екстензивно ангажиране на странична тазова стена, магистрални кръвоносни съдове и/или органи и части от тях без техническа възможност за R0-резекция
2. Неотстраняеми (често множествени) дистантни метастази
3. Рецидив при предходна R2-резекция
4. Ангажиране на сакрума над S2-S3- остеална връзка

Релативни противопоказания

1. Дистантна метастаза (солитарна, резектабилна)
2. Туморно ангажиране на големи кръвоносни съдове (възможност за резекция и съдова – протезна реконструкция)
3. Екстензивно обхващане на повече от една анатомична област
4. Изразен лимфен и/или веновен едем на долните крайници
5. Изразен ко-морбидитет с лоши компенсаторни възможности

6. Спешен характер на интервенцията без достатъчна предоперативна подготовка и неопитен екип.

Палиативните операции при напреднал колоректален карцином имат за цел предимно облекчаване на страданията и предотвратяване на усложненията. Неотстраняването на тумора, обаче, е причина за регистрираната средна преживяемост от 6 -11 месеца, дори при предприемане на палиативна адювантна терапия. Нашите данни ясно показват статистически значима разлика (p=0,00129) в постигането на по-продължителна преживяемост (survival rate) при агресивното хирургично поведение спрямо локално авансиралия туморен процес, в сравнение с извършването на палиативна процедура.Въведената в клиниката методика на криодеструкция на локално авансирал и радикално неоперабилен нисък и среден ректален карцином, обаче, показва задоволителни към добри резултати в постигането на палиация и удължаване живота на определени болни до над 24 месеца.

Средният престой на оперираните болни с комбинирани и разширени радикални резекции в интензивното отделение и клиниката е бил 16,8 дни, срок, доближаващ се до най-добрите съобщавани в достъпната ни литература данни.
Ние намираме сигнификантно увеличение на стойностите за оперативното време, количеството интраоперативна кръвозагуба и броя на хемотрасфузирани единици еритроцитен концентрат при комбинираните мултивисцерални резекции в сравнение със стандартните резекции (p=0.0358) и особено с палиативните интервенции при локално авансирал тумор (p=0.0179). Данните от нашето изследване показват и сигнификантно по-голяма честота на значимите усложнения при комбинираните мултивисцерални резекции по повод локално авансирал колоректален рак – 6.8% в сравнение с палиативните оперативни интервенции при напреднали тумори – 1.6% (p=0.0241) и несигнификантна разлика между комбинираните резекции и стандартните моноорганни резекции (p=0.452)
Най-чести (30%) и най-тежки са интраперитонеалните инфекции поради инсуфициенция на анастомозата (5 - 10% от всички разширени колоректални резекции) или друга причина за перитонит – в нашето проучване – 15% от всички значими компликации. Следоперативния леталитет е "приемлив" и незначимо по-висок, отколкото при стандартни колоректални резекции - 5.8% обща ранна следоперативна смъртност, което съвпада с публикуваните от други автори данни. Усложненията и леталтетът при блокови резекции за локално напреднал колоректален карцином са по-високи при палиативни операции, отколкото при потенциално куративни резекции. Като се вземе предвид, че половината от усложненията и причините за летален изход са от нехирургични усложнения, вероятно значение за подобрените резултати има съвременната селекция на пациентити. Наличието на разгърнат неопластичен синдром и придружаващи заболявания, напредналата възраст и някои други, свързани с индивидуалността на пациентите, фактори очевидно играят голяма роля за непосредствения изход от оперативното лечение. Изтъква се и значението на експертизата на хирурзите за коректна оценка на индивидуалните условия и правилен избор на по-агресивна или по-ограничена хирургична процедура. Съчетани операции от обема на т.нар. „екстремна хирургия”, като панкреато- дуоденална резекция, гастректомия, тазова екзентерация се предприемат рядко при напреднал колоректален рак, поради високия постоперативен леталитет, категорично по-високия постоперативен морбидитет, съмнителната прогноза и последвало лошо качество на живот. Анализът на усложненията при нашите болни показва интраоперативна

смъртност под 1%. Ранната следоперативна смъртност, обусловена от хирургични усложнения (Clavien-Dindo Grade V) е 2.9%. От решаващо значение при такива обстоятелства са възможностите на хирургичния екип и медицинската институция.
Може да се заключи, че принципите за хирургично лечение на локалните рецидиви не се отличават съществено от тези за първичен локално напреднал колоректален рак, но резултатите са откровено по-лоши. Сред най-важните предиктори на последващ рецидив и неблагоприятно протичане са: стадия на първичния тумор - T4; локализация на рецидива в мезентериума и перитонеума; численост на местата на локален рецидив > 1; наличие на установени или скрити далечните метастази (и микрометастази); поява на рецидива до първата година; повишени серумни нива на CEA и Ca19-9 при инициалната операция; Petersen prognostic Index >2. Въпреки, че дистантните метастази са лош прогностичен признак, след синхронна метастазектомия при моноорганна чернодробна локализация са постигани до 12% петгодишна преживяемост. Вида и броя на инвазираните органи при потенциално куративна резекция не са идентифицирани като фактор за по-лоша прогноза. Пациентите с перитонеални и множествени регионални лимфни рецидиви, повече от едно метастазна локализация, високи нива на CEA и Ca19-9 и далечни метастази са проблематични кандидати за оперативно лечение и може би е по-разумно да бъдат третирани с палиативна адювантна терапия [152]. Данните за преживяемостта от проучването на оперираните в нашата клиника болни не дават сигнификантни различия в преживяемостта, в зависимост от „чистотата" на резекционните линии, но стратифицираните групи са с малък брой болни.

Недостатъци на проучването

Настоящото проучване има и някои ограничения.
През периода на проучване се промени TNM-класификацията на колоректалния рак – VII ревизия, въведена в България след 2010г., което промени постадийния анализ на общата популация болни и диференцирането на T4a и T4b на локално авансиралите тумори поради съответно инсуфициентно патохистологично стадиране в предходни периоди.
Друг недостатък е получаването на релативно малки групи при стратифицирането по определени критерии и фактори на основната група болни с извършени комбинирани резекции, поради което статистическата значимост на определени резултати би могла да се разглежда като „компрометирана".
Трудностите в процеса на проследяване на болните от субективен и обективен характер, несъвършенствата в документирането на реална фактическа информация за болните в следоперативния период в други здравни заведения и институции (вкл. и в системата ЕСГРАОН-ГРАО) биха могли да модифицират реалните данни, свързани с преживяемостта и свободния от заболяване интервал.

В заключение, анализът на приведените, от изследването, факти дават основание за следното: *1. Представата за напреднал колоректален карцином е претърпяла развитие според познанията и възможностите на хирургията и вероятно ще се развива; 2. За определяне на един конкретен случай като напреднал (но не само „локално") е необходимо установяването на стадии IIb, IIIb, IIIc и IV, при спазване на всички предпоставки за коректна патологоанатомична оценка. От практическа гледна точка (макар интраоперативно това да е трудно) стадии IIa и IIIa следва също да се приемат за напреднали, но с значително по-нисък риск от прогресия; 3. Предстои уточняването на някои специфични критерии (растежен тип, наличие на микрометастази и др.) за уточняване на понятието; 4. Всички нестадирани случаи трябва да се приемат с подозрение и да се подложат на хирургична резекция и постоперативно наблюдение и лечение като при напреднал колоректален карцином. 5.Интраоперативното определяне на тумора като cT4 (a или b) е, de facto, определянето му като „локално авансирал" със съответните рискове за развитие на локален или локо-регионален рецидив и влошена далечна прогноза, което изисква адекватно блоково (мултивисцерално) отстраняване, следоперативно потвърдено патохистологично като R0-резултат. 6. Локо-регионалните рецидивни тумори, туморите в ложето на предходно отстранен чревен участък (носещ първичния тумор при инициалната операция) задължително се възприемат като „локално авансирали", тъй като те са разположени и инфилтират извънчревни тъканни структури и/или околни, на изходния чревен участък, органи.*

6.Основни изводи

Изхождайки от всичко изложено дотук, можем да направим следните няколко извода:

1.Локално авансиралият колоректален карцином е актуална и не рядко срещана хирургична патология в България и нейното специфично лечение представлява тактическо и техническо предизвикателство с необходимост от реализация в т.нар. high volume центрове – специализирани университетски клиники.

2. Предоперативната диагностика и стадиране на „локалното авансиране" на колоректалния рак изискват използване на целия наличен ресурс на образни изследвания, недостатъчно приложим в момента по субективни и обективни причини, чрез изпълнение на специфичен диагностичен алгоритъм. Ключов момент е обсъждането на конкретния казус от мултидисциплинарен тим в условията на предоперативна онкологична комисия, което трябва да бъде въведено като задължителна клинична практика като лечебен протокол.

3. Преформиране концепцията на хирурга при „локално напреднал" туморен процес, относно широко възприетата тактика на палиативно поведение - удължаване живота на болните с локално авансирал колоректален рак, въпреки по-голямата честота на следоперативни усложнения, би могло да се постигне чрез извършването на „потенциално куративни", блокови, мултивисцерални (комбинирани) радикални оперативни интервенции. Този тип операции трябва да бъде съчетан с неоадювантна лъчетерапия (при ректална локализация до 15см от ано-ректалната линия) и системна адювантна химио- и лъчетерапия в специфични схеми.

4. Окончателното решение за вида (поренциално радикална или палиативна операция) и обема на резекция се взема от хирурга интраоперативно чрез преценка на конкретния туморен ситус, ко-морбидитета и техническата възможност като основна цел е постигане на комплетна R0-резекция. Съмнението за локално авансиране чрез установяване на туморно адхериране към околни структури и органи изключва и забранява прилагане на дисекционен подход (по „тъп" – дигитоклазия или „остър" начин) за туморна адхезиолиза и/или интраоперативна биопсия за доказване/изключване на малигнена инфилтрация в заобикалящи структури и органи.

5. Адекватната лимфна дисекция (адекватно извършване на Complete Mesocolic Excision – CME при колонна локализация и, съответно, Total Mesorectal Excision – TME при ректална локализация) с изолирани най-малко 12 регионални лимфни възли при блоковата резекция, извършена в макроскопски „здрав" перитуморен план, както и качественото обработване и изследване от патологоанатома на отстранения резекционен материал са ключови фактори за адекватното определяне на T-, R- и N-статуса, както и метастатичния лимфновъзлов индекс - MI (подобно на lymph node ratio стомашния карцином), което е определящо за далечната прогноза - свободния от заболяване интервал и 5-годишна преживяемост.

6. Напредналата възраст и релативно влошен performance-status (но при компенсирана ко-морбидна патология) на болните не са противопоказания за извършването на комбинирани оперативни интервенции.

7. Извършването на тези интервенции е оправдано и от икономическа гледна точка поради сигнификантно не по-дългия следоперативен престой в сравнение със стандартните моноорганни резекции или палиативни интервенции.

8. Успешният изход на комбинираните и разширените радикални операции при коло-ректалния рак в много голяма степен зависи от добрата подготовка на хирурга, предоперативната дебелочревна подготовка и адекватната реанимация.

9. Изборът на тактика за лечебния подход при пациентите с усложнен локално авансирал колоректален рак се постулира от диалектичното единство на два принципа:
- от една страна, от основния принцип на спешната хирургия – предимно минимална оперативна интервенция с цел запазване живота на болния;
- от друга страна, от основния принцип на онкохирургията – радикална операция, комбинирана с химио- и лъчетерапия, с цел подобряване на далечните резултати.

7.Препоръки

1. Реално изпълнение, като задължителна клинична практика, на пълния обем високоспециализирани образни изследвания (CT, MRI, PET-CT, ендоректална ехография), необходими за потвърждаване/изключване на локално авансирал характер на тумора и неговото предоперативно стадиране
2. Въвеждане на изискване за прицелни макробиопсии от туморния ръб при диагностичната фиброколоноскопия и изследване на Jass-Klintrup scor.
3. Въвеждане като задължителна клинична практика на мултидисциплинарно обсъждане на планово болните със съмнение за локално авансирал колоректален рак в специализирани предоперативни онкологични комисии относно вида и обема на оперативната интервенция

8.Приноси

1. За пръв път у нас е получена статистическа информация за локално авансирал колоректален рак в такъв обем и интерпретация.
2. За пръв път у нас се въвеждат и популяризират термините „комбинирани", „разширени" и „съчетани" оперативни интервенции.
3. За пръв път се въвежда цялостен диагностичен алгоритъм при наличие на критерии за съмнение за локално авансирал колоректален рак.
4. За пръв път у нас се въвежда изследването на патохистологични инфламаторни маркери (локално-туморни и системни инфламаторни маркери), обособяващи специфични, използвани в световната клинична практика, скорови системи – Jass-Klintrup, Petersen Index, modified Glasgow Prognostic Score и тяхното прогностично значение в предоперативния (планиране вида и обема на интервенция) и следоперативния период – survival rate.
5. За пръв път у нас се изследва Метастатичен лимфновъзлов индекс при локално авансирал колоректален рак и прогностичното му значение.
6. За пръв път у нас се въвеждат критерии за нерезектабилност/резектабилност на локално авансирал колоректален рак.
7. Подкрепя се твърдение на други български и чужди автори за ползата от балансирано-агресивния, адекватен хирургичен подход към локално авансиралите тумори.

9. Публикации и участия в международни научни форуми и конгреси, свързани с дисертационния труд

1. Н. Яръмов, **М. Соколов,** Св. Тошев, К. Ангелов, П. Грибнев, Ц. Луканова- „Комбинирани и разширени радикални оперативни интервенции при болни с колоректален рак “, сп. Хирургия, бр. 5, 2007, стр. 5-9
2. Н. Яръмов**,** Св. Тошев, К. Ангелов, Ц. Луканова, П. Грибнев, **М. Соколов**- „Мултиплен колоректален първичен карцином и асоциирани екстраколонни първични малигнени тумори “, сп. Хирургия, бр. 4, 2007, стр. 5-9
3. **М. Соколов,** Св. Тошев, Г. Тодоров, Г. Велев, С. Маслянков – „Per magna- яйчникови метастази от първичен локално авансирал колоректален карцином – преглед на литературата с описание на три клинични случая”, сп. Хирургия, бр. 3, 2013, стр. 39-47
4. Angelov K, Vasileva M, Grozdev K, **Sokolov M**, Vukov M, Toshev Sv, Todorov G - The Prognostic Value of Lymph Node Ratio and Updated N-Stage According to Seventh TNM Classification in Gastric Cancer, Wulfenia J, No.9, volume 21, Sep 2014 http://www.multidisciplinarywulfenia.org/archive/index.php/?volume=21&issue=9
5. **M. Sokolov** – “Combined treatment of cancer – an established contemporary therapeutic approach in the struggle against oncological diseases”, 6th Masterclass in Clinical Oncology, ESO Masterclass , 2007, Malta
6. **M. Sokolov** – “Complicated Colorectal Cancer. Combined and expanded radical operative interventions in colorectal cancer patients” , 31st BALKAN MEDICAL WEEK, 28-31 October 2010, Athens-GREECE
7. **М. Соколов,** Г. Велев, Св. Тошев, С. Мслянков, К. Ангелов, Г. Тодоров – „Критерии за нерезектабилност при локално авансирал първичен и рецидивен ректален рак”, Национална конференция по хирургия „Критерии за решения в онкологичната хирургия”, 20-22.06.2013, Сандански

Статия N4 е свързана със стомашния карцином, но в нея основен акцент е определянето и значението на lymph node ratio, аналогично на Метастатичния лимфновъзлов индекс при колоректалния рак, чието прогностично отношение за локално авансиралите форми на КРК е проучено в настоящия дисертационен труд.