

**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ СОФИЯ**  
**МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ**  
**КАТЕДРА ПО ХИРУРГИЯ**



ДИСЕРТАЦИЯ ЗА ПРИСЪЖДАНЕ НА ОБРАЗОВАТЕЛНА И НАУЧНА  
СТЕПЕН „ДОКТОР”  
НА

ГЛ. АС.Д-Р ГЕОРГИ АСЕНОВ ВЕЛЕВ

НА ТЕМА

„Индивидуализиран подход в оперативното лечение на рака на колона и  
рака на ректума – близки и далечни резултати при 422 оперирани болни за  
15 годишен период”

НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ  
ПРОФ. Д-Р ГЕОРГИ ТОДОРОВ Д.М.

2015  
СОФИЯ

## **С Ъ К Р А Щ Е Н И Я**

**РК** – рак на колона

**РР** – рак на ректума

**КРР** – колоректален рак

**ГИТ** – гастроинтестинален тракт

**КТ** – компютърна томография

**МРТ** – магнитно-резонансна томография

**ОХК** – остър хирургичен корем

**ПА** – първична анастомоза

**УЗД** – ултразвукова диагностика (ехография)

**ФКС** – фиброколоноскопия

**ВМІ** – body mass index (индекс на телесна маса)

# СЪДЪРЖАНИЕ

1. Въведение.....	5
2. Литературен обзор .....	7
2.1 Епидемиологични данни .....	8
2.2 Етиологични и рискови фактори .....	11
2.3 Наследствени полипозни синдроми.....	14
2.4 Хамартомни полипи.....	15
2.5 Морфологични анализи на карценогенезата при КРР.....	16
2.6 Диагноза и лечение .....	18
2.7 Стадиране на КРР.....	25
2.8 Оперативна подготовка.....	32
2.8.1 Механична подготовка на червото .....	32
2.8.2 Профилактична употреба на антибиотици .....	33
2.8.3 Профилактика на тромбоемболичните усложнения.....	34
2.9 Оперативни методи .....	35
2.9.1 Рак на колона .....	35
2.9.2 Остра обструкция .....	36
2.9.3 Профилактична овариектомия .....	36
2.9.4 Рак на ректума .....	36
2.9.5 Предоперативна оценка и определяне на етапа .....	37
2.9.6 Усложнени форми на КРР .....	38
2.9.7 Хирургично лечение при рецидивен колоректален рак .....	41
2.9.8 Тазовите рецидиви .....	41
2.9.9 Допълнителни хирургични процедури .....	45
2.9.10 Лапароскопска резекция .....	47
2.10 Мултимодална терапия при КРР.....	47
2.10.1 Периоперативно лечение(лъчелечение, лъчехимиотерапия) при карцином на ректума .....	48
2.10.2 Акценти за прилагането на периоперативните лечебни методи. ....	48
2.10.3 Лъчелечение, химиотерапия и прицелно лечение .....	51
2.11 Следоперативно лечение и проследяване на болния .....	52
3. Цел .....	54
4. Основни задачи.....	55
5. Материали (А) и методи (Б) .....	56
5. А Материали .....	56
5. Б Методи.....	57
6. Собствени резултати .....	68
6.1 Резултати от образните методи .....	68
6.1.1 Компютърна томография.....	68
6.1.2 При рак на колона .....	69
6.1.3 При рак на ректума .....	73
6.1.4 Лапароскопски методи.....	74
6.2 Собствени проучвания - Резултати .....	77
6.2.1 Рак на дебелото черво .....	77
6.2.2 Рак на правото черво .....	108
6.2.3 Сравнителни данни на преживяемостта между групата болни с РК и тази с РР .....	135
6.2.4 Изработване на собствен прогностичен индекс за индивидуализация .....	137

7. Обсъждане.....	140
8. Основни изводи .....	153
9. Приноси.....	155
10. Книгопис .....	156

## 1. ВЪВЕДЕНИЕ

Независимо от безспорните успехи на молекулярната биология и медицина в началото на 21 век, лечението на колоректалният рак остава сериозен проблем.

В България честотата на рака на дебелото и правото черво нарастна от 3 до 4 пъти.

Най – сериозните проблеми, свързани с лечението на КРР остават високият процент на рецидиви, отсъствие на ясни прогностични критерии, както и единен консенсус за правилно терапевтично поведение.

Заболяването се открива в напреднал стадий, заради неговото нетипично клинично протичане, както и несвоевременно потърсената медицинска помощ. Липсва изградена цялостна национална програма за скрининг, което довежда до откриване на заболяването в напреднал стадий.

Лечението на рака е успешно само в най - ранните стадии на заболяването, преди туморът да е метастазирал. Приблизително 30% от болните умират, въпреки че са радикално оперирани в ранен стадий на заболяването. Това изисква подобряване радикалността на оперативните методи, както и по-стриктно уточняване на показанията за провеждане на адювантна химиотерапия. Напоследък в медицинската наука навлиза терминът индивидуализиране на терапията при пациенти с колоректален карцином. Използват се различни критерии за изработването на индивидуални алгоритми на лечение.

Тимовият подход в диагностично-лечебният процес и стадирането на болни с колоректален рак е най – характерен за това заболяване, тъй като в него участват специалисти от различни области на медицината: хирурзи, онколози, специалисти по образна диагностика, лъчетерапевти, морфолози, генетици и други. Разбира се водещо място

заема хирургът в процеса на диагностиката и лечението. Оперативното лечение стои в основата на комплексния терапевтичен подход, целящ трайното излекуване на болните с колоректален рак.

През последните години са използват различни подходи в лечението на КРК, включващи неoadювантна терапия и адювантна терапия, както и специфична имунотерапия. Мястото на операцията е различно в хода на цялостния процес на лечение и то зависи от различни фактори – възраст на болния, локализация на тумора, диференцираност на тумора, слузопродукция, експресия на гени, производство на специфични туморни маркери, общо състояние на пациента. В зависимост от правилната хронологична подредба на неoadювантната терапия, операцията и адювантната терапия зависят близките и далечните резултати от комплексното лечение на всеки един пациент, както преживяемостта и свободния от болест период. Всичко това стои в основата на т.нар. индивидуализирано комплексно лечение на колоректалния карцином.

## 2 . ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

Колоректалният рак (КРР) е вторият по причина за смърт тумор в развитите страни и съставлява около 25% от всички онкологични заболявания.<sup>1</sup> Според СЗО, КРР заема четвърто място в света по честота с приблизително 1 000 000 нови случаи за 2006 и 10% от всички новорегистрирани случаи на рак.<sup>2</sup> В развитите страни се срещат 68% от всички случаи.<sup>3</sup> Като високо рискови области се определят Северна Америка, Европа и Австралия. (335)

Съществуват редица неизяснени съвременни проблеми при КРР - метастазиране, диагностика на лимфния статус, оперативно поведение, стадиране и следоперативно лечение.<sup>4</sup>

Според досега въведените и използвани онкологични стандарти, най-важният фактор, влияещ върху резултатите на оперативното лечение и преживяемостта, е наличието на метастази. Приблизително 25-30% от болните в I и II TNM стадий показват прогресия с далечни метастази в лимфните възли и черния дроб. Настоящият стандарт TNM-системата е, препоръчван от много местни и международни организации. Тази система използва подробни дефиниции и правила, които дават възможност за стандартизирана употреба.<sup>5</sup> Приложима е както за морфологична, така и за клинична оценка от различни специалисти.<sup>6</sup>

## **2.1 ЕПИДЕМИОЛОГИЧНИ ДАННИ**

Колоректалният рак е на трето място по смъртност за мъже и жени. По честота за мъже е на трето място след простата и белия дроб, а при жени - след рака на гърдата и белия дроб. Карциномът на колона е 2.4 пъти по често заболяване от рака на ректума.<sup>7</sup> Ракът на ректума е дефиниран като тумор, развиващ се под перитонеалната дубликатура в зоната на 10-12 см от аналния канал. Тъй като карциномът на ректума има различна клинична картина и начин на лечение, той се разглежда отделно от карцинома на колона. Заболяемостта от колоректален рак е почти еднаква при мъже и жени. Туморите на колона се срещат малко повече при жени отколкото при мъже (1,2:1), докато ректалният карцином е по-чест при мъжете спрямо жените(1,7:1).<sup>8</sup> Заболяемостта от колоректален рак е по-висока в индустриалните райони (САЩ, Канада, Скандинавските страни, западна и северна Европа, Нова Зеландия, Австралия) и по-ниска в Азия, Африка (между черното население) и Южна Америка (с изключение на Аржентина и Уругвай). Последното се обяснява с различния начин на живот в конкретните рискови групи – начин на хранене, ритъм на дефекация.<sup>9</sup> Известна е теорията на Бъркит за нискошлаковата диета и повишената заболеваемост от рак на колона и рак на ректума. Колоректалният рак е широко разпространено социално значимо заболяване, което поставя сериозни проблеми в областта на профилактиката, диагнозата и лечението. Колоректалният рак се характеризира с голяма честота, висока смъртност, откриване в сравнително късен стадий на заболяването и скъпо струващо лечение.<sup>10,11,12</sup> Колоректалният карцином (КРК) заема второ място по честота сред населението на Северна Америка и западна Европа, след белодробния карцином при мъжете и рака на гърдата при жените. От 2000 година това е най-често диагностицираният карцином в Европа, с 280 000 нови случая за година. 123 000 са засегнатите мъже и 135 000 са жени. Честотата на КРК

за периода 1970-2006 г. отбелязва тенденция на постоянно повишение, главно поради увеличаване относителния дял на възрастното население.<sup>13</sup> Тези данни значително се различават от публикуваните за САЩ, които отчитат намаление на честотата на КРК с 1.8% за година за периода 1985-1995г., с последващо стабилизиране до 2000г.<sup>14</sup> Данните за САЩ показват намаление на честотата на смъртните случаи от КРК от 1980 до 2000 г., с 5 год. преживяемост от около 60%. Въпреки това КРК продължава да бъде третата по честота причина за смърт сред мъжете и жените в САЩ и втора по честота за цялата Северна Америка. Рискът от заболяване от КРК може да зависи от пола. В САЩ, заболяемостта при мъжете е с 40% по-висока от тази при жените. Общо заболяемостта при мъжете е 64/100 000, докато при жените е 46/100 000.<sup>15</sup>

Честотата на рака на дебелото черво в **България** нарастна 3-4 пъти за последните 20 – 30 години. От 6,3 на 100 000 през 1968г. на 31,5 на 100 000 през 2002г. През последните години е налице отчетлива тенденция за нарастване на заболяемостта от колоректален рак. В България през 1995 се отчита 37.7 на 100 000 население (16.5 на 100 000 за колона и 17.2 на 100 000 за ректума), докато през 1989г. е 26.6 на 100 000 население (8). Колоректалният карцином е на първо място от туморите на гастроинтестиналния тракт за България, и нараства от 20 на 26 на 100 000.<sup>16</sup>

Честотата на заболяванията от рак на колона и ректума нараства с възрастта. Отчетена е заболяемост при 30 годишните 4 на 100 000, докато при 80 годишните достига до 120 на 100 000. Най-засегнатата група при рака на колона е между 60 и 80 години, а при рака на ректума е между 50 и 70 години.<sup>17</sup> Значително висока (60-80%) е пет годишната преживяемост за болните в I и II клиничен стадий. Трудно преодолим проблем – диагностичен и терапевтичен при колоректалния карцином

остават чернодробните метастази (синхронни 35% и метакронни 25%). От популационна перспектива, възрастта е един от важните рискови фактори за развитие на КРР.<sup>18</sup> Карциномът на колона обхваща 70% от всички тумори на дебелото черво, като честотата му в проксималния колон е значително по-голяма. Заболеваемостта от КРР на 100 000 индивида на възраст 80 години е 7 пъти по-висока от тази при възраст 50-54 год.<sup>19</sup>

Пет годишната преживяемост за пациенти в I, II, III стадий се подобрява през последните години. Този факт се дължи на разширените хирургични намеси, модерната анестезиологична техника, подобрените палиативни грижи.<sup>20</sup> В допълнение трябва да се подчертае значението на подобрената патологоанатомична техника при изследване на резекционните препарати, на по-доброто стадиране, както и на приложението на адювантна химиотерапия при карцинома на колона и адювантна химио- и лъчетерапия при ректалния карцином.

	5-годишна преживяемост %
Време на диагноза	
Ранен локализиран стадий	90 %
След разпространение в съседни органи и лимфни възли	64 %
Далечно разпространение	8 %

Колоректалният карцином заема второ място у нас сред всички органни локализации, след рака на белия дроб. Често се открива при проява на симптоматика на усложнените си форми – обтурация, перфорация, кървене и др.

Карциномът на колона и ректума заема първо място между туморите на стомашно-чревния тракт и има тенденция за непрекъснато

увеличаване у нас, за разлика от стомашния карцином който отстъпи първото си място и заболяемостта от него намалява .

## ***2.2 ЕТИОЛОГИЧНИ И РИСКОВИ ФАКТОРИ***

Рискът за дебелочревен рак е повишен при градското население, сравнено със селското. Тези вариации корелират със социално-икономическия статус и култура, които от своя страна може да са повлияни от въздействието на околната среда и диетата. Наблюдението на Бъркит над ниската честота на колоректален карцином сред местното население в Африка породила идеята, че високият прием на фибри е отговорен за тази находка.<sup>21</sup> Западните диети, които са бедни на фибри, често са богати на животински мазнини и въглехидрати. Мазната храна повишава холестерола и синтеза на жлъчни киселини от черния дроб, което води до повишено ниво на жлъчните киселини в колона.<sup>22</sup> Тези компоненти се преработват от анаеробни дебелочревни бактерии до вторични жлъчни киселини, които са промотори на карциногенеза.<sup>23</sup> Способните да ферментират фибри съдържат растителни лигнани, които може би са предпазващи за колоректален карцином и устойчиво нишесте, което при ферментация произвежда късоверижни мастни киселини. Тези късоверижни мастни киселини, особено бутират, имат стабилизиращ ефект върху колоноцитната пролиферация. Също протективен ефект срещу колоректален карцином има приемът на калций, антиоксиданти, селен, ретиноиди, растителни стероиди, серни съставки от лук и чесън, и аспирин. Няма убедително доказателство, че някоя от тези хранителни съставки играе роля в предиспозицията на индивида към колоректален карцином, въпреки че някои епидемиологични данни са насочващи.<sup>24</sup>

Класически примери за унаследявани колоректални синдроми са фамилната аденоматозна полипоза (FAP), която е отговорна за

приблизително 1% от случаите на дебелочревен рак и наследственият неполипозен колоректален карцином (HNPCC), често означаван като синдром на Линч, който е отговорен за 2 до 3% от всички колоректални карциноми.<sup>25</sup>

Почти всички колоректални карциноми започват като аденом. Въпреки това, само малък процент от аденомите стават някога злокачествени. Прогресията на аденома в карцином от нормален колон отнема около 10 години. Тя е ускорена при унаследени синдроми на болестта. Докато секвенцията аденом-карцином прогресира, аденомите стават по-големи и по-диспластични.<sup>26</sup> Сератните аденоми и смесените хиперпластични/аденоматозни полипи вероятно са междинно стъпало по този път.<sup>27</sup>

Някои групи от пациенти са с определено висок риск за колоректален рак като пациенти, които вече са имали аденом или рак, тези с фамилна история за колоректална неоплазия и тези с хроничен улцерозен колит или болест на Крон.<sup>28</sup>

Определени особености на аденомите са свързани с висок риск от метакронен рак. Високорискови аденоми са тубуларните аденоми, аденоми по-големи от 1 см в диаметър, аденоми с над 25% вилозна компонента или аденоми с високостепенна дисплазия. Множествените (повече от 3) аденоми представляват повишен риск. Анамнезата за колоректален рак в миналото е свързана с 5 до 6% шанс за метакронен рак.

Докладвана е повишена честота на злокачественост при пациенти с роднини от първа линия с колоректален рак. Колкото повече роднини са засегнати и възрастта по време на диагнозата е по-ранна, тази зависимост става по-силна докато достигне критериите, необходими за поставянето на диагноза HNPCC. Пациентите с улцерозен колит, особено тези, които са в това състояние повече от 10 години, с начало на заболяването в детството и имат панколично (проксимално до лиеналната флексура) засягане са с

повишен кумулативен риск за карцином, който става повече от 30% след 25 години от началото на болестта. Докладвано е, че болестта на Крон също увеличава риска от дебелочревен рак 4 до 20 пъти повече от този за общата популация.<sup>29</sup>

Предшестваща история на тазово облъчване е свързана с диагнозата на ректален карцином след интервал от приблизително 15 години. Уретеросигмоидостомията подчертано увеличава риска от рак на сигмата до 500 пъти спрямо този в нормалната популация. В днешно време колон, който остава в чревния пасаж рядко се използва за уринарна диверсия. Пациентите, които вече са били подложени на тази операция трябва да останат под ендоскопско наблюдение.<sup>30</sup> Много проучвания са посочили възможната връзка между холецистектомия и риск от дебелочревен рак. Най-доброто доказателство, налично към момента не подкрепя тази асоциация. Все още е неизвестна причината за появата на колоректалния карцином, но в генезата за възникването му се включват фактори от околната среда, хранителни, генетични, наследствени фактори, както и заболявания водещи до развитието на карцином.

*Етиологичните и рисковите фактори, според алгоритъма за лечение на рака на колона и рака на ректума, изработени от екип български хирурзи под ръководството на акад. Дамянов и приети на консенсусната конференция в гр. Шумен през месец май 2009г. са следните:*

**Фактори на заобикалящата среда:** Азиатци, африканци и южноамериканци, емигрирали от области с нисък риск на заболяването, приемат високия риск, характерен за страната, в която имигрират, а това е доказателство за значението на околната среда. Тютюнопушенето, както и алкохолът са съществени фактори за увеличаването на риска от заболяването.

**Хранене:** Храни, богати на мазнини и холестерол, увеличават риска от заболяването. Обратно, зърнени храни и зеленчуци се считат за протектори срещу развитието на карцином. Протективна роля се приписва на калциевите соли и богатата на калций храна.

**Възпалителни заболявания:** Болни с възпалителни заболявания (язвен колит, болест на Crohn) имат по-висок риск за развитието на карцином. Рискът при болни с язвен колит зависи от продължителността на активното заболяване, размера на поразеното черво, дисплазията на мукозата, продължителността на симптомите. Рискът се увеличава от 3 % през първото десетилетие на заболяването до 20 % през второто десетилетие.

### ***2.3 НАСЛЕДСТВЕНИ ПОЛИПОЗНИ СИНДРОМИ***

- **Синдром на Линч** - разположени предимно проксимално от флексура лиеналис карциноми при лица под 50-годишна възраст със засягане на поне трима души от две последователни поколения. Характерна е повишената честота на синхронни и метакронни карциноми, както и екстраколични локализации - **тънко черво, стомах, ендометриум, яйчници, уротел и др.** Предизвиква се от мутации в MMR гени. Рискът за развитие на карцином достига 80% при мъже до 70- годишна възраст.

- **Синдром на Muir-Torre** - рядък фенотипен вариант на горния. Фамилен колоректален рак тип X- новообособена група фамилии с клиника, сходна стази при синдром на Линч, но без мутации в MMR гени.

- **Наследствена аденоматозна полипоза (FAP)** - характеризира се със

стотици до хиляди сенилни или пендикулирани полипи с хистологичната картина на аденоми, обхващащи целия колон.<sup>31</sup>

- **Синдром на Gardner** - манифестира се като FAP с екстраколонно развитие на остеоми на мандибулата, черепа, дългите кости, дезмоидни тумори, дентални аномалии, неоплазми на щитовидната жлеза, адреналните жлези, билиарните пътища и черния дроб, конгенитална хипертрофия на пигментния епител на ретината, фиброматоза на мезентериума.

- **Синдром на Turcot** - характеризира се със злокачествени тумори на дебелото черво и мозъка. Различават се два типа: полипи, развиващи се по начина на FAP в комбинация с малигнен глиобластом и втори вариант - карцином на колона с астроцитом.<sup>32</sup>

#### ***2.4 ХАМАРТОМНИ ПОЛИПИ:***

**Синдром на Peutz-Jeghers** - характеризира се с меланинова пигментация около носа, устните, лигавицата на бузите, дланите, краката и полипи най-често в тънките черва, но също така в стомаха и дебелото черво. Същите предизвикват тежки хеморагии, чревна непроходимост. 50% от пациентите развиват карцином.

**Ювенилни полипи** - различават се три форми: полипи, локализирани в дебелото черво; полипи, локализирани в стомаха и генерализирана форма. Полипите са хамартоми, покрити с нормален жлезист епител.

**Болест на Cowden** (синдром на мултиплени хамартоми) - характеризира се с мултиплени хамартомни тумори с ектодермален, мезодермален и ендодермален произход.

**Аденоматозни полипи** - колоректалните тумори се развиват по-често при болни с полипи. Съществува около 5% вероятност карциномът да е в аденома. Рискът корелира с хистологията и големината на полипа. Малигненият потенциал е по-голям при вилозните и тубуловилозните, отколкото при тубуларните аденоми. Аденоматозни полипи по-малки от 1 см. имат малката вероятност от 1% да бъдат малигнени, докато над 2 см вероятността достига до 40%.

## ***2.5 МОРФОЛОГИЧНИ АНАЛИЗИ НА КАРЦЕНОГЕНЕЗАТА ПРИ КРР***

Същинското изследване и проследяване на преканцерозите на дебелото черво е свързано с появата на влакнесто-оптичния фиброколоноскоп от средата на миналото столетие, 1964 г. Н. Watanabe и др. "Machida" (Япония).

Само десетилетие след това се появиха и първите сериозни морфологични научни разработки, касаещи процеса на малигнена трансформация в тези лезии – с макроскопски и хистологичен паралел и проследяване във времето. Установено е наличие на общо 3 типа полипозни лезии – depressed, flat и polypoid . Особено внимание изследователите обръщат на последния тип, за който смятат, че се развива в около 15% от наличните първични полипозни лезии на дебелото черво, но имат най-голямо значение в канцерогенезата на КРР.<sup>33</sup>

В началото на настоящия век колектив от Бирмингам, начело с проф. D J Kerr, описват подробно (като модел) пътя на малигнена трансформация при аденоматозната полипоза на колона. Известната от тумори с друга локализация т.н. Ki-ras (KRAS; Kras) мутация вече бе в центъра на вниманието, и послужи за основа на съвременното схващане по този въпрос. В същност RAS – семейството на онкогените се състои от три основни члена: K-ras, H-ras и N-ras, всеки един с потенциално участие в процеса на малигнена трансформация при човека. K-ras онкогенът е

базиран в късото рамо на хромозома 12p12, и кодира един 21-kD протеин (p21ras) участващ в G-протеиновия път на сигнал за трансдукция<sup>34</sup>, модулирането на клетъчната пролиферация и диференциацията. K-RAS абнормностите са една от най-ранните прояви на поетапната прогресия на колон-карцинома, и се откриват дори в хистологично нормално изглеждащ епител и аберантни криптови фокуси в близост до карцинома. С течение на времето се установи, че съществуват основно два типа Ki-ras мутации – обичайна, при която двете основни терапевтични единици: цетуксимаб и пенитумумаб НЕ действат, и т.н. ”wild” (дива) мутация, при която (противно на семантичната логика) туморът се повлиява от приложената терапия. Това, обаче има изключително значение за терапията, както и значителен икономически ефект.<sup>35</sup> В първия случай – при негативни за Ki-ras (обичайна) мутация пациенти избягват неизбирателното увреждане, обичайно съпътстващо този тип терапия, поради наличие на рецептори за EGRF (т.н. «растежен фактор») и по мембраните на кардиомиоцитите и на станалите паренхиматозни органи, а във втория – води до значителни финансови икономии (в САЩ вече се знае, че годишно се спестяват 604 милиона долара).<sup>36</sup> Изследването на Ki-ras – статуса е особено важно за пациенти с налични вече метастази – вкл. най-често срещаните – чернодробни, и „over the ocean” то е задължително. Нещо повече – от края на февруари, 2009 г., след постигнатия консенсус между двете най-големи (референтни) лаборатории в САЩ (Вашингтон и Ню Йорк), с одобрението и на сенатската комисия по здравеопазването, това вече е рутинна практика на оперативен материал, обработен по обичайната технология и включен в парафинов блок. Това дава възможност всяка лаборатория, която разполага с метода на имунохистохимия (ИХХ), да може да реализира този скрининг.<sup>37</sup>

## **2.6 ДИАГНОЗА И ЛЕЧЕНИЕ**

Първата среща с лекаря при пациент със съмнение за КРР е най – важният момент, като проф. Александър Станишев казва, че първият лекар, който се среща с пациента с рак на ректума, държи съдбата в ръцете си, защото при ректалния рак диагнозата може да се постави чрез ректално туширане.

След това идват обективизиращите изследвания – ректоскопия, фиброколоноскопия, както и съвременната конфокална колоноскопия, което е един метод за бърза и експресна оценка на лигавицата при наличие на суспектни зони за карцином. Изследването се извършва от смесен екип – ендоскопист и патолог. Горните изследвания трябва да завършат с окончателна оценка на цялата лигавица на дебелото и правото черво, както и на терминалния илеум, доказваща или изключваща наличието на синхронни тумори. При наличието на хистологична диагноза рак, повечето пациенти се нуждаят от оперативно лечение. Периоперативният риск се оценява на базата на анестезиологични алгоритми, като се включват различни лабораторни, образни и кардиореспираторни тестове за оценка на предоперативния риск.<sup>38</sup>

**Прилага се следният комплекс от диагностични методи:**

### **- FOBТ – Fecal Occult Blood Test**

Изследването за окултни кръвоизливи е тест за откриване на кръв в изпражненията. Теста се провежда чрез поставяне на малко количество фекална проба върху специален материал, след което се аплицира химическа субстанция. В пробата се съдържа кръв, ако цвета на материала се промени в синьо.<sup>39</sup>

Изследването за окултни кръвоизливи обикновено се използва за откриване на колоректален рак (рак на дебелото и правото черво). Наличието на кръв в изпражненията може да е единственият симптом на колоректален рак, но не винаги наличието на кръв в изпражненията е белег за колоректален рак.<sup>40</sup>

Има и други състояния, които могат да доведат до кръв в изпражненията -Хемороиди; Анални фисури; Полипи на дебелото черво; Язва; Улцерозен колит; Гастро-езофагеална рефлуксна болест (ГЕРБ); Болест на Крон; Прием на нестероидни противовъзпалителни средства (НПВС).<sup>41</sup>

В България все още няма общоприети стандарти за скрининг програма за колоректален рак. В Европейския съюз като основен скринингов метод засега е приет Fecal Occult Blood test. БХД приема стандартите на American Cancer Society за скриниране и ранно откриване на колоректални полипи и рак.

### **- Флексибилна колоноскопия (ФКС)**

През последните 10 години се отбелязва изключителен напредък в развитието на гастроинтестиналната ендоскопия, което позволи разширяване на индикациите за ендоскопската диагностика и лечение на неопластичните заболяванията дебелото и правото черво. От съвременна гледна точка радикално ендоскопско лечение е възможно при всички повърхностни неопластични лезии на колона и ректума групи 0-I и 0-II по Парижката ендоскопска класификация – т.е. всички надигнати и плоски лезии, които не заемат повече от ½ от циркумференцията на червото и не преминават през 2 постоянни напречни гънки (хаустонови клапи или хаустри).

Колоноскопията се е превърнала в златен стандарт за диагностиката на колоректалния рак. В някои ситуации е метод на избор като терапевтично средство. Изследването е приложимо в 75-85% от болните, като влияние оказват селекцията на болни и опита на ендоскописта. Резултатите от хистологичното изследване на материали, взети при ендоскопската биопсия, съвпадат с тези от постоперативното морфологично изследване в 78-84% от случаите. Ограниченията на ФКС са невъзможността да се установят малки полипи, покрити от чревната лигавица, т.нар. „слепи зони” и техническата трудност понякога да се достигне до цекума. В такива случаи се препоръчва извършването на двойно- контрастно изследване с бариева каша.<sup>42</sup>

#### **- Туморни маркери – СЕА и СА 19-9**

Известно е, че карциноембрионален антиген (СЕА) и СА 19-9 се увеличават при болни с КРР, проксимални гастроинтестинални неоплазми, белодробен рак, рак на гърдата, бенигни възпалителни процеси на гастроинтестиналния тракт и при тютюнопушене.<sup>43</sup>

Антигените СЕА и СА 19-9 не са средство за скрининг, но са доказали информационната си стойност при болни с диагностициран КРР. Изследване нивата на тези маркери е препоръчително преди и след резекция на КРР. Предоперативната проверка на СЕА и СА 19-9 е уместна по две причини. Първо, постоперативното връщане към нормалните нива на КРР се асоциира с пълна резекция на тумора, докато продължително увеличените нива показват наличие на резидуално заболяване. Препоръчаният интервал на изследване на СЕА и СА 19-9 е през три месеца за първите две години. Второ, повишените предоперативни нива на СЕА и СА 19-9 са независим прогностичен фактор за неблагоприятен изход. Повишените СЕА и СА 19-9 нива се асоциират с бъдещи (след 5

години) метастази в 37% от пациентите спрямо 7.5% от пациентите с нормални СЕА нива.<sup>44</sup>

### **- Многосрезова Компютърна Томография**

Многосрезовата Компютърна Томография (МСКТ) играе водеща роля в диагностиката на всеки етап от развитието на КРР – от скрининга на преканцерозните лезии през ранната диагностика и стадирането на КРР до проследяването на пациентите и оценката на ефекта от прилаганото лечение.<sup>45</sup>

### **- КТ колонография – виртуална колоноскопия**

КТ колонография или т.нар виртуална колоноскопия, е минимално инвазивен образен диагностичен метод за оценка на цялото дебело черво и ректум (фиг. 3). Методът е предложен за първи път от Viking и Gelfand през 1994 год. с цел оценка на чревната мукоза чрез спирална КТ.

### **- КТ перфузия**

КТ перфузия е неинвазивен метод за функционална оценка на неопластичната тъкан, или метод за оценка на туморната неоваскуларизация (неоангиогенеза). Нуждата от такава оценка е породена от създаването на медикаменти, които атакуват именно туморната неоангиогенеза. Ефектът от подобно лечение може да бъде измерен именно по функционалната промяна в тъканната перфузия, а не просто по размерите и обема на формацията.

### **- Рентгенография**

Рентгеновото изследване се провежда чрез 3 основни методики:

а) проследяване пасажа на контрастната материя (к.м.) – бариева суспензия (= 100 грама прахова субстанция разтворена в 200 мл вода) през

дебелото черво - 24 ч. след приемането ѝ през устата. Получава се информация САМО ЗА ФУНКЦИОНАЛНОТО СЪСТОЯНИЕ на колона.

б) контрастна клизма – иригоскопия. При нея се получава информация предимно за ПАТОМОРФОЛОГИЧНИТЕ изменения в колона.

в/ двойно-контрастно изследване. Чрез тази методика се доказват ”МИКРО”структурни промени - 2-3 мм в диаметър: начален карцином, малки полипи, начален улцеро-хеморагичен колит, ерозии. Двойно-контрастното изследване не се провежда при дълбоки деструкции на стената на колона, поради опасност от руптура и при смущения на сърдечния ритъм.

Понятието „малигнен релеф” включва: а)прекъсване, разрушаване на мукозните гънки около неопроцеса, б)множество зърневидни депа от к.м., с подчертан полиморфизъм по форма и големина, в)множество негативни зони с неправилна форма и различни размери, разположени между контрастните зрънца. Могат да се наблюдават и контрастни бразди с различна ширина и посока, г)в околността има широки мукозни гънки, поради перифокален едем.<sup>46</sup>

Честа практика е да се прави предоперативна рентгенова снимка на гръден кош с цел откриване на белодробни метастази. Тя е задължителен елемент на преданестезиологичната подготовка за интубационна анестезия. Цената ѝ е ниска, и използването на този тип изследване е част от цялостната оценка на болните.<sup>47</sup>

### **- Ендоректална ехография**

Чрез ендоректална ехография може да се установи много точно (в 65-95% от случаите) степента на инвазия на туморния процес, както и наличието на регионална лимфаденопатия (в 45-55% от случаите). Чувствителността по-отношение на регионалния лимфен статус не е

приложима, тъй като според някои автори, 50-60% от метастатичните лимфни възли са с размери под 5 мм. Все пак ултразвуковото изследване е по-чувствително от интраоперативното дигитално изследване. То е сравнимо е с компютър-томографското изследване, но отстъпва значително на интраоперативното сентинелно лимфно маркиране, което се явява метод на избор при определяне статуса на регионалния лимфен басейн.<sup>48</sup>

### **- SLNNS - Sentinel lymph node navigation surgery**

Оперативният подход и обемът на извършваната лимфна дисекция е уместно да бъдат съобразени със състоянието на лимфния басейн, оценено с помощта на обективен диагностичен метод, какъвто е интраоперативното сентинелно маркиране.<sup>49</sup> Това води до повишаване на хирургичната радикалност при оперативното лечение на колоректалния рак.<sup>50</sup> Методът има 100% успеваемост и 98% чувствителност. Постига добра интраоперативна визуализация на лимфните възли с най-голям метастатичен потенциал, дори ако те са с много малки размери. Установява се, че средният размер на метастатичните лимфни възли е 4,7 мм.<sup>51</sup> С него може да се открие наличието на аберантен лимфен дренаж и прескачащо лимфно метастазиране.<sup>52</sup> Методът на интраоперативното сентинелно маркиране позволява да се откриват метастатични лимфни възли отвъд границите на стандартния обем на лимфна дисекция, като така се постига разширяване на хирургичната интервенция.<sup>53</sup>

### **- Магнитно-резонансна томография**

ЯМР е оптимален метод за диагностиката на ректалният карцином и дава максимална детайлна информация за локалния статус в малкия таз.<sup>54</sup> Въпреки че към момента няма образен метод, който да може да осигурява пълна информация за ангажирането на лимфните възли,

комбинирането на анатомични и функционални образи при МР изследване е от голяма полза за проследяване на пациентите след лечение и особено след неoadювантна терапия на ректалния карцином. Също така възможността за отдиференцирането на рецидив на тумор от фиброзна тъкан е от голямо значение при понатъшното планиране на лечение.<sup>55</sup>

Днес освен традиционните морфологични образи днес посредством техники като дифузия (DWI) и перфузия може да бъде събрана все повече функционална информация за заболяването.

Чувствителността на традиционната МРТ варира между 55% и 95%. Приложението на ендоректална МРТ достига специфичност по отношение на T стадия от 66% до 91%.<sup>56</sup>

#### **- PET Скенер**

Известно е, че аденоматозните полипи представляват преканцероза на колоректалните карциноми като тяхната честота при безсимптомни пациенти е около 10% при сигмоидоскопия и 25% при колоноскопия. Поради повишената си гликолитична активност, те натрупват <sup>18</sup>F-FDG. Тяхната визуализация с позитронната емисионна томография зависи от големината им. При размери по-малки от 10 мм, чувствителността на метода е едва 24%, а при по-големите от 13 мм нараства на 90%. Следователно методът не може да бъде подходящ скринингов тест за диагностициране на полипите на дебелото черво. Установените чрез ПЕТ обаче съмнителни натрупвания на радиофармацевтика в областта на колона и ректума следва винаги да бъдат доизяснени.<sup>57</sup>

Данните в литературата сочат, че ПЕТ или ПЕТ-КТ техниките не могат да бъдат използвани като скринингови и за КРР, тъй като истински положителни са едва 54%, а фалшиво отрицателни – 46% от резултатите. Отделно трябва да се вземе предвид радиационния риск за пациентите и високата цена на изследването. Като скринингови техники и предпочитани

при тези болни остават колоноскопията и биопсията. Ролята на ПЕТ не е категорично доказана, основно поради ниската специфичност - 48%, т.е. наличие на фалшиво положителни резултати, каквито се получават при полипи и при дивертикулити. Интерпретацията на резултата в редица случаи е затруднена поради нормалното отделяне на  $^{18}\text{F-FDG}$  в червата, с различна при отделните пациенти интензивност, подчертана в цекума, анастомозите и колостомите. Това налага голямо внимание при диференцирането на рецидивите както от нормалното биоразпределение на радиофармацевтика, така и от фалшиво позитивиране при колити, остри следоперативни или следрадиационни промени, абсцеси, гъбични инфекции, аденоми, хемороиди. Специфичността значително се подобрява чрез прилагането на ПЕТ/КТ /с 30%/ , както и стадирането на пациентите - с 11%. Стандартизираната стойност на натрупване - SUV е повишена не само в туморните процеси, но също и в случаите на възпалителни промени поради натрупването на  $^{18}\text{F-FDG}$  в макрофагите и гранулационната тъкан. При доказани карциноми обаче е налице тясна корелация между SUV и големината на тумора, а също и неговата инвазивност.<sup>58</sup>

Двойноконтрастната иригография, виртуалната колоноскопия и фиброоптичната колоноскопия остават методи на избор в скрининга и първичната диагностика на полипите и КРР.<sup>59</sup>

## **2.7 СТАДИРАНЕ НА КРР**

Опит за стадиране на колоректалния карцином за пръв път (при това успешно) прави Duke преди 60 години. За пръв път той прави отдиференциране между ангажиране на лимфните възли по съседство, и метастатични лимфни възли в близост на тумора, след което се появява и модифицираната негова класификация. Класификацията му е успешна, точно защото обвързва дълбочината на инвазия с преживяемостта.

Изхождайки от нея, Astler и Coller около 15 години по-късно направиха доста по-точна (но и по-подробна) такава. Като че ли всичко бе вече окончателно решено.<sup>60</sup>

По настоящем макроскопският тип на тумора се определя според вида му – ранен или развит - по различен начин.

Ранният колоректален карцином повтаря в известен смисъл добре известната класификация на ранния стомашен карцином, като същият се разделя на:

- ✓ полипозен (polypoid)
- ✓ педункулиран (pedunculated) – специфичен за дебело черво
- ✓ полупедункулиран (semipedunculated) – специфичен за дебело черво
- ✓ без ствол (sessile)
- ✓ плосък (flat)
- ✓ плосък с леко проминиране (flat with slight elevation)
- ✓ с леко централно вдлъбване (with light central depression)

Развитият колоректален карцином има следните 4 основни макроскопски форми (първият и последният от тях повтарят известните такива на развития стомашен карцином - Borrmann):

- ✓ полипоиден (polypoid / protuberant/)
- ✓ улцерозен с добре отграничени ръбове (ulcerated, with sharply demarcated margins)
- ✓ улцерозен без добре отграничени граници (ulcerated without definite borders)
- ✓ дифузно инфилтративен (diffusely infiltrating)

Последните два типа са най-рядко срещани, а вторият води по честота.

Хистологията на колоректалния карцином по настоящем визира 7 основни хистологични типа, както и 9 рядко срещани, познати от литературата.

Основните хистологични типове на колоректалния карцином са показани на табл. 1. Дребноклетъчният карцином е поставен от СЗО (WHO) в групата на недиференцираните.<sup>61</sup>

Редките хистологични типове на колоректален рак са както следва:

- ✓ микрогландуларен гоблетовоклетъчен карцином
- ✓ светлоклетъчен карцином
- ✓ адено-сквамозен карцином
- ✓ източеноклетъчен и метапластичен карцином (карцино-сарком)
- ✓ гигантоклетъчен карцином
- ✓ хориокарцином
- ✓ карцином, възникващ от ендометриоза (ендометроиден)
- ✓ меланотичен аденокарцином
- ✓ богат на Гоблетови клетки папиларен аденокарцином

Хистологичното степенуване (grading) на колоректалните карциноми е в пряка връзка с тяхната агресивност, прогноза и / или избор на терапия и представлява степента на диференцираност на жлезните туморни кълъстери. Традиционната система за степенуване, използвана от международното общество срещу рака (UICC), която е застъпена и в TNM класификацията, различава 4 степени<sup>62</sup>:

G1: добре диференциран (well differentiated)

G2: умерено диференциран (moderately differentiated)

G3: ниско диференциран (poorly differentiated)

G4: недиференциран (undifferentiated)

В последствие СЗО (WHO) препоръчва система на степенуване в две групи:

Ниска степен (Low-grade, включваща G1 и G2)

Висока степен (High-grade, включваща G3 и G4)

Тази по-нова (и по-опростена) система изпълнява всички клинични изисквания и според някои работи с много по-висока възпроизводимост на резултатите. Преценените като високостепенни (High-grade), са според тях около 20 – 25 % от всички резецирани колон карциноми.

Допълнителни хистологични параметри включват

- ✓ характера на инвазия в ръба (края) на карцинома – избутващ (pushing) или инфилтративен (expanding)
- ✓ перитуморното възпаление (peritumoral inflammation) – степента на изявеност на перитуморните лимфоидни агрегати (наричани обикновено стромна реакция)
- ✓ инвазия в лимфни съдове (т.н. L – класификация) с три подразделения:
  - L<sub>0</sub> – без инвазия в лимфни съдове
  - L<sub>1</sub> – с инвазия в лимфни съдове
  - L<sub>x</sub> – инвазия в лимфни съдове не може да бъде преценена
- ✓ венозна инвазия (т.н. V – класификация) с четири подразделения:
  - V<sub>0</sub> – без венозна инвазия
  - V<sub>1</sub> – с микроскопична венозна инвазия
  - V<sub>2</sub> – с макроскопски видима венозна инвазия
  - V<sub>x</sub> – венозната инвазия не може да бъде преценена

Важно за предпоследната (V<sub>2</sub>) група е разграничаването на ангажиране на интрамуралните вени (субмукоза или мускуларис проприя) от екстрамуралните вени (извън мускуларис проприя).

✓ периневрална инвазия (т.н. Pn – класификация), която повтаря по същество инвазията в лимфните съдове.

Оригинална TNM/pTNM класификация:

T/pT- първичен тумор

TX/pTX - първичен тумор не може да бъде открит

T0/pT0 - не се намира първичен тумор

Tis/pTis – „Carcinoma in situ”: интраепителен, или само с инвазия на ламина проприа мукозе

T1/pT1 – туморът инвазира субмукоза (под м.мукозе)

T2/pT2 - туморът инвазира собствения мускулен слой

T3/pT3 - туморът инвазира собствения мускулен слой до субсероза, или перитонеализираните периколични или периректални меки тъкани

T4/pT4 –туморът инвазира директно съседни органи, или структури, с и / или пробив във висцералния перитонеум

N/pN – регионални лимфни възли

NX/pNX – регионални лимфни възли не могат да бъдат открити

N0/pN0 – няма метастази в регионалните лимфни възли

N1/pN1 – метастази в 1 – до 3 периколични или периректални лимфни възли

N2/pN2 - метастази в повече от 4 периколични или периректални лимфни възли

M/pM – дистантни метастази

MX/pMX – дистантни метастази не могат да бъдат открити

M0/pM0 – няма дистантни метастази

M1/pM1 – наличие на дистантни метастази

Буквите от тази схема означават следното:

- А – наличие на карциномни клетки, ограничени от базална мембрана и липса в субмукоза – т.н. „интраепителиален” или „интрамукозен” карцином

- В – инвазия в различни сегменти на коло-ректума от клетки на карцинома, вкл. до сероза
- С – туморът допира други органи, или структури (T<sub>4</sub>). Ако в участъците на прилепване не се намират туморни клетки, класифицира се като T<sub>3</sub>.
- D – разпространение на туморни кълстери (метастази) извън лимфни възли, в периколични или периректални меки тъкани. Преценяват се и L, V и P инвазиите (вж. по-горе!).

Когато няма дистантни метастази, туморът се преценява като pM<sub>0</sub>.

Ако такива не могат да бъдат преценени, той е pM<sub>x</sub>, а когато са на лице е pM<sub>1</sub>.

Определен клиничен интерес представлява подразделянето на групите pT<sub>3</sub> и pT<sub>4</sub>.

При pT<sub>3</sub> са на лице 4 подгрупи:

- ❖ pT3a минимална (minimal) – с инвазия на тумора до 1 мм в прилежащи на м. проприя неперитонеализирани периколични и периректални меки тъкани (не ангажира сероза).
- ❖ pT3b лека (slight) - с инвазия на тумора между 1 и 5 мм в прилежащи на м. проприя неперитонеализирани периколични и периректални меки тъкани (не ангажира сероза).
- ❖ pT3c умерена (moderate) - с инвазия на тумора между 5 и 15 мм (1 см 5 мм.) в прилежащи на м. проприя неперитонеализирани периколични и периректални меки тъкани (не ангажира сероза).
- ❖ pT3d изразена (extensive) - с инвазия на тумора между повече от 15 мм (1 см 5 мм.) в прилежащи на м. проприя

неперитонеализирани периколични и периректални меки тъкани (не ангажира сероза).

При pT<sub>4</sub> са на лице 2 подгрупи:

➤ pT<sub>4a</sub> - инвазия на съседни органи и структури извън висцералния перитонеум

pT<sub>4b</sub> - с ангажиране (пробив) на висцералния перитонеум

**Табл. 1** Хистологични типове и степенуване на колоректалния карцином (СЗО класификация)<sup>63</sup>

хистологичен тип	код ICD-O	Дефиниция	степенуване (G1- G4)	ниска / висока степен ( L /H )
Аденокарцинома	8140/3	жлезист епител	1 – 3	L / H
Муцинозен аденокарцином	8480/3	повече от 50% екстрацелуларен муцин	1 – 3	L / H
Пръстеновидноклетъчен карцином	8490/3	повече от 50% клетки тип „пръстен с камък”	3	H
Сквамозен (плоскоклетъчен) карцином	8070/3	изключително сквамозна диференциация	1 – 3	L / H
Адено-сквамозен карцином	8560/3	адено + сквамозен карцином	1 – 3	L / H

Медуларен карцином	8510/3	полета от бластомни клетки с широка цитоплазма и интраепителна инфилтрация от лимфоцити	4	Н
Недиференциран карцином	8020/3	липса на гландуларни (или други) структури		

Забележка: Дребноклетъчният карцином се отнася според СЗО към нискодиференцирания ендокринен карцином

## 2.8 ОПЕРАТИВНА ПОДГОТОВКА

### 2.8.1 Механична подготовка на червото

Въпреки почти универсалната употреба на такава подготовка, литературните данни не подкрепят наличие на определено преимущество от прилагането ѝ. Проведени са пет проспективни рандомизирани проучвания, сравняващи резултатите на селективна колоректална хирургия, извършена с и без механичната подготовка. Всички те не демонстрират значимо намаляване на честотата на инфекциите, инсуфициенция на анастомозата или смъртността при пациенти с механична подготовка. В същото време, поради малкият размер на

извадка, никое от тях не притежава статистическа стойност, необходима за отхвърляне на грешка тип „Фаза II”.

Няма съмнение, че дебелочревната подготовка е предпочитаната практика и заради улесненото боравене с подготовения колон, доказаната безопасност на методите, използвани за почистване на червото и относително ниската им цена.

## **2.8.2 Профилактична употреба на антибиотици**

Профилактичната употреба на антибиотици е доказала ефективността си с намаляване честотата на инфекции, смъртността и цената на хоспитализация при колоректална хирургия.

Антибиотиците за периоперативна профилактика трябва да бъдат активни срещу микроорганизмите, най-често контаминиращи хирургичните рани при различните видове процедури, да бъдат с минимални нежелани реакции, да имат приемлива цена, да се прилагат в подходяща доза и време, осигуряващи адекватна концентрация по време на потенциалната контаминация и да се прилагат възможно най-кратко за ограничаване вероятността за развитие на антибиотична резистентност.

Препоръчаната практика в момента е да се използват клинично ефективните средства с възможно най-тесен антиминобен спектър. Повечето проучвания не показват по-добри резултати при профилактика с широкоспектрни антибиотици, пред тези с по-тесен спектър, като цефалоспорини I и II генерация. Широкоспектрните антибиотици следва да се използват главно за терапия с цел да се съхрани по-дълго антиминобната им активност. Препоръчва се прилагането на еднократна доза интравенозно. Повечето от публикуваните препоръки не откриват предимства на многократното пред еднократното дозиране!

В САЩ по традиция се използва предимно Cefamandole 1—2 g на 8 h за 1—2 денонощия. В Европа различни центрове с успех използват: Cefamandole 3g/24 h за 1—2 денонощия; Amoxicillin-Clavulanate 3,6—6g/24 h за 1—2 денонощия; Levofloxacin 500mg/i.v. предоперативно еднократно; Ceftriaxone 1—2 g за 1 денонощие и други.<sup>64</sup>

При клинични и лабораторни данни за започваща инфекция антибиотичната профилактика може да продължи като антибиотично лечение. То се извършва със същите антибиотици, както профилактиката, или с комбинация от други според микробиологичните резултати и лекарствената политика на болницата.

### **2.8.3 Профилактика на тромбоемболичните усложнения**

Пациентите с онкологични колоректални операции имат висока честота на тромбоемболични усложнения, включително венозна тромбоза на дълбоките вени и белодробен тромбоемболизъм. Съществуват убедителни данни, че профилактичното използване на нефракциониран хепарин редуцира този риск.

Множество изследвания доказват ефективността на нискомолекулните хепарини. Проспективно рандомизирано проучване при пациенти след колоректална хирургия показва, че нискомолекулните хепарини и подкожния хепарин са еднакво ефективни за предотвратяване на тромбоемболизма, като пациентите с нискомолекулните хепарини имат по-малка честота на нежелано кървене. От икономическа гледна точка, подкожният хепарин превъзхожда нискомолекулните хепарини при анализ цена/ефект.<sup>65</sup>

Много хирурзи препоръчват употребата на пневматична компресия на долните крайници в комбинация с антитромботични медикаменти при пациентите с висок риск.

## 2.9 ОПЕРАТИВНИ МЕТОДИ

### 2.9.1 Рак на колона

Резултатите от хирургичното лечение при рак на колона се подобряват, поради рутинното навлизане в практиката на стандарти, като обширна мезентериална резекция, R0 резекцията и мултиорганната резекция. Съществуват различни мнения по отношение на нивото на лигиране на мезентериалните съдове.<sup>66</sup>

Обемът на резекция на колона трябва да отговаря на лимфно-васкуларния дренаж от мястото на неоплазмата. Определящо за обема на резекцията е премахването на първичния хранещ артериален съд, венозните съдове и съответстващите лимфни тъкани.<sup>67</sup> Обширните резекции не показват по-голяма полза по отношение на периода на преживяване.<sup>68</sup> В същото време, туморите локализирани в граничните зони, трябва да се резецират заедно със съседните лимфни региони.<sup>69</sup> В изследване, включващо 260 пациента, сравняващо лява хемиколектомия и сегментна резекция за левостранен КРР, средните периоди на преживяване между двете групи са сходни. Усложненията и оперативната смъртност не показват значими различия.<sup>70</sup>

Дължината на резецирания сегмент се определя обикновено от кръвоснабдяването на сегмента.<sup>71</sup> Лигиране в основата на хранещия съд осигурява включване и на апикалните възли, което е с благоприятен прогностичен ефект за пациента.<sup>72</sup>

Ценността на “no touch” техниката не е доказана, макар че има теоретична основа за нейното прилагане.<sup>73</sup> Съществува възможност за откъсване на туморни клетки в порталното кръвообращение при интраоперативната манипулация върху тумора.<sup>74</sup> Изследване доказва наличие на туморни клетки в порталното кръвообращение при 73% от

пациентите, оперирани с конвенционална техника спрямо 14% при пациентите, оперирани с “no touch” техниката.<sup>75</sup> В друго изследване разлика между двете техники не е установена.<sup>76</sup> Стандартни оперативни методи при рак на колона са: дясна хемиколектомия, разширена дясна хемиколектомия, лява хемиколектомия, резекция на сигмата и тотална колектомия. Съществуват и допълнителни обстоятелства, при които се прилагат многоетапни оперативни методи.<sup>77</sup>

### **2.9.2 Остра обструкция**

При острата обструкция обикновено се образува дилатиран проксимално от мястото на стопа участък, за който са характерни бактериален свръхрастеж и нарушения в перфузията. Това налага отлагане във времето на създаване на анастомоза и извеждане на пасажа чрез временна стома. Възможно е и създаването на първична анастомоза като основно усложнение е нейната инсуфициенция. В проучвания се съобщават 5.2 до 6.9% инсуфициенции и 8.2% смъртност.<sup>78</sup>

### **2.9.3 Профилактична овариектомия**

Съществуват различни мнения за рисковете и ползите от профилактична билатерална овариектомия при жени с рак на колона. Чрез премахване на яйчниците се намалява риска от развитие на метастатично огнище, както и на първичен овариален рак. Различни автори не съобщават за увеличаване на преживяемостта.<sup>79</sup>

### **2.9.4 Рак на ректума**

Като дисциплина, хирургичното лечение на ректалния рак е вълнуващ етап. Резекцията на първичния тумор, запазване на сфинктера и

запазването на сексуалната функция привлякоха много внимание. Развитието на познанията за анатомията и физиологията на таза ни отведеха до критична точка в разбиранията ни за ректалния рак и функционалните последици от оперативното му лечение. Също така се отбелязва и непрекъснат напредък по отношение на адювантната терапия на ректалния рак.<sup>80</sup>

### **2.9.5 Предоперативна оценка и определяне на етапа**

Дигиталното изследване и ригидната проктоскопия си остават най-доброто средство за оценяване на ректалния рак за резектабилност, възможност за запазване на сфинктера, приложимост на локална ексцизия, както и абдоминоперинеална инвазия.<sup>81</sup> Размерът, разположението и подвижността на тумора, както и възможността съседни органи да бъдат засегнати, също така оказват влияние на взимането на терапевтични решения. Ригидната проктосигмоидоскопия е най-точното средство за определяне разстоянието на рака от края на ануса.<sup>82</sup>

Компютърният томографен скенер се използва широко за оценка на разпространението на първичния тумор. Степента на точност е приблизително 60 до 80% за определяне стадия на първоначалния тумор и 55 до 85% за определяне на състоянието на възлите.<sup>83</sup> Сканирането с компютърна томография се използва най-вече за оценяване на рецидивна тазова болест и метастатичните локализации.<sup>84</sup>

Ректалната магнитно-резонансна томография може да очертае контурите на слоевете на чревните стени с точност, подобна на тази на ендоректалния ултразвук.<sup>85</sup> Контрастната магнитно-резонансна томография и ендоскопията посредством магнитно-резонансна томография може да подобрят определянето на стадия на тумора, но точността на оценяването на лимфните възли остава неопределена. Общите стойности

за точността на определяне стадия на тумора варират между 55 до 95%, с точност на определяне на възлите от 72 до 95%.<sup>86</sup>

Ендоректалната ултрасонография понастоящем е най-многообещаващият метод за оценяване разпространението на първоначалния тумор.<sup>87</sup> При определени случаи, като например ако е планирано локална ексцизия, ендоректалният ултразвук допринася допълнително за дигиталното ректално изследване.<sup>88</sup> Потвърждението на участието на възли, чрез които и да било средства, е съществено ограничено.<sup>89</sup> Цялостната точност на ендоректалния ултразвук за определяне етапа на тумора варира от 82 до 100%, и за определяне на засягане на лимфните възли варира от 80 до 89%.<sup>90</sup> Проблемни остават случаите на образуване на стриктура от тумори, през които не може да премине ултразвуков датчик.<sup>91</sup>

Сканирането посредством флуорозезоксиглюкоза-позитрон емисионна томография се основава на голямата възприемчивост на раковите клетки за флуорозезоксиглюкоза. Сканирането посредством позитронно емисионна томография може да се окаже по-точно от сканирането посредством компютърна томография за засичане на метастази. Също така може да спомогне за диференциране на следоперативните белези от рецидивиращото заболяване. Понастоящем сканирането посредством позитронно емисионна томография не се използва при предоперативното определяне на стадия.<sup>92</sup>

## **2.9.6 Усложнени форми на КРР**

### **2.9.6.1 КРР, усложнен с илеус**

Пациентите с обструкция на colon ascendens или transversum трябва да претърпят разширена дясна хемиколектомия с първична илеоколична анастомоза. Нейната безопасност и ефективност е доказана в

различни проучвания.<sup>93</sup> Извършването на тази операция зависи от общото състояние на пациента към момента на резекцията и отсъствието на други фактори, които да налагат създаването на стома. Въпреки, че няма клинични проучвания, насочени специфично към изхода от разширената дясна колектомия за обструкция, тази процедура в комбинация с първична илеоколична анастомоза се препоръчва в хирургичните ръководства.<sup>94</sup>

При пациентите с левостранна обструкция, процедурата на избор трябва да се индивидуализира между редица подходи. Най-често използвани са резекция с крайна колостомия по Хартман, резекция с лаваж на колона и първична анастомоза и субтотална колектомия с илеоректална анастомоза. Всяка от тези процедури има своите привърженици. Литературните данни не дават категорично предимство на нито една от тези процедури.<sup>95</sup>

При проучване, извършено през 1995 от SCOTIA group, сравняващо субтотална колектомия със сегментна резекция, интраоперативна иригация на колона и първична анастомоза, се съобщават близки стойности на смъртност и честота на усложненията. Тъй като функцията на колона е по-лоша 4 месеца след операцията при пациентите със субтотална колектомия, се препоръчва лаваж с анастомоза като средство на избор при обструкция на левия колон. В същото време субтоталната колектомия според тях е средство на избор при перфориращи неоплазми на цекума или синхронни лезии.

Рандомизирано контролирано проучване от 1995 сравнява триетапната процедура (проксимално отвеждане/резекция/затваряне на стома) с двуетапната резекция на Хартман и затваряне на колостома. Авторите препоръчват триетапна процедура главно въз основа на данните за по-малък риск от перманентна колостома.

Възможността за поставяне на стент в лумена на колона е последният етап от развитието на техниката при пациенти с малигнена

обструкция на колона. При добра селекция на пациентите, може да се намали острата обструкция, като този начин позволява извършването на лаваж, колоноскопия и последваща резекция с първична анастомоза. Различни изследвания показват безопасността на стентирането на колона. Рандомизирани проучвания, сравняващи стентирането на колона и директно преминаване към хирургия не са направени.

### **2.9.6.2 КРР, усложнен с перфорация**

При перфорация на десния колон в резултат на КРР, се извършва резекция. При свободна перфорация с перитонит, не се препоръчва анастомозиране и е по-добре пациентът да се остави с крайна илеостома. Дисталният край може да бъде изведен навън като фистула или чукач по Хартман. Алтернативно, в случай на ограничено фекално контаминиране, хирургът може да реанастомозира червото с или без протективно извеждане на пасажа “ex corpore”.

При перфорация на левия колон с перитонит, резекцията по Хартман е средство на избор в повечето случаи. При случаи със значително разширение на колона и/или исхемия, методът на избор в повечето случаи е субтотална колектомия. При наличие на перитонеална контаминация, хирургът може да избере илеоректална или илеосигмоидна анастомоза, с или без бримкова илеостома.

В случаи на дясна перфорация на колона, причинена от левостранен рак, повечето експерти препоръчват субтотална резекция. Дали ще се направи анастомоза или бримкова илеостома зависи от преценката на хирурга относно степента на замърсяване и клиничния статус на пациента.<sup>96</sup>

### **2.9.6.3 КРР, усложнен с кървене**

Ректохеморагия от КРР налага операция по спешност, но е рядко срещана.<sup>97</sup> Трябва да се положат всички усилия за установяване мястото на кървене, предоперативно или интраоперативно. След идентифициране мястото на кървене, трябва да се извърши сегментна резекция в абластични граници. Заради кървенето, колонът обикновено е чист от фекални маси и може да се мисли за първична анастомоза. Тогава, когато мястото на кървене не може да се идентифицира, ретроспективни серии пациенти са показали, че субтоталната колектомия е средство на избор.<sup>98</sup>

### **2.9.7 Хирургично лечение при рецидивен колоректален рак**

Рецидивният КРР се среща при 12 до 50 % от болните с неметастатичен първичен рак. Въпреки, че се наблюдава положителен ефект при приложението на адювантна терапия, хирургичното лечение остава основен метод при рецидив. Често, оперативните намеси нямат радикален характер, но увеличават преживяемостта.

### **2.9.8 Тазовите рецидиви**

Полезна номенклатура за описване на тазовите рецидиви се основава на анатомичните области на таза, които са засегнати от заболяването.

Тазовите рецидиви се класифицират като ангажиращи аксиалната, предната, задната или странични области. Аксиалната област включва рецидиви както в мукозата, така и в периректалните меки тъкани. Аксиалната област също така обхваща рецидиви в мезоректума, както и относително рядко срещания перинеален рецидив след

абдоминоперинеална резекция. Предните рецидиви включват генитално-уринарния тракт. При жените тази област включва вагината, матката, при мъжете включва семенните мехурчета, простатата, пикочния мехур, както и дисталните уретери. Рецидивите в задните области включват тумори в сакрума, а страничните рецидиви включват меките тъкани на тазовите странични стени (илиачни съдове, средната третина на уретера, лимфните съдове, нервите и мускулите) и страничния костен таз.

### **- Клинична оценка на тазовите рецидиви**

Оплаквания като например промени в чревните навици, кръв от ректума, както и обстипация може да са предвестници за локални рецидиви след трансанална ексцизия или ниска предна резекция. Вагинално кървене или уринарни симптоми може да отразяват поражения по генитално-уринарния тракт, а перинеална болка или упорити фистули след абдоминоперинеална резекция може да отразяват перинеални рецидиви или заболявания, които включват сакрума. Отоци по краката или неврогенна болка в седалищно разпределение са животозастрашаващи разкрития и предполагат екстензивни поражения по страничните тазови стени.<sup>99</sup>

Компютърната томография свидетелства за локални рецидиви.<sup>100</sup>

Магнитно-резонансната томография често допълва откритията, направени посредством компютърната томография чрез добавяне на допълнителна анатомична информация относно степента на пораженията по локалните тазови структури до 40% от пациентите. Магнитно-резонансната томография с динамична контрастна субтракция посредством гадолиний (Gd-DPTA) може да бъде по-точна отколкото традиционните T2-претеглени спин-ехо образи за диференциране на фиброзата от тазовите рецидиви.<sup>101</sup>

Позитронно-емисионната томография (PET) е един от най-обещаващите ядрено-образни методи за засичане на тазовите рецидиви на ректалния рак. Визуализацията посредством позитронно-емисионната томография с аналога на глюкозата флуороеоксиглюкоза (FDG) постигна голям успех при визуализацията на голямо разнообразие от човешки тумори, включително колоректалния рак, който е много възприемчив спрямо флуороеоксиглюкозата. Този успех се дължи, в голяма степен, на способността на FDG-PET да различава следоперативната фиброза и радиационните изменения от жизнените рецидивиращи тумори. FDG-PET също така може да идентифицира чернодробните метастази, както и екстрахепаталното заболяване, които може да предотвратят опит с лечебна резекция. Посредством използването на съвременната дигитална технология, сканираните изображения посредством PET може да бъдат наложени върху изображения, сканирани посредством компютърна томография (PET/компютърна томография слети изображения), като по този начин се генерира както анатомична, така и метаболитна информация.<sup>102</sup>

#### **- Лечение на тазовите рецидиви**

Приблизително 30 до 50% от локалните рецидиви ще бъдат в границите на таза и поради това ще подлежат на отстраняване чрез потенциално лечебната резекция. След като диагнозата за тазовия рецидив бъде потвърдена, пациентите се подразделят на 4 типа:

Тип I: Асимптомични локални и далечни рецидиви - синхронна или поэтапна резекция, което води до цялостно средно време на преживяване от 23 месеца.<sup>103</sup>

Тип II: Симптоматични локални рецидиви в присъствието на далечно заболяване - свеждане до минимум на заболеваемостта и максимизиране на временното облекчение. Радиацията е ефективен способ за въздействие за палиативно лечение на болката, кървенето, неврологичните симптоми, както и симптомите, свързани с мас-ефекти. Пациентите с чревна обструкция поради рецидиви в 10 до 12 см от края на ануса може да бъдат облекчени посредством лазерна аблация, или ендоскопско стентирание. Временното облекчение за по-проксимална обструкция на ободното черво може да бъде постигнато или посредством резекция или проксимална колостомия.<sup>104</sup>

Тип III: Нерезектабилен изолиран локален рецидив - външна лъчетерапия с радиосенсибилизиращ агент като например 5-флуороурацил (5-FU) може да доведе до достатъчна реакция, така че да има възможност за извършване на резекция с отрицателни хистологични граници.<sup>105</sup>

Тип IV: Резектабилни изолирани локални рецидиви

Ако бъде установено заболяване извън таза, което не подлежи на резекция или заболяване с локални рецидиви и това бъде потвърдено на гефрир, лапароскопично асистирана бримкова колостомия или илеостомия са възможност в случаите на предстояща обструкция.<sup>106,107</sup> Като цяло, между 29 и 54% от пациентите с локални рецидиви на ректален рак може да бъдат подложени на лечебна резекция (като цяло определяна като цялостна резекция с отрицателни микроскопични граници). Коефициентите на преживяване на пациентите, които са били подложени на R0 резекция, на петата година варират между 20 и 41%.<sup>108,109,110</sup>

Тазовата екзантерация е технически предизвикателна процедура, която може да доведе до заболеваемост и поради това не бива да се

извършва, освен ако се очаква R0 резекция (хистологични и макроскопски отрицателни граници). Коефициентът на усложнения след тотална тазовата екзантерация варира между 22 и 78% с коефициент на болнична смъртност от 0 до 10%. При внимателно избрани пациенти, тазовата екзантерация може да бъде свързана със среден период на преживяване от 20 до 56 месеца и с коефициент на преживяване на петата година от до 50%.<sup>111,112,113</sup>

Осъществимостта и безопасността на сакралната резекция е била демонстрирана от няколко центъра, като коефициентът на смъртност при наскоро извършени операции е вариал от 0 до 9%.<sup>114,115</sup>

Използването единствено на радиационна терапия за лечение на локални рецидиви на ректален рак може да доведе до коефициент на преживяване на петата година от 5 до 10%. Въпреки това, радиацията може да бъде ефективно средство за облекчаване на симптомите при пациенти с тазови рецидиви, които не подлежат на резекция. Алтернативен начин за извършване на интраоперативната радиационна терапия, който се прилага в Центъра за Лечение на Рак Мемориъл Слоун-Кетеринг включва гъвкаво дистанционно въвеждане на радиоактивен препарат с висока мощност на дозата, наречено апликатор на Харисън-Андерсън-Мик (ХАМ).<sup>116,117</sup>

## **2.9.9 Допълнителни хирургични процедури**

### **- Синхронна резекция на чернодробни метастази**

Между 10% и 20% от пациентите имат чернодробни метастази към момента на резекцията на колона. Хирургичната ексцизия или аблация на тези тумори остава единственото средство, осигуряващо дългосрочна преживяемост в тази група пациенти. Общо е мнението, че такива анатомични резекции е най-добре да се извършват след възстановяване от

началната резекция на колона. Към момента на първичната резекция ако се установят чернодробни метастази, подлежащи на субсегментна резекция или метастазектомия, може да се предпочете тази абдоминална процедура да се извърши едновременно с колектомията. За да бъде оставен пациентът без макроскопски видима остатъчна чернодробна лезия, се налага оценка на степента на разпространение на метастазите. Тя включва интраоперативно ултразвуково изследване и внимателна бимануална палпация на черния дроб преди резекцията.<sup>118</sup> Няма основание да се смята, че по-широко обхватна резекция би довела до по-благоприятен резултат, достатъчно е метастазата да се резецира, като се спазва едносантиметрова граница от нея.<sup>119</sup>

### **- Синхронен КРР**

Честотата на синхронният КРР е около 2-9% . Той може да се третира чрез две отделни резекции или чрез субтотална колектомия. Решението кой от двата подхода да бъде избран зависи от локализацията на тумора и редица фактори, свързани с пациента.<sup>120</sup>

### **- Адхезия към съседен орган**

Около 15% от пациентите с КРР имат тумори, които адхезират съседни орган.<sup>121</sup> По време на хирургичната интервенция, често е невъзможно да се отдиференцират малигнените от възпалителните промени, тъй като тези лезии са благоприятна среда за имплантиране на туморни клетки в поне 40% от случаите. Туморите адхезирали съседен орган, трябва да се премахват „en bloc”. В серия от 121 пациента с мултивисцерално обхващане на КРР, преживяемостта след 5 години е сходна за „en bloc” резекциите, независимо дали адхезията е малигнена

или възпалителна. В същото време, преживяемостта се редуцира до 17% при нарушаване целостта на малигнената лезия.<sup>122</sup>

### **- Извършване на овариектомия**

Честотата на синхронните метастази в яйчниците в при рак на колона е 2-8%. Яйчниците могат да бъдат инспектирани по време на лапаротомията за КРР. При видимо абнормни или адхезирали към тумора трябва да се премахнат „en bloc” с него.<sup>123</sup>

#### **2.9.10 Лапароскопска резекция**

Множество извършени изследвания демонстрират осъществимост и сигурност на лапароскопската резекция на КРР. Придържането към онкологичните принципи е възможно, както и постигането на адекватна лимфаденоектомия с R0 резекция. Резултатите са сравними с тези при отворената хирургия.<sup>124</sup> В същото време се разглежда въпроса за проява на рецидиви на място при лапароскопската хирургия. Лапароскопската техника може да осигури по-добро запазване на имунните функции в сравнение с отворената хирургия.<sup>125</sup>

#### **2.10 МУЛТИМОДАЛНА ТЕРАПИЯ ПРИ КРР**

Въпреки, че хирургичното лечение остава основен метод, окончателният подход към заболяването се промени драматично в последните три декади.<sup>126</sup>

Хирургичната техника се прецизира и подобрява чрез усъвършенстване и модифициране до достигане на максимална

радикалност и агресивност при необходимост.<sup>127</sup> Модерната мултимодална терапия индивидуализира поведението на хирурга, предлагайки най-доброто възможно лечение за всеки отделен болен. Регионалният и системен статус определят решението за прилагане на адювантна и неoadювантна терапия.<sup>128</sup>

### **2.10.1 Периоперативно лечение(лъчелечение, лъчехимиотерапия) при карцином на ректума**

Колоректалния карцином дълго време се разглеждаше в литературата в обща група. Сега се приема, че ракът на правото и дебелото черво имат различно биологично поведение. Ректалният карцином / РК/ по-дълго време се задържа в локо-регионален стадий, поради което лъчелечението като локален метод има основно място в профилактика на локалните рецидиви. Карциномът на колона има склонност към по-често далечно рецидивирание, затова системното лечение - химиотерапия се счита за по-ефективен следоперативен /адювантен/ метод.<sup>129</sup>

Стадият на заболяването и оттам резектабилността е един от основните прогностични фактори при РК. Те определят и стратегията в лечението на заболяването.<sup>130</sup>

Независимо от безспорния факт, че оперативното лечение е най-важният лечебен метод, подходът към лечение на РК става все по-мултидисциплинарен. Този подход е предпочитан, защото предлага и най-добрите клинични резултати.<sup>131,132,133,134</sup>

### **2.10.2 Акценти за прилагането на периоперативните лечебни методи.**

1. КР в ранен стадий може да се лекува с прилагане на локален вид лечение - локална ексцизия или ендолуменно ЛЛ. От изключително

значение е подходящия избор на пациентите, съобразно негативните прогностични фактори / чисти оперативни граници / R0/, дълбочина на туморната инфилтрация / T1-T3/, инвазия в лимфни и венозни съдове /L1, V1/.<sup>135</sup>

2. Повече от 15 рандомизирани проучвания / висока степен на доказателствена медицина – първо ниво / доказват, че прилагането на периперитивно ЛЛ намалява локалните рецидиви, но данните за повишаване на преживяемостта не са еднозначни. Систематични анализи върху голям обем пациенти от различни проучвания сочат, че след предоперативно ЛЛ преживяемостта се повишава с 10%. То вече печели широка популярност като стандартно лечение при КР.<sup>136</sup>
3. На този етап не може да се сравняват акуратно резултатите за локалния туморен контрол и общата преживяемост от едро-фракционираното ЛЛ с дребно-фракционираното предоперативно ЛХЛ, което се прилага след 2004 г. Анализът на подгрупи от проучванията показват, че едро-фракционираното ЛЛ не е достатъчно ефективно при пациенти с предполагаеми позитивни циркумферентни оперативни граници и ниско-разположени тумори.<sup>137</sup>
4. Две рандомизирани проучвания /EORTC 22921 и FFCD 9203 / доказват, че прибавянето на ХТ към предоперативното ЛЛ води до по-добър локален туморен контрол и повишаване процента на пълен хистологичен отговор при болни със сТ3-4. Цената е висока токсичност 3-та степен и липса на влияние върху преживяемостта.<sup>138</sup>
5. Пациенти със сТ3-4, които могат да понесат комбинирано предоперативно ЛХЛ с последваща операция са показани за този вид мултидисциплинарно лечение. Това е доказано чрез 4 рандомизирани проучвания, най-категоричното от които е Германското проучване / CAO/ARO/AIO 94/. Добавянето на

адювантна ХТ след ЛХЛ и операция набира положителни резултати.<sup>139</sup>

6. Нерезектабилният РК е хетерогенно заболяване – зависи от възможността на хирурга да извърши големия хирургичен обем и от състоянието на пациента да го понесе. Всички болни с този стадий имат индикации за предоперативно ЛХЛ с 50–54 Gy и базирана на 5-ФУ ХТ, с цел постигане на R0 резекция. Натрупват се данни за възможно повишаване на дозата чрез свърхдозирание в малък обем. Въпреки добрите резултати, операцията трябва да бъде максимална по обем, назависимо от постигнатите добри резултати от предоперативно ЛХЛ.<sup>140</sup>
7. Интраоперативното ЛЛ в единична фракция открива възможност за подобряване на локалния туморен контрол в случаите с R1-2 резекции поради ограничаване на облъчването само върху остатъчния тумор. Това ЛЛ е възможно само в някои центрове в Европа и САЩ, изключая за сега България.<sup>141</sup>
8. Пациентите с рецидивиращ РК имат много лоша прогноза - средната преживяемост е 1-2 години. Те имат индикации за предоперативно ЛХЛ, без особена полза от интраоперативното ЛЛ. За сега не се препоръчва повторно облъчване.<sup>142</sup>
9. Противоречивите данни за интензификация на химиотерапията към предоперативното ЛХЛ и адювантната ХТ се обсъждат в три големи, протичащи в момента проучвания – Германско CAO/ARO/AIO-04 , PETACC 6 в Европа и NSABP R-04 в САЩ. Те изследват ефекта на oxaliplatin с 5-ФУ към предоперативното ЛЛ /CAO/ARO/AIO-04/ или на пероралния capecitabine (PETACC 6) даден и в адювантен аспект за 4–5 м след операция. NSABP R-04 сравнява capecitabine с 5-ФУ с и без oxaliplatin.<sup>143</sup>

10. Прилагането на следоперативна адювантна ХТ към предоперативното едро-фракционирано ЛЛ не е изследвано досега. Това е обект на ISCRIPТ проучването / “Simply Capecitabine in rectal cancer after Irradiation Plus TME”<sup>144</sup>.
11. Италианско проучване (INTERACT-LEADER) изследва комбинацията от предоперативно ЛХЛ с capecitabine и oxaliplatin срещу ускорено ЛЛ с едновременно свърхдозирание и capecitabine /57/. Болните cT3N0–1 получили MPT ремисия получават локална ексцизия, а при наличие на пълно хистологично повлияване остават само под наблюдение.<sup>145</sup>

### **2.10.3 Лъчелечение, химиотерапия и прицелно лечение**

Следващо ниво клинични проучвания започват да включват и прицелно лечение с bevacizumab and cetuximab в предоперативен и следоперативен план. Както стана известно, рецепторът на епидермалния растежен фактор /EGFR/ участва в клетъчното деление, инхибиране на апоптозата и ангиогенезата. Неговото инхибиране се изследва в тройния мултимодален подход /58,59/. Подтискането на рецептора на васкуларния ендотелен растежен фактор (VEGFR) чрез анти -VEGF антитяло (bevacizumab) показва възможности да блокира растежа на много клетъчни линии, вкл. и тези на колоректалния карцином.<sup>146</sup>

## 2.11 СЛЕДОПЕРАТИВНО ЛЕЧЕНИЕ И ПРОСЛЕДЯВАНЕ НА БОЛНИЯ

Всички болни с колоректален карцином се представят на обсъждане за следоперативно лечение на онкокомисия в състав: хирург, патолог, химиотерапевт, радиолог.

Болни с карцином на ректума извън перитонеума се обсъждат предоперативно в същата комисия с цел предоперативна лъчетерапия, органо - съхраняваща (сфинктерозапазваща) операция.

Таблица 2. Контролните прегледи на лекувани болни с КРК														
Изследвания	Месеци													
	3	6	9	12	15	18	21	24	30	36	42	48	54	60
Анамнеза, физикално изследване, вкл. рекатлно туширане, контрол на стомата или перианалния цикатрикс	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Хематологични АСАТ, АЛАТ, АФ, ГГТ, ЛДХ	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
*Туморни маркери	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		+		+
Окултни кръвоизливи	+			+		+		+		+		+		+
Ехография на корем или КТ		+		+		+		+		+		+		+
Долна ендоскопия (Ректо-сигмоидо/коло скопия)	+		+		+		+		+		+		+	
Рьо графия на гръден кош/бял дроб	+			+		+				+		+		+

При ранни или късни постопреативни симптоми, при съмнение за рецидив или метакронен рак, както и за поява на метастази болните подлежат на хоспитализация в гастроентерологично отделение/клиника за диагностично уточняване и лечение.

Наблюдение от ОПЛ, онкотерапевт и гастроентеролог - рутинен преглед на 3 месеца съгласно указанията на СЗО (табл. 2).

Забележка: \* Туморните маркери (СЕА, СА 19-9) се проверяват и проследяват само при болни, показали завишени стойности преди операцията, които се нормализират до края на първия следоперативен месец (група от болни с антиген продуциращи тумори около 70%).

### **3. ЦЕЛ:**

Натрупаният експериментален и литературен материал по въпросите на оперативното лечение на рака на колона и на ректума и актуалното му осмисляне разширяват възможността за по-пълно опознаване на болестните състояния, интериндивидуалната вариация на медико-биологичните и здравни характеристики, логиката на диагностициране, лечение и прогнозиране на постологичните процеси при тези заболявания.

От тази гл. т. си поставяме за цел:

**Да се индивидуализира оперативния подход с оглед подобряване на резултатите от хирургичното лечение при пациенти с колоректален карцином.**

#### **4. За постигане на целта решаваме следните ОСНОВНИ ЗАДАЧИ:**

**4.1** Да извършим емпирично-номографско биостатистически проучване, което да продуцира аналитико-обобщаваща информация за различни количествени аспекти на патологичните процеси при рак на колона и на ректума, което да доведе до по-строго представяне на количествената им страна, до разкриването на нови свойства, до обобщаване на резултатите, т.е. до разширяване границите на познанието за изучаваните явления.

**4.2** Да се оцени честотата на рака на колона и рака на ректума в изследваната група от 413 болни.

**4.3** Да се извършат биостатистически изследвания на болестните състояния и взаимоотношения при рака на колона и на ректума.

**4.4** Да се оцени преживяемостта на група болни с рак на колона и рак на ректума на 5-тата и 10 –тата година.

**4.5** Да се изработи прогностичен индекс по типа скорова система за извършване на преценка на необходимостта от индивидуализация на оперативния подход.

## 5. МЕТЕРИАЛИ (А) И МЕТОДИ (Б):

### 5. А МАТЕРИАЛИ

Биостатистическите изследвания базирахме върху данните от репрезентативна извадка от 413 болни (218 от рак на колона и 195 от рак на ректума) , оперирани във Втора хирургия на МБАЛ „Александровска” през периода от 1998г. до 2012г. Те са постъпили в Клиниката по собствено-случаен път (в статистическия смисъл на понятието), което осигурява представителност на групата от болни (като се има предвид и нейния обем) и висока надеждност на получените резултати.



*Фиг. 1* Разпределение на болните по локализация на тумора

За описание и анализ на патологичните състояния на болните използваме 46 признака (променливи –  $X_i, i= 1, 2, \dots, 46$ ): възрастово-полови, биохимични, туморни маркери, показатели за проявленията на болестта, показатели за вида и стадията на карциномите, показатели за характеризиране на операцията.

## **5. Б МЕТОДИ**

### **5. Б.1 Оперативни методи:**

#### **Оперативни Принципи**

#### **Цялостно изчистване на тумора и неговото потенциално разпространение**

Целта на всяка една операция е цялостната резекция на тази част от ректума, която съдържа първичния тумор en bloc с пълна мезентериална лимфаденектомия.<sup>147</sup>

Фасция проприя на ректума е минималната радиална граница.<sup>148</sup> Ключът към извършването на адекватна тазова дисекция е гарантирането на непокътнатата ректална фасциална обвивка, включително мезоректума.<sup>149</sup> Разкъсването на фасция проприя може да доведе до разсейване на тумора и повишена възможност от рецидиви.<sup>150</sup> Недостатъчната мобилизация на ректума води до често нарушаване на дисталната граница. Подходящото определяне на точката на напречния срез на ректума изисква пълното му мобилизиране. Това включва излагане на фасцията на Денонвилие и на Валдайер на повдигащите мускули на ануса и разделяне на двете странични връзки.<sup>151</sup> Ключов момент в хирургията на ректалния карцином е извършването на т.нар. Тотална мезоректална ексцизия (ТМЕ).<sup>152</sup>

Дисекцията се извършва по и включва фасция проприя на ректума, като разделя мезоректума от обкръжаващите соматични структури.<sup>153</sup> При тази процедура, хипогастричните симпатикови нерви са видни и се запазват.<sup>154</sup>

Идентифицирането на парасимпатиковите разклонения от сакралните нервни коренчета 2 до 4 е по-трудно, но в техния случай също така често се вижда как преминават странично на сакрума и дистално на пириформените мускули, и отзад на страничните връзки, двустранно.<sup>155</sup> Дисекцията се извършва по медиалните граници на съдовите структури,

вътрешните илиачни съдове. Нервите може да бъдат запазени посредством тази техника и задържането на урина и импотентността се свеждат до минимум.<sup>156</sup> Докато тазовата дисекция прогресира дистално, страничните връзки се разделят.<sup>157</sup> Дисекцията се извършва дотогава, докато повдигащите мускули не бъдат видими странично и задно към ректума. Понякога, най-предното разположение не се вижда.<sup>158</sup>

Опознавателните точки за кожния срез в перинеума са (1) перинеалното тяло отпред (срединно между аналната средна точка и основата на скротума или вагиналното отверстие), (2) опашната кост отзад и (3) *tuber ischiadicum* странично.<sup>159,160,161,162,163</sup>

#### **- Дясна хемиколектомия**

Стандартна процедура за оперативно лечение на тумори, разположени в цекума, колон асценденс и в областта на флексура хепатика. Най – често използвания в материала е медиалния подход за контрол върху съдовете и визуализиране на низходящата част на дуоденума. Възстановяването на чревният пасаж обикновено се извършва с латеро – латерална анастомоза. Предимствата са: намаляване риска на постоперативно стеснение на анастомозата, предимство в храненето на двете стени на анастомозата. При термино – терминалните анастомози е известно, че има недостатъчно хранене на червото в парс нуда, където може да възникнат условия за инсуфициенция.

#### **- Лява хемиколектомия**

Стандартна оперативна интервенция при тумори, разположени в областта на колон десценденс и лиеналната флексура. Отново предпочитания подход е медиалния. Операцията започва с установяване на

съдов контрол. Лигира се първо *a. mesenterica inferior*. Последва лигиране на *v. mesenterica inf.* Непосредствено преди сливането и в *v. lienalis*.

За правилното и адекватно извършване на процедурата е необходимо навлизането в правилният оперативен план, непосредствено над фасцията на Толд. При този подход ретроперитонеалните структури остават под оперативния план и се намалява вероятността от лезии на уретера.

Визуализирането на уретера е задължителен етап както при конвенционалните, така и при лапароскопските оперативно интервенции.

Чревният пасаж се възстановява по следните възможни начини:

- термино – терминална анастомоза с механичен съшивател
- термино – терминална анастомоза с прекъснат серо- мускуларен шев 3/0 на един етаж
- латеро – терминална анастомоза с механичен съшивател

#### **- Резекция на сигмата**

Основните моменти при тази оперативна интервенция са:

- Спазване изискването за онкологични граници
- Запазване на адекватен кръвоток на проксималният край на дебелото черво, което означава частично лигиране на сигмоидалните клонове на *a. mesenterica inf.* и *a. rectalis sup.*

Анастомозата най – често е термино – терминална със стаплер

#### **- Резекция на колон трансверзум**

Въпреки, че в практиката хирурзите рядко прибегват до този вид оперативна интервенция, в 4 от случаите сме извършили резекция на трансверзума, като показанията:

- тумор, разположен в централната част на колон трансверзум

- тумор, не преминаващ серозата на дебелото черво

При този обем не се премахват двете флексури, а само се освобождава едната или и двете при необходимост за извършване на анастомозата

За по - голяма сигурност извършваме латеро – латерална анастомоза.

#### **- Тотална колектомия**

Оперативната методика включва отстраняване на 10 см. от терминалния илеум, целият колон и завършването на операцията с илео-ректо анастомоза.

За предпочитане е J- pouch или S – pouch анастомоза за намаляване промяна на дефекациите и подобряване качеството на живот

За оформянето на pouch е желателно използването на един GIA stapler 100 mm.

#### **- Операцията на Хартман**

Операцията на Хартман е добре описана в литературата и ние не се отклоняваме от основните и принципи. Разбира се я използваме в състоянията на спешност при наличие на обтуративен синдром.

#### **- Ен-блок резекция на дебело черво със съседни органи**

Въпреки напредналите диагностични възможности около 10-15% от пациентите с колоректален рак са в напреднал стадий, с ангажиране на тумора към съседни структури. Ен блок резекцията при тези случаи е единствения метод на избор за постигане на R0 резекционни линии. При около 50 % от случаите на ангажиране на съседни органи е налице хистологично потвърждение на туморна инфилтрация към органа

Целта на оператора е да се постигне цялостно премахване на тумора ен блок с чисти от инвазия резекционни линии. Ен блок резекцията

сигнификантно намалява процента на локални рецидиви и подобрява 5-годишната преживяемост.

- **Ниска предна резекция – Low Anterior Resection**

Ако е възможно извършването на операция за запазване на сфинктера след цялостна тазова дисекция до повдигащите мускули на ануса, напълно мобилизираният ректум, който съдържа първичния тумор, се ампутира. Ректумът се държи в изпънато положение по време на прилагане на дистален ушивател и проксимален чревен клипс в десните ъгли към надлъжната ос на ректума, приблизително на 5 см под най-ниския ръб на тумора, който може да бъде напипан. Ако има адекватно кръвоснабдяване и няма напрежение на анастомозата, протективна илеостома отклоняваща не е необходима.

- **Абдоминоперинеална резекция по метода на Майлс**

На този етап от операцията, се определя дали трябва да се извърши абдоминоперинеална резекция, след като перинеалната дисекция е започнала. Синхронна абдоминоперинеална резекция може да бъде извършвана от два екипа при пациенти, при които тя е ясно показна от самото начало.

- **Колоанална анастомоза - J- pouch анална анастомоза**

Ползите от J-pouch аналната анастомоза, в сравнение с правата колоанална анастомоза, включват намаляване посещенията в тоалетната, императивните позиви за дефекация и нощните движения на червата. От физиологична гледна точка, J-pouch функционира като резервоар с повишена разтегливост. Когато е възможно, низходящо или напречно ободно черво трябва да бъде използвано, тъй като то не е толкова мускулесто като сигмовидното ободно черво.

- **Ректален рак: Локално лечение. Критерии за избор на локално лечение.**

Оптималното лечение на ректалния рак изисква взимане предвид на характеристиките на тумора, включително размери, разположение, дълбочина на инвазията, статус на лимфните възли, както и хистология, и фактори, свързани с пациентите като например оперативен риск, функционален статус, и желанията на пациента. При пациенти с идентичен стадий на туморите, туморните рецидиви и коефициентът на преживяване изглежда са подобни при различните форми на локална терапия. Локалното изрязване или посредством традиционното ендоанално излагане или посредством техниката на трансанална ендоскопска микрохирургия (ТЕМ) има предимства пред другите форми на локална терапия за предоставяне на препарат. По-голямата част от локалните ексцизии за ректален рак може да се извършват посредством трансанален подход. Предоперативната подготовка на червата, включително приемът на орални антибиотици се извършват рутинно с цел свеждане до минимум на риска от интраоперативно замърсяване. Локалните рецидиви след трансанална ексцизия варират от 0 до 18% за T1 лезии и от 11 до 47% за T2 лезии. Радикалната резекция за локалните рецидиви, които се появяват след трансаналното изрязване може да спаси между 25 и 100% от пациентите, с цялостен коефициент на преживяване между 73 и 100%.

- **Индивидуализирана локална терапия**

За достъпни, малки или добре или умерено диференцирани случаи на ректален рак единодушно определени като такива на етап uT1N0 без доказателства за далечно разпространение, лечебната локална терапия може да бъде безопасно препоръчана дори и при ниско-рискови пациенти. Препоръчваме локалното изрязване или посредством традиционното ендоанално разкриване или посредством трансанална ендоскопска микро-

хирургия (ТЕМ), тъй като предоставя препарат.<sup>164,165</sup> Ако границите след локалното изрязване не са изчистени от рака, повторното изрязване и по-агресивното лечение посредством радикална резекция се препоръчват.<sup>166</sup> Ако постоянното хистологично изследване след локалното изрязване разкрие тумор с по-напреднал стадии (Т2 или Т3) или неблагоприятни хистологични характеристики (лошо диференцирана, муцинозна или лимфоваскуларна инвазия), се препоръчва радикална резекция, особено ако е възможно запазване на сфинктера.<sup>167</sup>

За ректален рак uT2N0 с хистологично благоприятни характеристики при ниско-рисков пациент без далечни метастази, радикална резекция без адювантна хеморадиация се препоръчва.<sup>168</sup> За случай на дистален uT2N0 ректален рак, който изисква извършването на абдоминоперианална резекция и постоянна колостомия, пациентите често търсят алтернативни решения.<sup>169</sup> Локалното изрязване, съчетано с хеморадиация се препоръчва от много хирурзи при тези обстоятелства, но терапевтичната ѝ еквивалентност на радикалната хирургия все още не е била доказана.<sup>170</sup> В случаите, в които пациенти с тумор отказват да приемат съвета ни за радикална резекция или се намират под по-висока смъртна опасност при радикална резекция, обсъждаме плюсовете и минусите на локалната терапия ±хеморадиация и процедираме по съответния начин. Набляга се на необходимостта от близко проследяване следоперативното състояние на пациента, тъй като често е възможно тези пациенти да бъдат спасени, ако се развият рецидиви след първоначалната локална терапия.<sup>171</sup>

За които и да било Т3 или N+ректални тумори, локалната терапия се смята за временно облекчаваща. Като цяло временното облекчение се постига по най-успешен начин след като първичната лезия може да бъде напълно изрязана или разрушена. Проследяване за контролиране на повторното израстване е от съществено значение за свеждане до минимум на симптомите.<sup>172</sup>

Пет годишната преживяемост според National Cancer Data Base за I стадий заболяване е 78% (359). Тези обстоятелства са предпоставка за все по-широкото навлизане в клиничната практика на оперативните методи за локална ексцизия на рака на ректума.<sup>173</sup>

- **Ендокавитационна радиация: техника**

Ракът на ректума е радио-чувствителен тумор и ранно диагностицираният ректален рак може да бъде контролиран посредством прилагането само на облъчване. Локалният контрол с ендокавитационна радиация за T1 и T2 ректален рак, с активиране посредством 192-иридий при избрани пациенти, варира от 71 до 89%, но тези резултати се подобряват до 82-99% след хирургично спасяване на локалните рецидиви.

- **Електро-коагулация**

Използването на електро-коагулация за лечение на рак бе въведено от Бирн преди повече от век. Макар че тази техника никога не е придобила широко разпространение, тя е била използвана с постигането на добри резултати в няколко хирургични центъра. Поддръжниците ѝ твърдят, че електро-коагулацията не е толкова вероятно да разпространява жизнени туморни клетки отколкото локалното изрязване, но недостатъците включват липсата на патологичен препарат за определяне на стадия, зависимостта от визуална и тактилна информация, за да се потвърди премахването на тумора, заболяемостта от следоперативна треска и кръвоизливи, както и честата необходимост от нови операции.

## **5. Б. 2 Лапароскопски методи:**

Основните принципи на конвенционалната хирургия се запазват и при въведената в голям процент лапароскопска хирургия.

Разликата идва от факта, че оператора е принуден да работи в двуизмерен модел и губи тактилната си преценка.

Това се компенсира от повишаване на разделителната способност на камерата и въвеждането на HD апаратура, както и от факта, че камерата увеличава образа 6 пъти.

В литературата е отхвърлено опасението, че създаването на пневмоперитонеум увеличава риска от разпръскване на ракови клетки.

В методологичен план операцията се извършва с помощта на обикновено 4 или 5 троакара, два от тях с диаметър 10 мм., останалите с диаметър 5 мм.

Скелетирането на червото следва същите принципи, както и при конвенционалната хирургия.

**Анастомозите се разделят на основно на два вида спрямо мястото им на извършване:**

- екстракорпорална
- интракорпорална

Автора предпочита извършването на интракорпорална анастомоза със стаплер.

В един от случаите е извършена интракорпорална анастомоза с продължителен шев на ръка, на два етажа с монофиламентен конец 2/0. Спесимена се отстранява с малък разрез около 5 см. или над симфизата, или по срединна линия в зависимост от локализацията на тумора.

Налице са всички предимства на лапароскопската хирургия.

### **5. Б. 3      Образни методи:**

- Рo графия на бял дроб и сърце
- Абдоминална ехография
- Ендолумена ехография
- КАТ

### **5. Б. 4      Статистически методи**

Статистическите изследвания извършихме с адекватни методи (Г.Ранчов, А. Biswasetal, D. Hosmer et al )<sup>174,175,176</sup>, съобразени с характера на разглежданите явления и естеството на данни за тях. По – долу излагаме методологията с кратък теоретико-познавателен коментар на специфичните особености на методите, съобразен с количествената страна на дисертационната тема и общото ниво на статистическото мислене на хирурзите – онколози.

А. Описателни методи и методи за оценка<sup>177</sup>:

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

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

3. Графични изображения.

Б. Методи за проверка на хипотези<sup>178</sup>:

1. Непараметрични методи

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

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

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

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

В. Други методи<sup>179</sup>:

1. Анализ на преживяемост Метод на Kaplan-Meier.
2. Анализ на преживяемост Метод Life Tables.
3. Log Rank тест.
4. Параметрични и непараметрични корелации (Pearson Correlation и Spearman's rho).

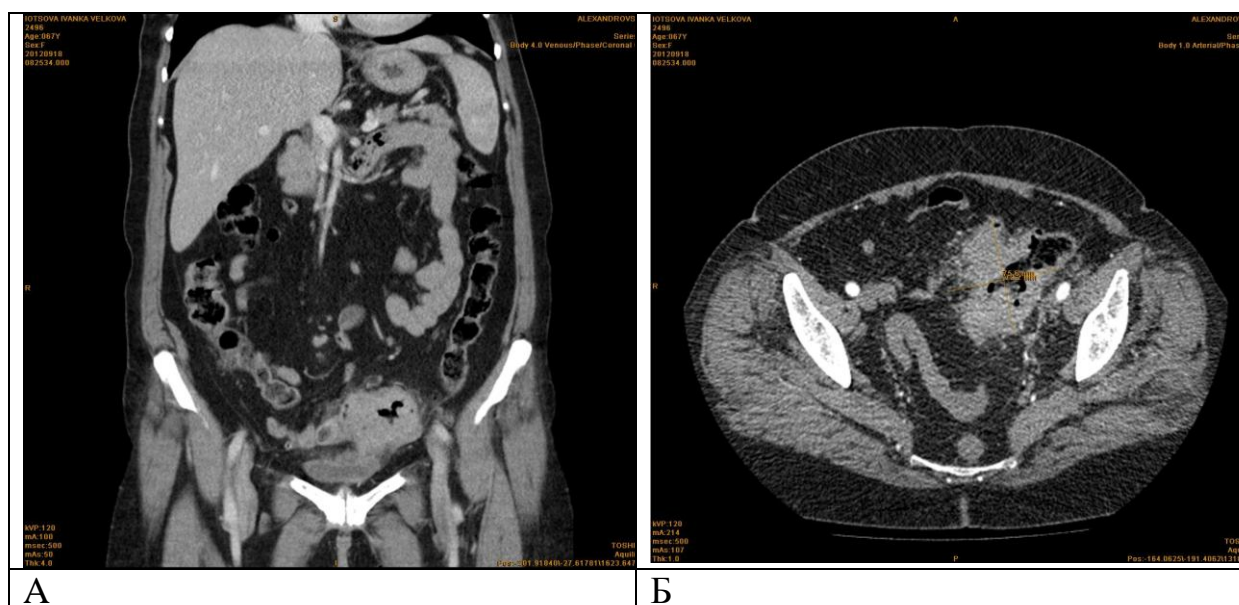
***Използваното от нас критично ниво на значимост е  $\alpha = 0.05$ .  
Съответната нулева хипотеза се отхвърля, когато  $P$  стойността ( $P$ -value) е по-малка  $\alpha$ .***

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

## 6. СОБСТВЕНИ РЕЗУЛТАТИ

### 6.1 Резултати от образните методи

#### 6.1.1 Компютърна томография



**Фиг. 2 А)** КАТ на жена на 67 г., с авансирал карцином на сигмата, прирастнал към пикочен мехур, ляв яйчник и бримка на тънко черво. На снимката се вижда формацията с размери около 7 см./д.

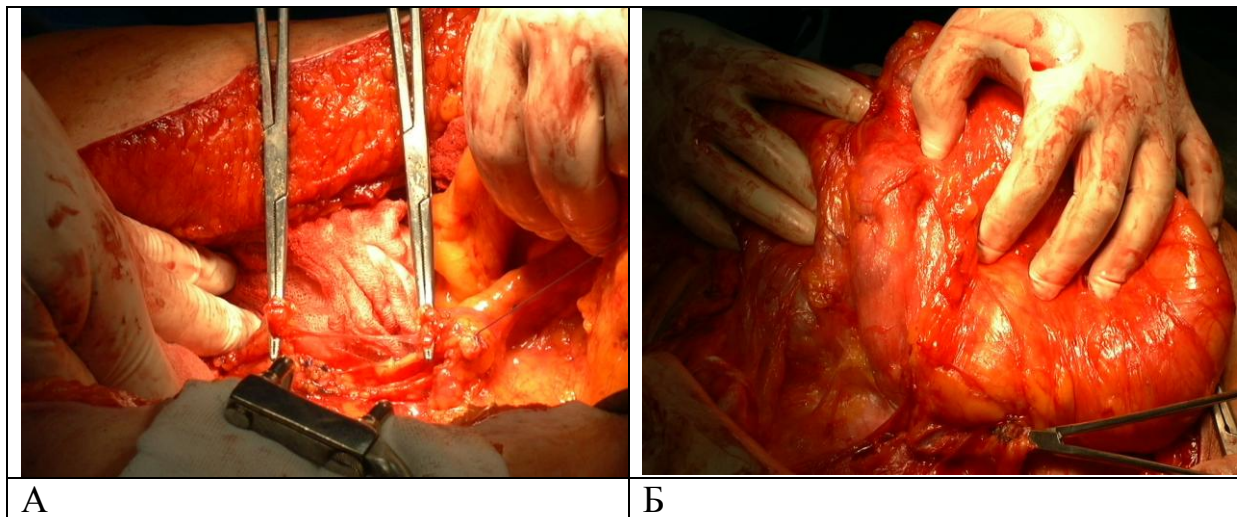
**Б)** Напречен срез от КАТ на същия пациент от фиг. 2 с отбелязване размерите на тумора – 75,6/72,2 мм.

Провеждането на КАТ с контраст на пациенти с тумор на дебелото черво е показано в повечето случаи на съмнение за ангажиране на съседни органи, както и за установяването на далечни метастази.

Изследването дава адекватна информация за отношението на тумора към съседните структури и дава правилна преценка за индивидуализиране на подхода към конкретния случай.

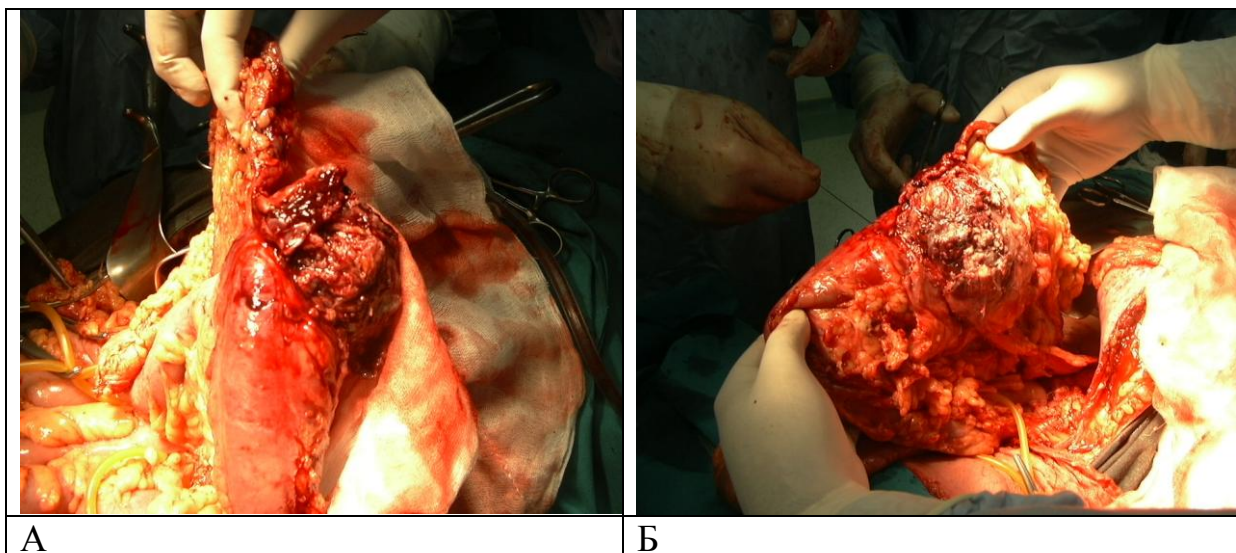
При случаи като този е наличие на инфилтрация на тумора към тънкочревни бримки и подготовка за извършване на блок резекция за постигане на R0 граници.

### 6.1.2 При рак на колона

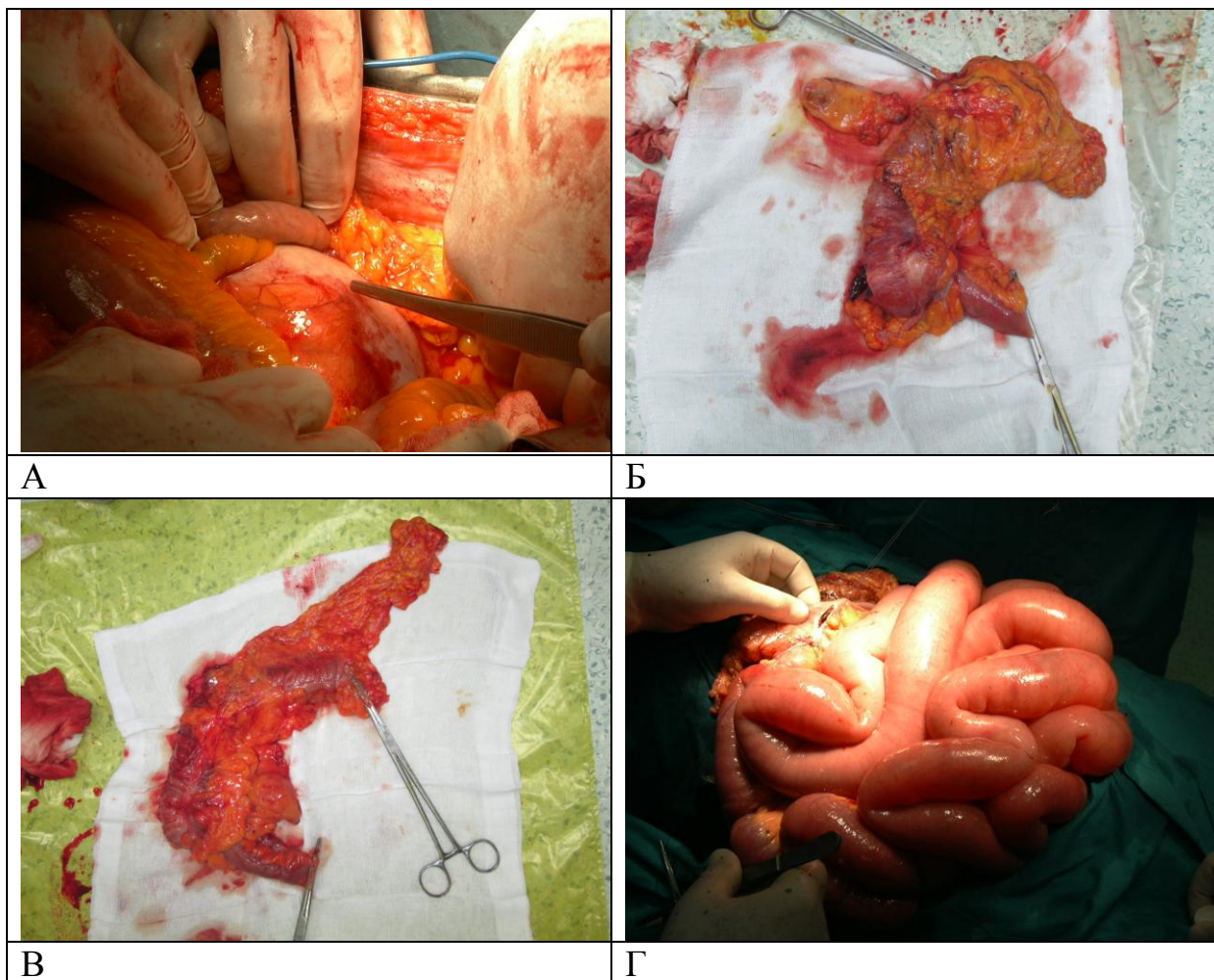


**Фиг. 3 А)** Лигиране на артерия и вена мезентерика инфериор при извършване на лява хемиколектомия.

**Б)** Голям ретроперитонеален сарком, ангажиращ стената на колон десценденс и сигма с плътно прирастване на левия уретер към формацията. Случая наложи внимателно отпрепариране на левия уретер и извършването на лява хемиколектомия заедно с екстирпацията на туморната формация.



**Фиг. 4** *А) Авансирал тумор в областта на флексура лиеналис при мъж на 57 г. в разпад. При опита за отпрепарирание се попадна на оформил се перитуморен абсцес . Извърши се лява хемиколектомия със спленектомия. При пациента се постигна 4 годишна преживяемост.  
Б) същият случай при освобождаване на препарата.*

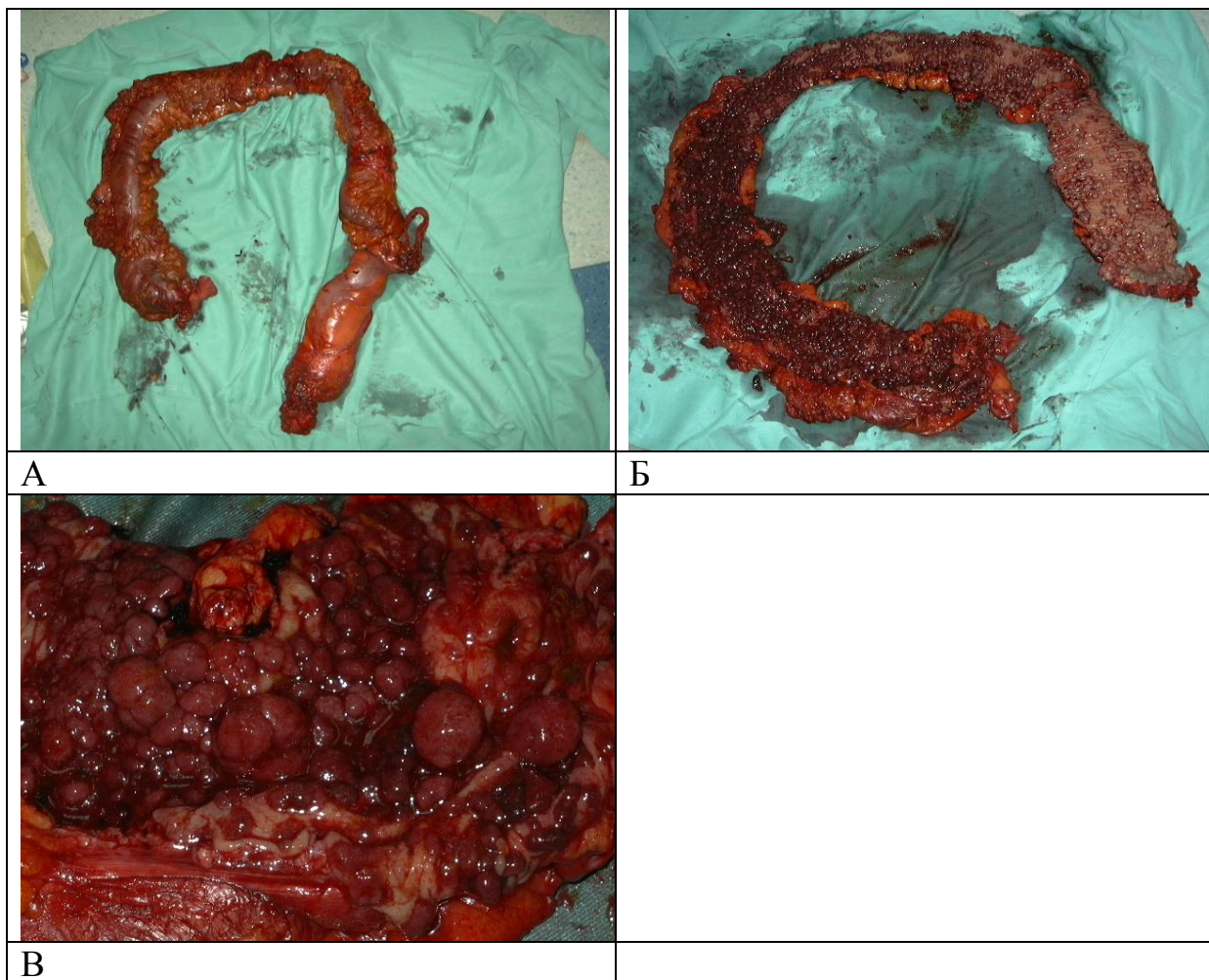


**Фиг. 5 А)** *Случай на тумор в областта на лява флексура с допълнителна находка голяма аневризма на абдоминалната аорта при мъж на 65 г. Бе извършена лява хемиколектомия и оперативно лечение на аневризмата на втори етап.*

**Б)** *Дясна хемиколектомия, съчетана с холецистектомия при пациент с тумор на цекума и ин сит карцином на жъл мехур(случайна находка). Холецистектомията е извършена поради калкулоза на жъл. мехур.*

**В)** *Дясна хемиколектомия по повод два синхронни тумора на цекум на отстояние 3 см. един от друг и пакет лимфни възли по хода на a. ileocolica*

**Д)** *Шев на предна стена на ентеро-ентеро анастомоза при пациентка с карцином на сигмата с ангажиране на сегмент от илеума. При този вид анастомоза обикновено използваме продължителен двуетажен шев с резорбируем конец 3*

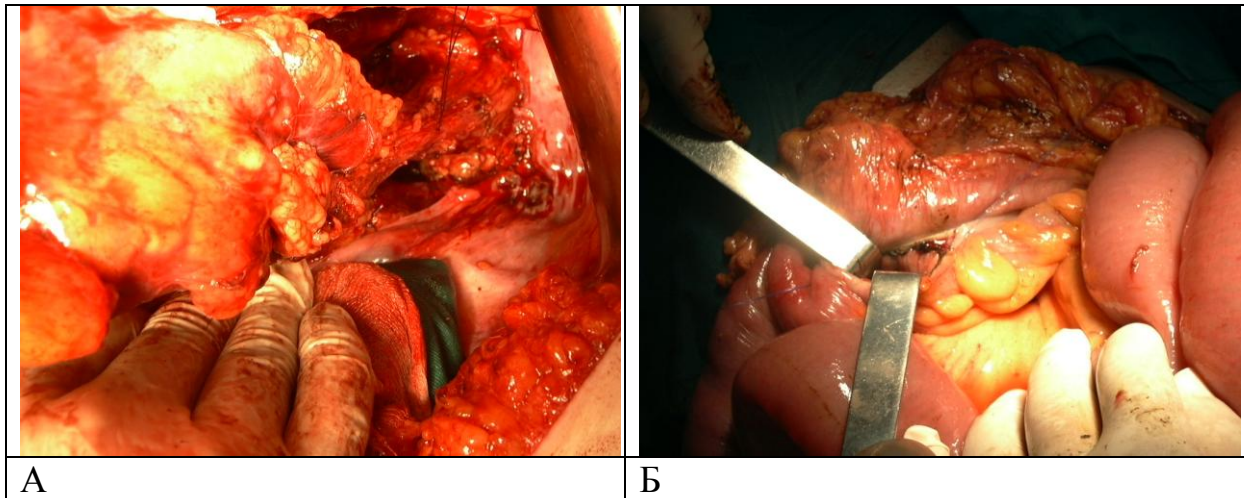


**Фиг. 6 А)** *Тотална прокто-колектомия по повод фамилна аденополиоза при 45 г. мъж – препарат преди дисекцията му. Операцията завърши с оформяне на J-rousch и илеостома (операция на Кох)*

**Б)** *Тотална прокто-колектомия по повод фамилна аденополиоза при 45 г. мъж – препарат след дисекция в визуализация на множеството полипи тип „звездно небе“*

**В)** *Фамилна аденополипоза при 26 годишна жена. Майката на пациентката също бе оперирана в клиниката за ФАП. Вижда се участък с малигнизация на един от полипите. Извърши се колектомия с демукозация на ректума и илео-ректо J-rousch анастомоза.*

### 6.1.3 При рак на ректума



**Фиг. 7 А)** Подготовка на препарата при ниска предна резекция на ректума  
С държалка е хваната стената на ректума преди поставянето на линейния съшивател. Използването на т.нар. **бистаплинг техника** значително намали постоперативните усложнения при колоректалните анастомози.

**Б)** Колотомия проксимално от коло-ректо анастомоза, използвана за въвеждане на кръгов съшивател. Метода позволява директна инспекция на анастомозата. Колотомията се затваря в продължителен шев 3/0 на един етаж.

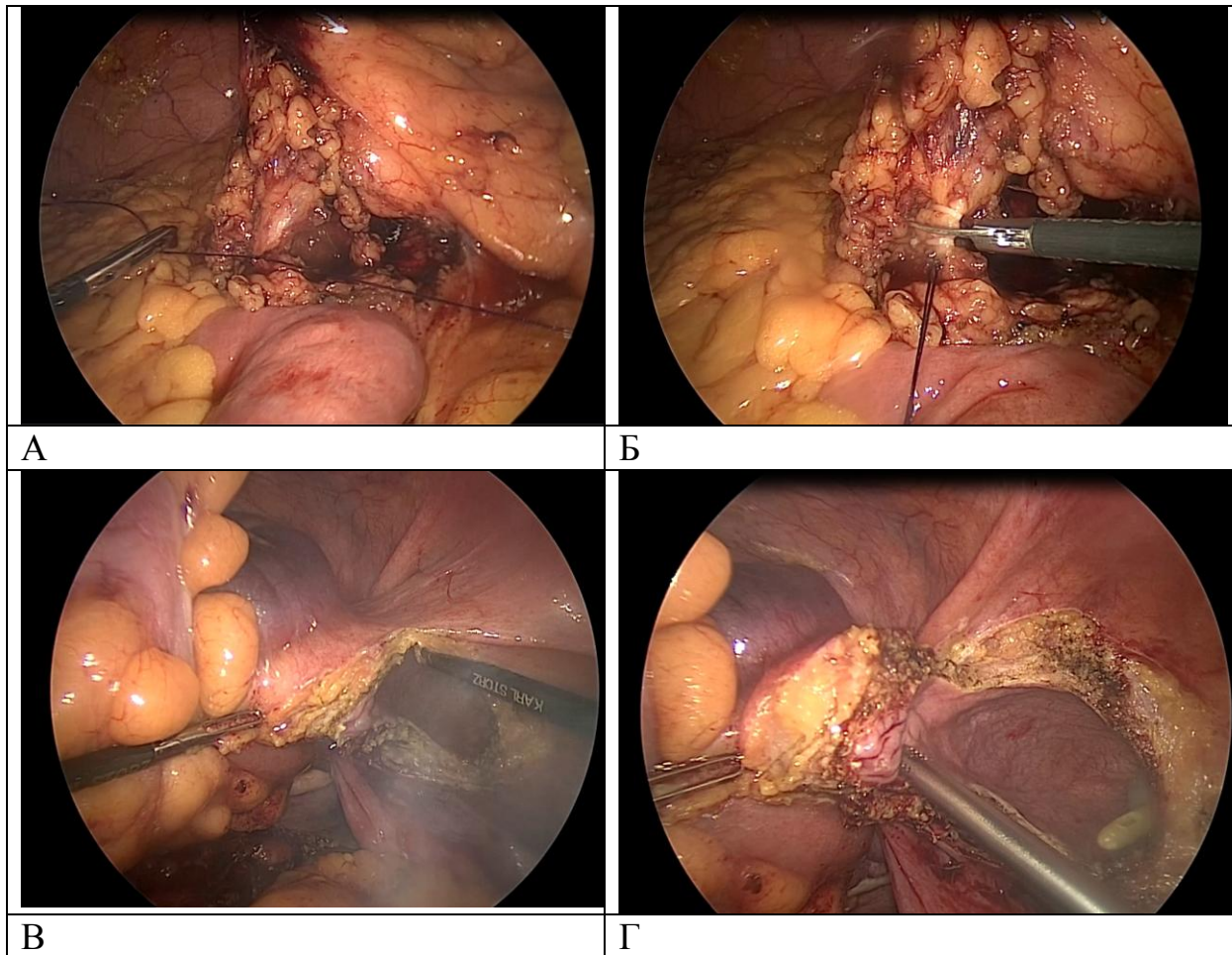


**Фиг. 8** Карцином на ректума, отстоящ на 1 см. от аноректалната линия. Извършена абдомино – перинеална екстирпация в тотална мезоректална ексцизия под формата на цилиндър.

## 6.1.4 Лапароскопски методи

Лапароскопски оперативни интервенции при пациентите с КРК сме приложили при 28 болни – 17 с рак на колона и 11 с рак на ректума , а конвенционални при останалите 385 болни:

### 6.1.4.1 Основни моменти на лапароскопския подход

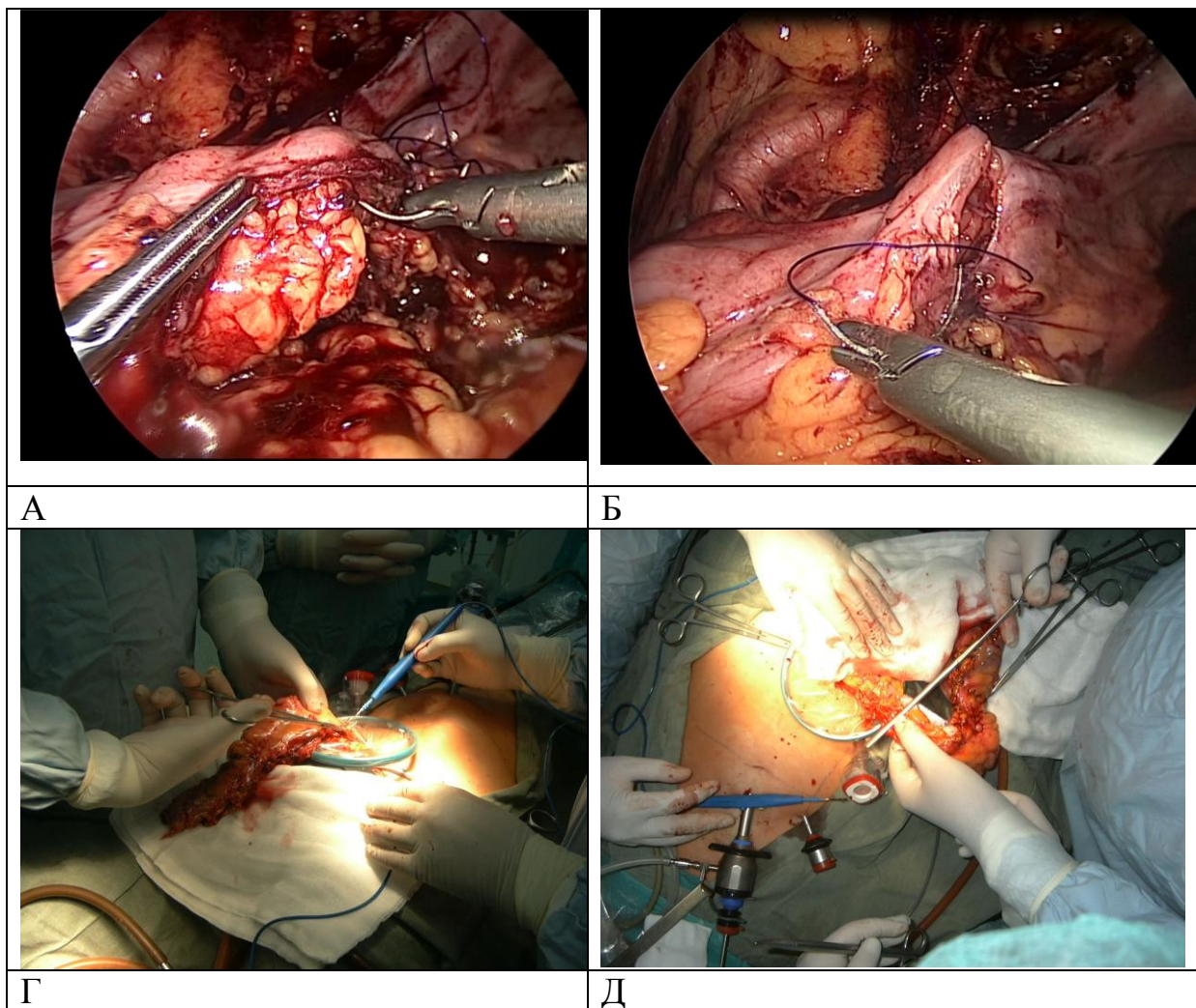


**Фиг.9** А) Контрол на съдовете при лапароскопска резекция на сигмата. На снимката е посочен момента на лигиране на *a. mesenterica inferior* на мястото на излизането и от аортата.

Б) Васкуларен контрол – прерязване на *a. mesenterica inferior* след налагането на подсигурираща лигатура и клипове *Hemolog*

В) Индивидуализиране на подхода при пациентка с авансирал карцином на сигмата, с обхващане на част от тялото на пикочния мехур. Резекция на мехура с помощта на коагулираща кука.

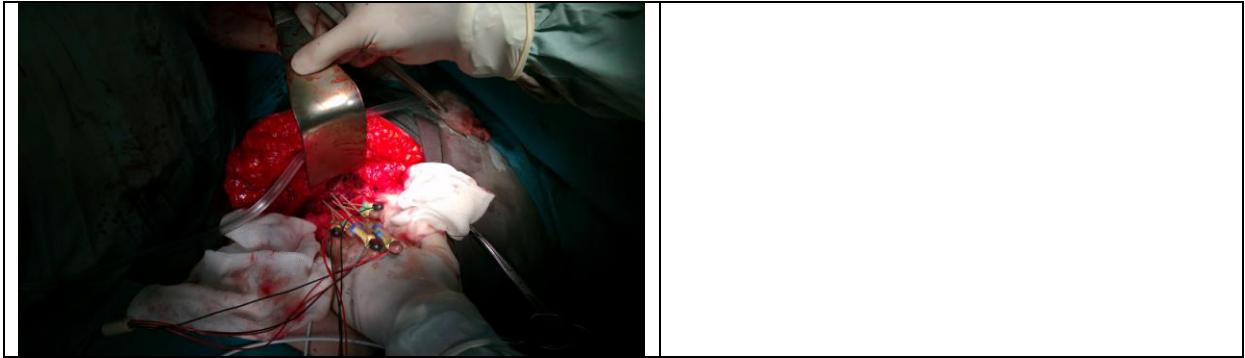
Г) Мястото на инфилтрация на тумор на сигмата към пикочния мехур



**Фиг. 10 А)** Извършване на интракорпорална лапароскопска коло ректо анастомоза при предна резекция на ректума. Продължителен шев на задна стена с монофиламентен резорбируем шев 2/0

**Б)** Интракорпорална коло – ректо анастомоза – шев на предна стена с подсигуряване на ъгъла с няколко шева откъм задна стена.

**Г) и Д)** Лапароскопска резекция на сигмата. Етап на изваждане на спесимена през wound protector и подготовка на червото за поставяне на шапката на съшивателя.



*Фиг. 11* Термоаблация на вторични лезии при пациент с тумор на прехода ректум – сигма и множествени лезии в двата лоба на черния дроб. След извършване на предна резекция на ректума, с помощта на електро-термоаблация се обработиха и вторичните лезии в черния дроб.

## 6.2 Собствени проучвания - Резултати

### 6.2.1 Рак на дебелото черво

Биостатистическите изследвания разширяват възможностите за пълното и задълбочено опознаване на количествените отношения в патологичните процеси. Основната им задача се свежда до разкриване и изследване на закономерности относно идентичността и поведението на болестните състояния, за техните свойства и отношения.

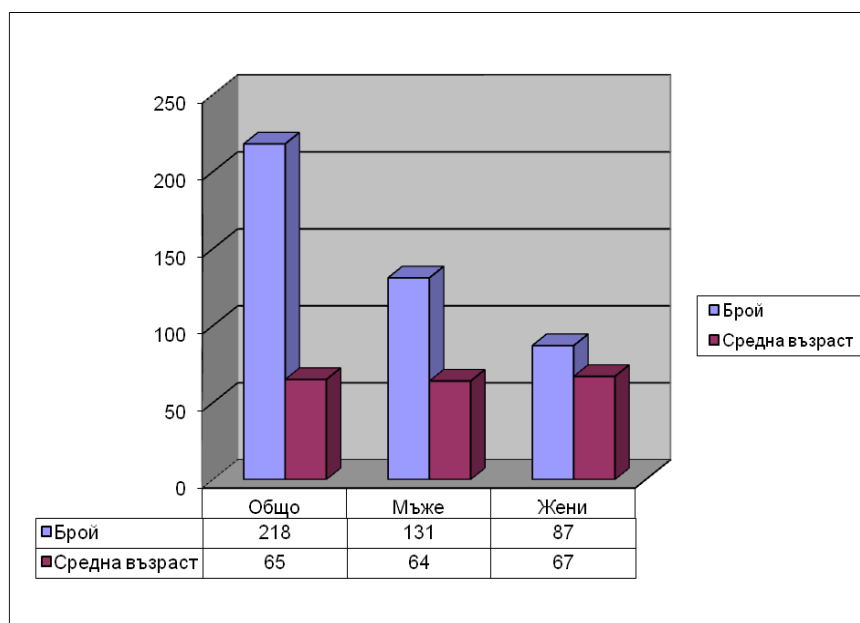
Анализът се базира на индивидуалните данни на 218 болни (131 – мъже, 87 – жени) от рак на колона и обхваща 28 количествени и 18 категорийни признака. При анализа на някои променливи обемът на групите е занижен ( по липса на данни), но все пак е достатъчен, за да се правят достоверни изводи и заключения.

Само в тези случаи имаме пълно основание да интерпретираме средните стойности ( $\bar{x}$ ) като резюмиращи величини на съответните индивидуални наблюдения. За останалите 20 количествени променливи по-меродавни са медианните значения ( $Me$ ). Впрочем, те не се различават съществено от средните ( $\bar{x}$ ), когато вариациите на признаците са сравнително малки (напр. 25-30%).

За честотните разпределения по възрастови групи и пол при отделните количествени признаци стойностите и значенията са посочени на фиг. 12

По-долу ще представим характерните особености на честотните разпределения на болните от рак на колона и ректума при отделните признаци.

### 6.2.1.1 Обобщаващи характеристики за вид операция при болните от рак на колона – общо, по възрастови групи и пол.



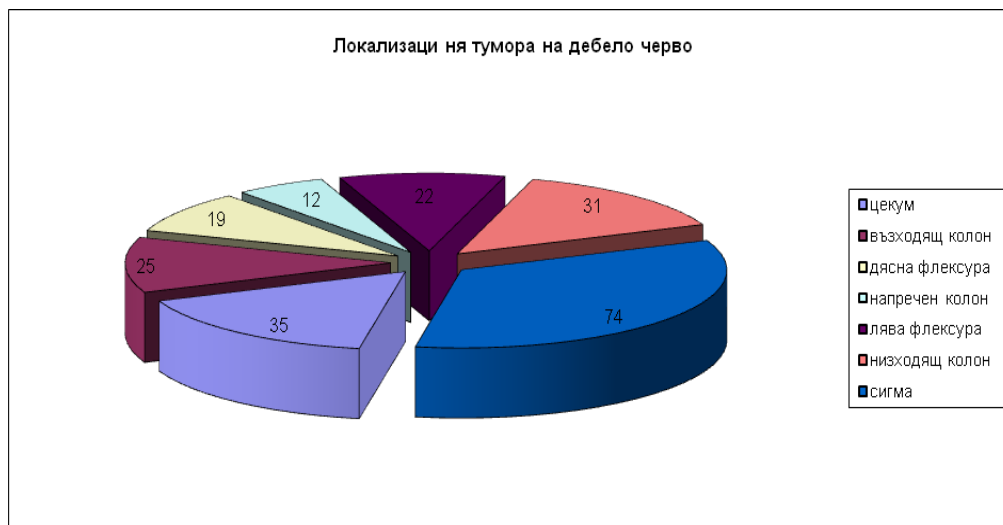
**Фиг. 12** Обобщаващи характеристики за вид операция при болните от рак на колона – общо, по възрастови групи и пол.

Честотното разпределение на болните по възраст не е нормално.

То е с лява (отрицателна) асиметрия ( $A < O$ ). Това важи поотделно за групите на мъжете и жените. Данните на табл.1 показват, че делът на мъжете (131 болни, 60,1%) е по-висок от този на жените (87 болни, 39,9%). Оперираните болни са на възраст от 27 до 86 години. С най-голяма честота са мъжете на 69 г., а при жените – 63 годишните. Медианното значение на възрастта и при мъжете и при жените е едно и също – 68 години. Доверителният интервал на средната възраст на мъжете (62 - 66,08) е с малко по-ниски граници от тези за жените (64,62 – 68,97).

Възрастовата вариабилност на болните (статистическо разсейване), изразена чрез стандартното отклонение и коефициента на вариация е относително слаба ( $S < 12$ ; за мъжете –  $V = 18,58\%$ ), а за жените –  $V = 15,43\%$ ).

### 6.2.1.2 Локализация на тумора:



**Фиг. 13** – Локализация на тумора на дебелото черво

Анализът на 218-те болни от рак на колона, базиращ се на локализацията на туморния процес показва, че 74 от тях са били с локализация в сигмата, следвани от 35 души с локализация в цекума, 31 с локализация в низходящ колон. Останалите 78 болни по намаляващ процент съответно са: 25 бр.- локализация във възходящ колон, 22 бр.- лява флексура, 19 бр.- дясна флексура, 12 бр.-напречен колон.

### 6.2.1.3 Видове оперативни интервенции при групата с рак на колона:



*Фиг. 14 Видове оперативни процедури при РК*

**Табл. 3 Таблично разпределение на групата по видове операции**

Показател	N	%	95% ДИ
дясна хемиколектомия	63	28.9	22.9 ÷ 35.3
лява хемиколектомия	53	24.3	18.8 ÷ 30.6
резекция на сигма	39	17.9	13.1 ÷ 23.6
субтотална колектомия	2	0.9	0.1 ÷ 3.2
предна резекция на ректум	1	0.5	0.02 ÷ 2.6
Колостома	8	3.7	1.6 ÷ 7.1
Операция на Хартман	12	5.5	2.9 ÷ 9.4
тотална колектомия	2	0.9	0.1 ÷ 3.2
резекция на напречен колон	4	1.8	0.5 ÷ 4.6
Илео-трансверзо анастомоза	11	5.0	2.5 ÷ 8.8
дясна хемиколектомия с резекция на стомах по Билрот	1	0.5	0.02 ÷ 2.6

<b>II</b>			
<b>Полипектомия</b>	<b>1</b>	<b>0.5</b>	<b>0.02 ÷ 2.6</b>
<b>резекция на сигма с резекция на тънко черво</b>	<b>2</b>	<b>0.9</b>	<b>0.1 ÷ 3.2</b>
<b>резекция на сигма с холецистектомия</b>	<b>2</b>	<b>0.9</b>	<b>0.1 ÷ 3.2</b>
<b>Илеостома</b>	<b>2</b>	<b>0.9</b>	<b>0.1 ÷ 3.2</b>
<b>резекция на тънко черво</b>	<b>1</b>	<b>0.5</b>	<b>0.02 ÷ 2.6</b>
<b>Лява хемиколектомия с холецистектомия</b>	<b>3</b>	<b>1.4</b>	<b>0.3 ÷ 4</b>
<b>дясна хемиколектомия с холецистектомия</b>	<b>3</b>	<b>1.4</b>	<b>0.3 ÷ 4</b>
<b>Лява хемиколектомия с резекция на черен дроб</b>	<b>2</b>	<b>0.9</b>	<b>0.1 ÷ 3.2</b>
<b>дясна хемиколектомия с резекция на черен дроб</b>	<b>2</b>	<b>0.9</b>	<b>0.1 ÷ 3.2</b>
<b>възстановяване(реституция) на пасажа</b>	<b>2</b>	<b>0.9</b>	<b>0.1 ÷ 3.2</b>
<b>Лява хемиколектомия със спленектомия</b>	<b>1</b>	<b>0.5</b>	<b>0.02 ÷ 2.6</b>
<b>трансверзо-сигмо анастомоза</b>	<b>1</b>	<b>0.5</b>	<b>0.02 ÷ 2.6</b>
<b>Общо</b>	<b>218</b>	<b>100.0</b>	

От направения анализ се отбелязва, че при локализация на тумора в сигмата не винаги операцията на избор е резекция на сигмата. В някои от случаите е извършена лява хемиколектомия, както и операцията на Хартман или извеждане на стома. От 74 пациента с локализация на тумора в сигмата резекция на сигмата е извършена при 39 от тях.

Данните корелират с факта, че лявата локализация на тумора много по – често води до усложнения, изискващи преоценка на обема на резекцията и извършване на оперативни интервенции по спешност без извършване на анастомоза.

За разлика от тях дясната локализация почти винаги завършва с дясна хемиколектомия и извършване на илео – трансверзо анастомоза.

#### 6.2.1.4 Разпределение по кръвни групи

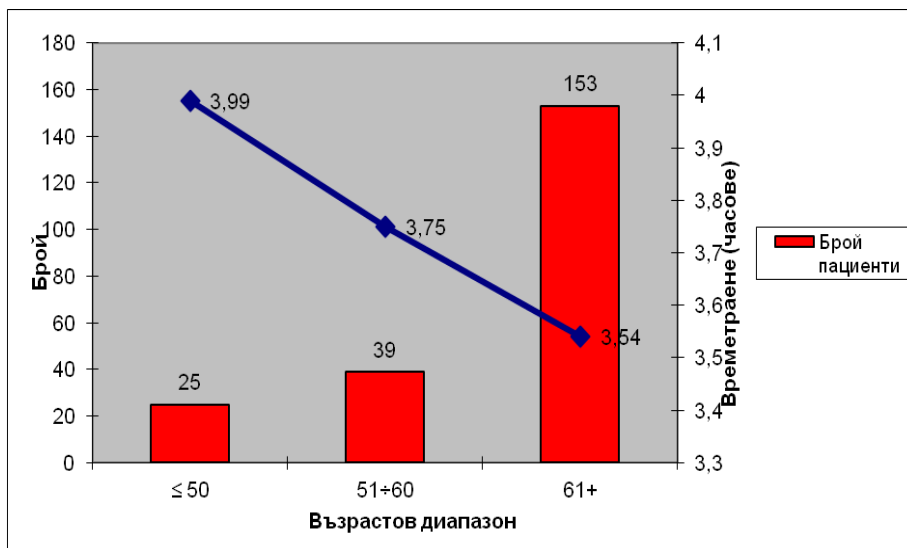


**Фиг. 15** Разпределение на пациентите по кръвни групи

На представената фигура се вижда, че най – голям процент от оперираните болни са тези с кръвна група A1 (+), следвани от тези с кръвна група O (+).

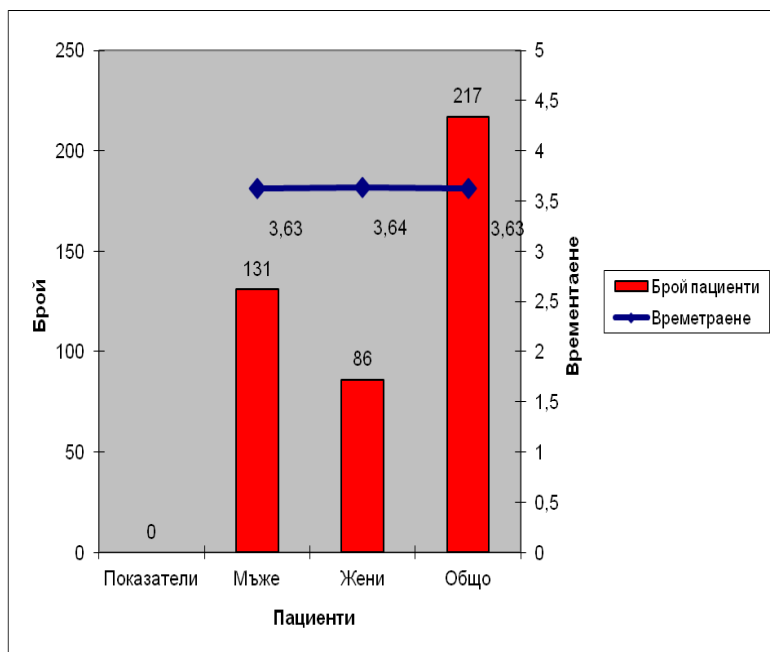
Търсената зависимост между кръвна група и заболяемост от рак на дебелото не бе доказана като хипотеза. Разпределението на пациентите в групата се доближава до относителното разпределение на кръвни групи в популацията в България.

### 6.2.1.5 Времетраене на оперативната интервенция:



**Фиг. 16** Обобщаващи характеристики за времетраене на операцията (часове) при болните от рак на колона по възрастови групи.

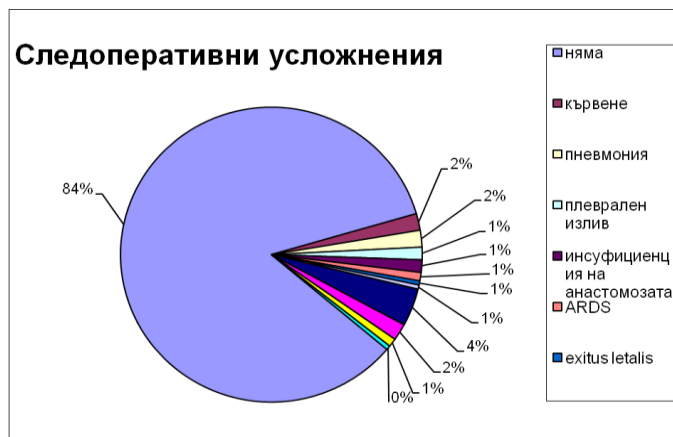
От представената диаграма се вижда, че най – голяма е групата на болните с възраст по – голяма от 61г., като времетраенето на операцията е най – голямо при пациентите в по – млада възраст (възrastова група до 50г. вкл.). Анализът на събраните данни обяснява този факт с по – голямата агресивност на туморите в по – млада възраст, както и склонността им към по – ранно метастазиране в лимфните възли, което налага да се разширява обема на стандартната лимфна дисекция, както и извършването на комбинирани и съчетани оперативни интервенции с оглед постигане на по – добри близки и далечни резултати.



**Фиг. 17** Обобщаващи характеристики за времетраене на операцията (часове) при болните от рак на колона по пол.

От представените данни не се намират статистически значими различия по пол във времетраенето на операцията при болните с рак на колона.

### 6.2.1.6 Следоперативни усложнения:



**Фиг. 18** Следоперативни усложнения

Следоперативни усложнения се наблюдавани само при 16% от болните, включени в настоящото проучване. От всички усложнения летален изход се наблюдава само в 1% от оперираните болни. Ниските проценти на усложнения се обясняват с индивидуализирания подход при лечението на заболяването и спазването на алгоритмите за оперативно лечение, установени в лечебното заведение.

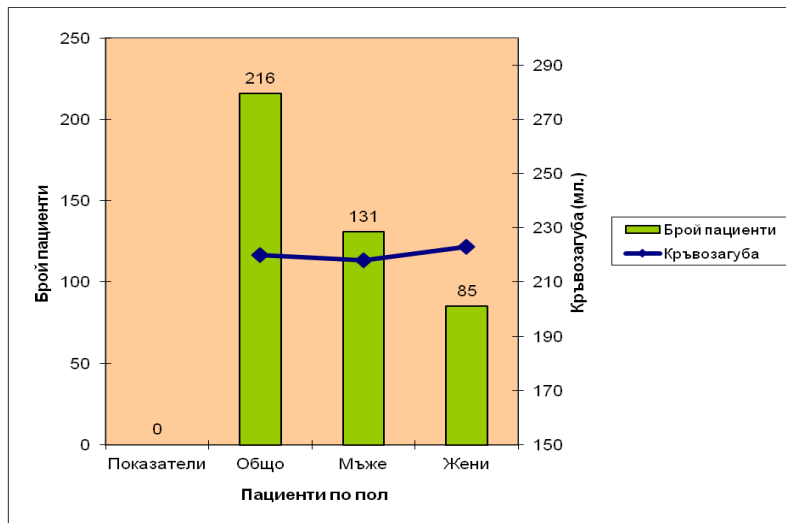
**Табл. 4** Следоперативни усложнения при РК

Показател	N	%	95% ДИ
няма	184	84.4	78.9 ÷ 88.9
кървене	4	1.8	0.48 ÷ 4.58
пневмония	4	1.8	0.48 ÷ 4.58
плеврален излив	3	1.4	0.29 ÷ 4.00
инсуфициенция на анастомозата	3	1.4	0.29 ÷ 4.00
ARDS	2	0.9	0.11 ÷ 3.25
exitus letalis	1	0.5	0.02 ÷ 2.59
генерализирани отоци	1	0.5	0.02 ÷ 2.59

<b>супурация на оперативната рана</b>	<b>9</b>	<b>4.1</b>	<b>1.89 ÷ 7.66</b>
<b>дехисценция</b>	<b>4</b>	<b>1.8</b>	<b>0.48 ÷ 4.58</b>
<b>сърдечни ритъмни нарушения</b>	<b>2</b>	<b>0.9</b>	<b>0.11 ÷ 3.25</b>
<b>SIRS</b>	<b>1</b>	<b>0.5</b>	<b>0.02 ÷ 2.59</b>
<b>Общо</b>	<b>218</b>	<b>100</b>	

От таблицата за следоперативни усложнения можем да обобщим, че от оперираните 218 болни -184 души(или 84.4%) са с благоприятно протичащ следоперативен период. При останалите са наблюдавани различни усложнения като най-чести са супурация на оперативната рана, кървене, дехисценция, пневмония. Exitus letalis и SIRS се надблюдава при под 1% от оперираните.

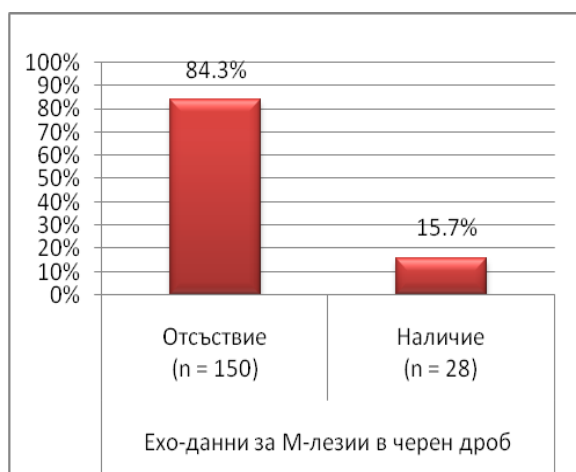
### 6.2.1.7 Кръвозагуба



**Фиг. 19** Обобщаващи характеристики за кръвозагуба (ml) при болните от рак на колона по пол

На горната графика се вижда, че средното количество на интраоперативната кръвозагуба при болните с рак на колона е около 215-225 мл. При жените се отчита по-високо ниво на интраоперативната кръвозагуба, която не е статистически значима.

### 6.2.1.8 Метастазиране на процеса в черен дроб



Фиг. 20 Метастазиране на процеса в черен дроб

Табл. 5 Таблично разпределение на пациентите по метастазиране на черния дроб, разпределени по възрастови групи

Показател	N	%	95% ДИ
<b>Отсъствие</b>	150	84.3	78.1 ÷ 89.3
<b>Наличие</b>	28	15.7	10.7 ÷ 21.9
<b>Общо</b>	178	100	
<b>Наличие</b>	28	15.7	
≤ 50 г.	1	3.6	
51÷60 г.	5	17.9	
61+ г.	22	78.6	
<b>Наличие</b>	28	15.7	
<b>Мъже</b>	23	82.1	
<b>Жени</b>	5	17.9	

От графиката се вижда, че от общо 178 пациенти с колоректален рак, на които предоперативно е извършвано Ехографско изследване с цел доказване или отхвърляне на вторични лезии в черен дроб, при 150 броя (или това е 84.3% от изследваната група болни) такива не се установяват, а

при 28 души(15.7%) са налице метастази. Стандартната дивиация в групите над 61 г. и тази от 51 до 60 г. определят склонността за метастазиране на тумора като по – висока в посочените възрастови групи. Съчетано с изследването по отношение на диференциация на тумора обуславят необходимостта от индивидуализиране на подхода.

При 39 болни с рак на дебелото черво е проведен предоперативен КАТ и/или ЯМР.

От анализа на данните установихме наличие на метастатични лезии при 17.9 % от изследваната група.

В 8% от случаите е извършена радикална резкия на черен дроб – два случая с лява лобектомия на черен дроб и 5 случая на сегментна резекция на черен дроб.

В 10 % от случаите на диагностицирани метастази сме извършили атипична резекция на черен дроб.

В 6% от болните с метастази е извършена термоаблация.

На контролният КАТ е установено тсформиране на лезията в кистична формация, което говори за добър ефект от приложената техника.



**Фиг. 21** Разпределение на болните от рак на колона по КТ-данни за М-лезии в черен дроб (изчислени от 39 болни при 32 бр. липсват а при 7 са налице)

Процентът на установените М-лезии в черен дроб при разпределение на болните от рак на колона не се различава съществено от този при ехографски данни. На тази графика процентът положителни за М-лезии пациенти е малко по-висок 17.9% (от 15.7% при ехографски установените), което от една страна се обяснява с по-високата специфичност и чувствителност на КТ. От друга страна не може да се направи достоверен анализ между двете графики, тъй като броят на пациентите , при които е провеждано КТ-ско изследване с цел установяване на вторични лезии в черен дроб е значително по-малък в сравнение с броя болни изследвани чрез ехография.

### 6.2.1.9 Първичен тумор и рецидиви:



*Фиг. 22 Рецидивирание на туморния процес*

**Табл. 6** Разпределение на пациентите по показателя рецидивирание в различните възрастови групи

Показател	N	%	95% ДИ
<b>Първичен тумор</b>	208	95,4	91.7 ÷ 97.8
<b>Рецидив</b>	10	4,6	2.2 ÷ 8.3
<b>Общо</b>	218	100	
<b>Първичен тумор</b>	208		
≤ 50 г.	25	12	
51÷60 г.	35	16,8	
61+ г.	148	71,2	
<b>Рецидив</b>	10		
≤ 50 г.	1	10	
51÷60 г.	4	40	
61+ г.	5	50	

<b>Първичен тумор</b>	208		
<b>Мъже</b>	124	59,6	
<b>Жени</b>	84	40,4	
<b>Рецидив</b>	10		
<b>Мъже</b>	7	70	
<b>Жени</b>	3	30	

Процентът на оперираните по повод първичен тумор е много по-висок (208 от общо 218 души) в сравнение с този на рецидивно оперираните (10бр.). Анализът е доказателствен за адекватния подход при диагностициране и прилагане на високо-ефективни методики за оперативно отстраняване на туморния процес ведно с радикална лимфна дисекция и ефективно третиране на вторичните лезии.



**Фиг. 23** Разпределение по възрастови групи при първичен тумор

От представената графика се вижда, че от изследваната група болни от 208 човека, оперирани за първичен карцином, при 148 с установен първичен тумор възрастта е над 61г. При 35 от тях възрастта е между 51-60г. и едва при 25 човека възрастта е под 50г.



**Фиг. 24** Разпределение по възрастови групи при рецидив при РК

Обобщаващи характеристики за първичен тумор/рецидив при болните от рак на колона – общо, по възрастови групи и пол.

При разпределението по възраст при рецидивно болните (10 човека) има раздвижване на възрастовата граница с тенденция за увеличаване на процента рецидивно болни между 51-60г. в сравнение с тези над 61г.

### 6.2.1.10 Диференциация на тумора според хистологичният резултат:



**Фиг. 25** Разпределение на пациентите с РК по степен на диференциация на колона

Данните от представената диаграма показват, че най-висок е броят на болните с умеренодиференцирана форма на карцином на колона (154 човека), следвани от високодиференциран (26 човека) и нискодиференциран (24 човека). Най-нисък е процентът на болните с недиференциран рак (4 човека). От тези данни, както и гореизложените за сравнително ниския процент на рецидивно болните пациенти, можем да направим извода, че умеренодиференцираният карцином на колона определя в голям процент избирането на подхода към оперативното лечение. Наличието на умеренодиференциран рак изисква адекватен подход, поради вероятността му той да се изяви като потенциално агресивен и да се прояви или с локален рецидив или с появата на метастази.



**Фиг. 26** Разпределение по степен на диференциация при различните възрастови групи при РК

Драстична е разликата между умеренодиференцирания и ниско- и високодиференцирани форми на карцином при възрастта след 61г.

Увеличаването на процента на нискодиференцираните карциноми във възрастовата група след 61 г. е интересен маркер. В процентно отношение 87 % от нискодиференцираните карциноми са в тази възрастова група. Анализът на данните дава основание да се приложи по – агресивно лечение по отношение на радикалното оперативно лечение, включая щателната лимфна дисекция.

### 6.2.1.11 Разпределение по TNM класификация



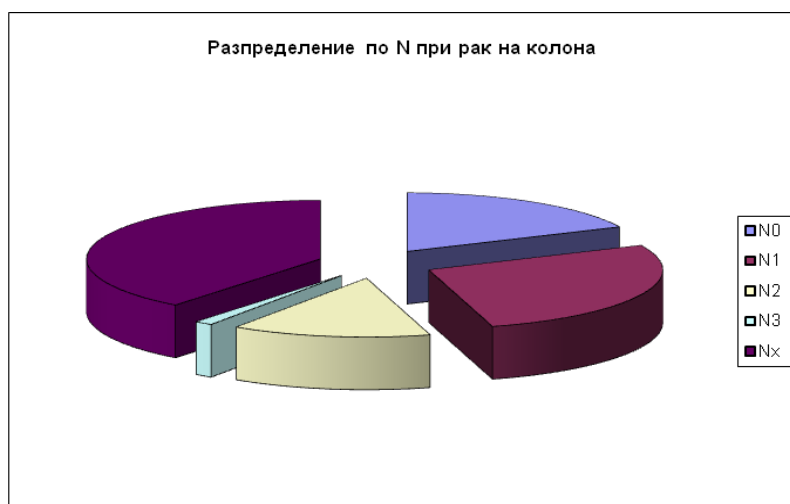
**Фиг. 27** Разпределение по критерий T при пациентите с РК

**Табл. 7** Процентно разпределение при групата с РК по критерий T

Показател	N	%	95% ДИ
T1	6	3,7	1.4 ÷ 7.9
T2	24	14,7	9.6 ÷ 21.1
T3	99	60,7	52.8 ÷ 68.2
T4	34	20,9	14.9 ÷ 28
<b>Общо</b>	163	100	

От фигура 27 и табл. 7 се вижда, че най-голям е дялът на T3, следван от T4 и T2. Най-малък е броят на пациентите с T1. В 81,6 % от случаите пациентите идват в стадий T3 или T4. Този факт изключително много затруднява адекватното оперативно лечение, поради увеличените размери на тумора и наличието на инфилтрация към съседни органи.

Сравнително малък процент от групата са в стадий T1 и T2, което затвърждава извода за необходимостта от извършването на ранен скрининг при рака на колона.



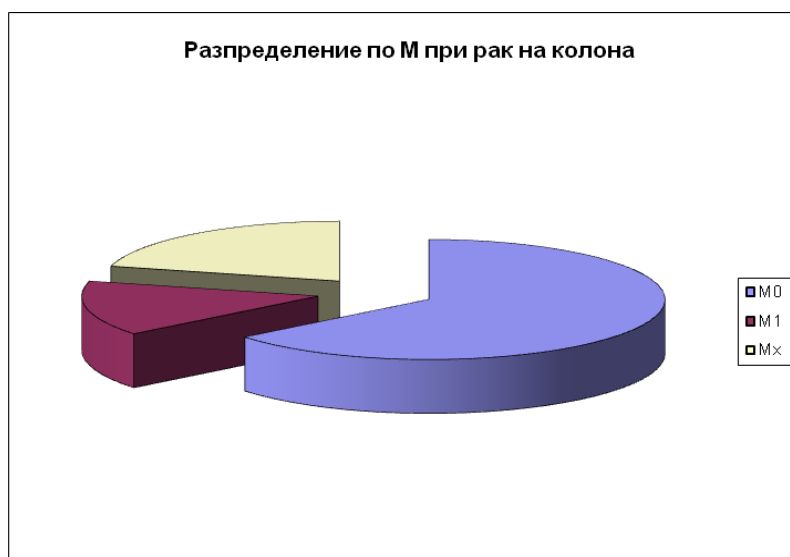
**Фиг. 28** Разпределение на пациентите по критерий N

**Табл. 8** Процентно разпределение при групата с РК по критерий N

Показател	N	%	95% ДИ
<b>N0</b>	29	18,1	12.5 ÷ 24.9
<b>N1</b>	44	27,5	20.7 ÷ 35.1
<b>N2</b>	22	13,8	8.9 ÷ 20.1
<b>N3</b>	2	1,3	0.17 ÷ 4.5
<b>Nx</b>	63	39,4	31.8 ÷ 47.4
<b>Общо</b>	160	100	

По отношение на N стадия 39,4 % от групата са определени като Nx.

Това разбира се корелира както с оперативната техника, така и с възможностите на патологоанатома за адекватно преброяване на лимфните възли. Все пак релевантно високият процент на пациенти в стадий Nx затруднява адекватното стадиране и съответно прилагането на пълният обем от терапевтични методи. Високият процент пациенти в стадий N1 показва и тенденцията за агресивно поведение на рака на колона към лимфните басейни. По метода на честотното разпределение стигаме до извода, че поради голямата честота на болни в стадий Nx е необходимо подобряване на методиката за броене и отпрепариране на лимфните възли.



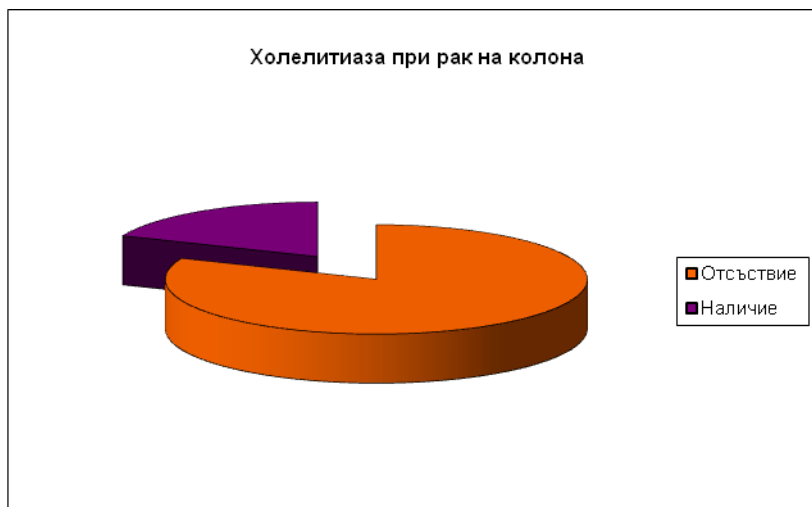
**Фиг. 29** Разпределение по критерий М при РК

**Табл. 9** Процентно разпределение при групата с РК по критерий М

Показател	N	%	
<b>M0</b>	104	64,2	56.3 ÷ 71.6
<b>M1</b>	24	14,8	9.7 ÷ 21.2
<b>Mx</b>	34	21	15.0 ÷ 28.1
<b>Общо</b>	162	100	

При 64,2 % от болните няма наличие на метастази . Относително високият процент на стадий Мх отново поставя въпроса за адекватното стадиране на процеса. Липсата на далечни метастази все пак определя колоректалния рак като сравнително слабо агресивен.

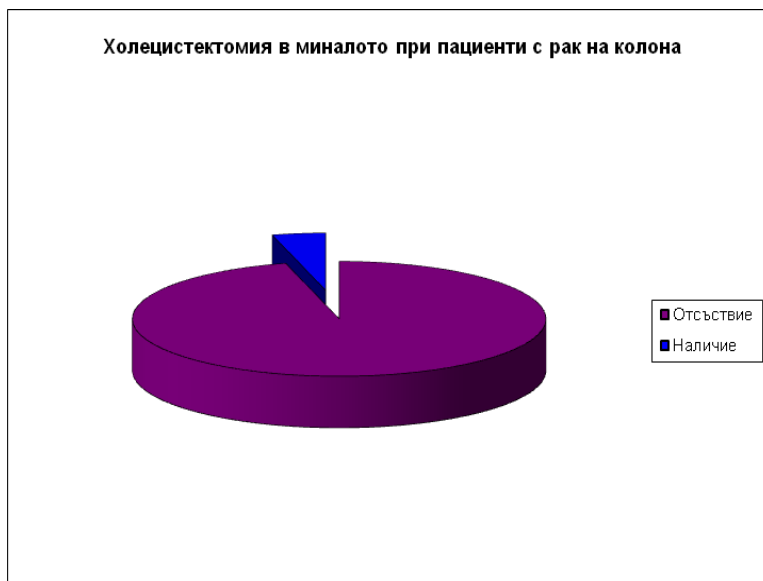
### 6.2.1.12 Изследване на връзката – холелитиаза – рак на колона



**Фиг. 30** Графика на зависимостта холелитиаза – РК

**Табл. 10** Процентно разпределение на пациентите от групата в различните възрастови групи

Показател	N	%	95% ДИ
<b>Отсъствие</b>	104	81,3	73.5 ÷ 87.6
<b>Наличие</b>	24	18,7	12.4 ÷ 26.5
<b>Общо</b>	128	100	
<b>Наличие</b>	24		
≤ 50 г.	3	12,5	
51÷60 г.	6	25	
61+ г.	15	62,5	
<b>Наличие</b>	24	18,7	
<b>Мъже</b>	11	45,8	
<b>Жени</b>	13	54,2	



**Фиг. 31** Схема на изследване на зависимостта предходна холецистектомия – РК

**Табл. 11** Разпределение на пациентите по изследваната връзка предходна холецистектомия – РК в отделните възрастови групи

Показател	N	%	95% ДИ
<b>Отсъствие</b>	115	95,8	90.5 ÷ 98.6
<b>Наличие</b>	5	4,2	1.4 ÷ 9.5
<b>Общо</b>	120	100	
<b>Наличие</b>	5		
≤ 50 г.	-	-	
51÷60 г.	-	-	
61+ г.	5	100	
<b>Наличие</b>	5		
<b>Мъже</b>	1	20	
<b>Жени</b>	4	80	

От изследваната група болни от 218 човека с карцином на колона по-голямата част (95,8 %) не са били холецистектомирани в миналото. На базата на тези данни предходната холецистектомия не приемаме като

рисков фактор за развитието на РК. Включихме този показател поради съобщенията в литературата за наличието на зависимост между рак на колона при пациенти с предходна холецистектомия.

От нашите данни отхвърляме тази теза.

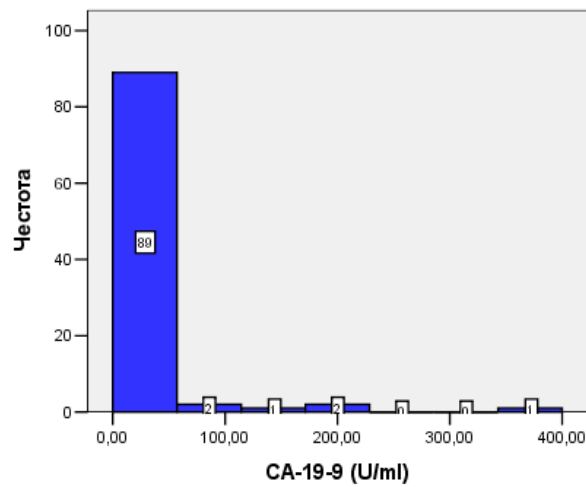
### 6.2.1.13 Усложнен колоректален рак



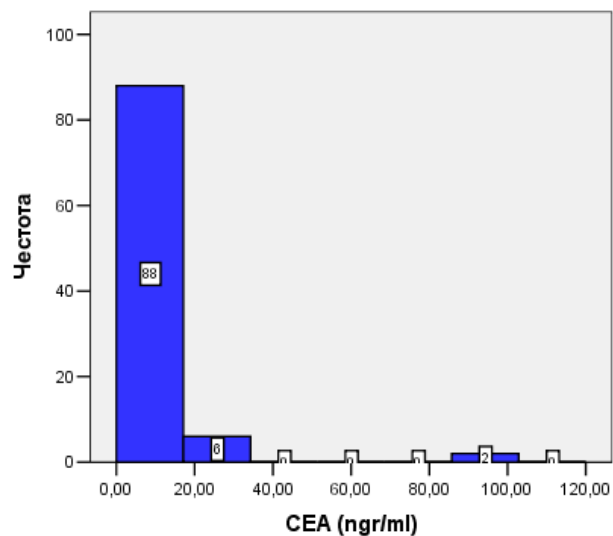
**Фиг. 32** Наличие на илеус в групата пациенти с РК

Обтуративен синдром при пациенти с рак на колона е наличен в 7,8 % от лучаите (**17 човека от 218**). Наличните данни потвърждават склонността на лявата локализация на КР да обтурира, но показва и тенденцията към по – малък процент обтурации спрямо ректалният рак.

#### 6.2.1.14 Анализ на честотното разпределение за СА 19-9



*Фиг. 33* Хистограма на честотното разпределение за СА-19-9 при болните от рак на колона.

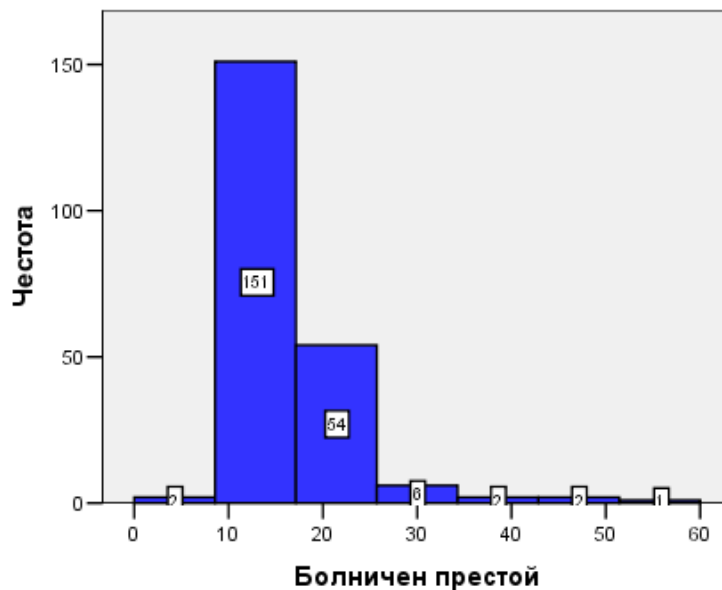


*Фиг. 34* Хистограма на честотното разпределение за СЕА при болните от рак на колона.

На базата на Евклидовия модел доказваме, че в най – голям процент от изследваните болни стойностите на СА 19-9 и СЕА са в рамките на нормалните им стойности.

Не можем да разчитаме на тези два показателя за изграждане на индивидуален подход. Стойностите им дават само прогностична стойност.

### 6.2.1.15 Преценка на показателя: болничен престой

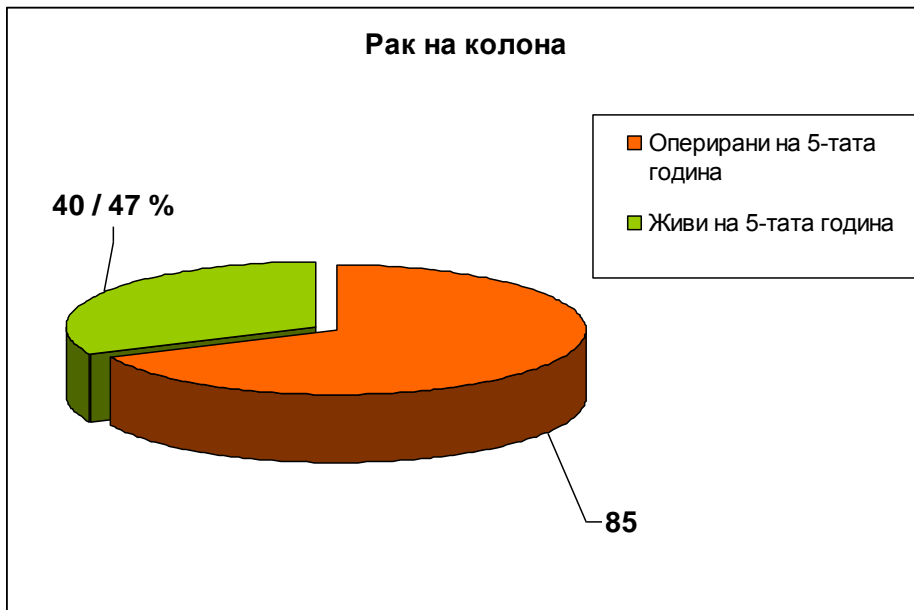


**Фиг. 35** *Хистограма на честотното разпределение по показателя „болничен престой”*

От хистограмата за болничен престой се вижда, че средната продължителност на престой в клиниката е от 8 до 18 дни. При  $\frac{1}{4}$  от оперираните за рак на дебелото черво престоят е бил до 25 дена.

Болничният престой е показател за ефективността на комплексното лечение на пациентите. Достигането до подобни резултати изисква системност и спазване на определени алгоритми. Пациентите с престой, по – малък от 8 дни за с извършени лапароскопски процедури.

### 6.2.1.16 Изследване на близката и далечна преживяемост



*Фиг. 36* Разпределение по витален статус на пациентите с РК на 5-тата година от проучването



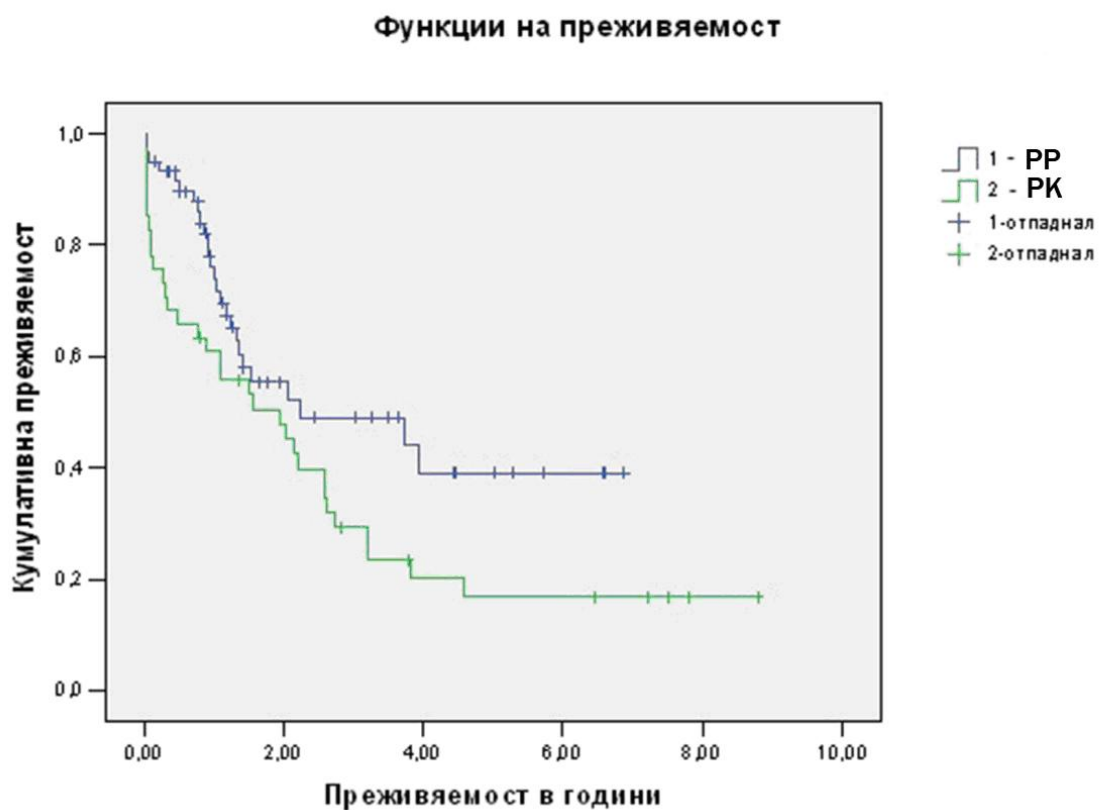
*Фиг. 37* Разпределение по витален статус на пациентите с РК на 10-тата година от проучването

От двете фигури е видно, че по-голямата част от пациентите с Рак на колона – 47 % са на 5-тата година от началото на проучването.

На 10 – тата година съответно процента живи болни спада на 33 %.

Тези резултати се подкрепят и от статистическия анализ. Установява се статистически значима разлика в преживяемостта при пациентите с РК и тези с РР( $P=0,034$ ). Преживяемостта в първата група е по – малка .

(фиг. 38)



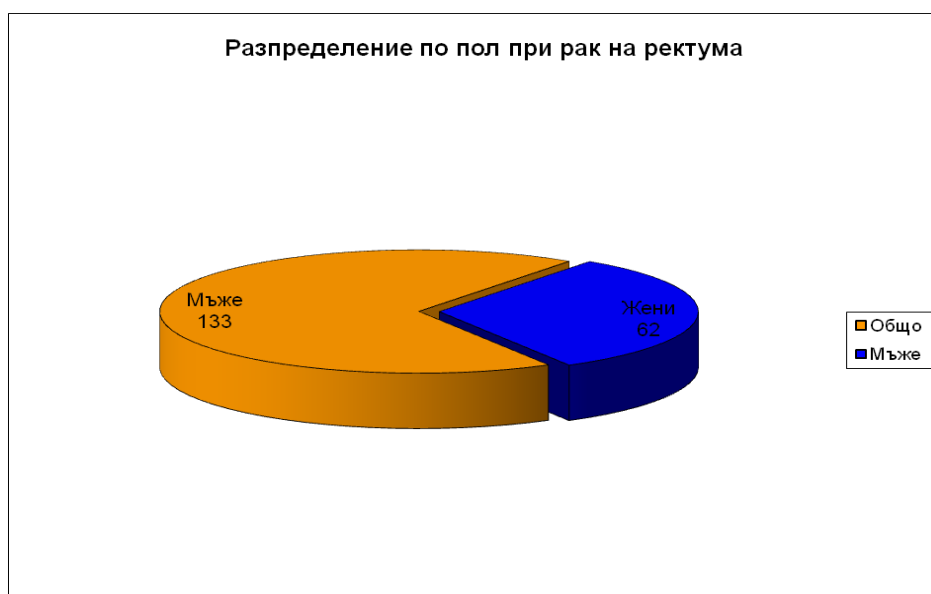
**Фиг. 38** Разпределение по витален статус на пациентите с РК на 5-тата година от проучването

## 6.2.2 Рак на правото черво

Анализът се базира на индивидуалните данни на 195 болни (133 – мъже, 62 – жени) от рак на колона и обхваща 28 количествени и 18 категорийни признака. При анализа на някои променливи обемът на групите е занижен (по липса на данни), но все пак е достатъчен, за да се правят достоверни изводи и заключения.

Само в тези случаи имаме пълно основание да интерпретираме средните стойности ( $\bar{x}$ ) като резюмиращи величини на съответните индивидуални наблюдения. За останалите 20 количествени променливи по-меродавни са медианните значения ( $Me$ ). Впрочем, те не се различават съществено от средните ( $\bar{x}$ ), когато вариациите на признаците са сравнително малки.

### 6.2.2.1 Обобщаващи характеристики за вид операция при болните от рак на ректума – общо, по възрастови групи и пол.



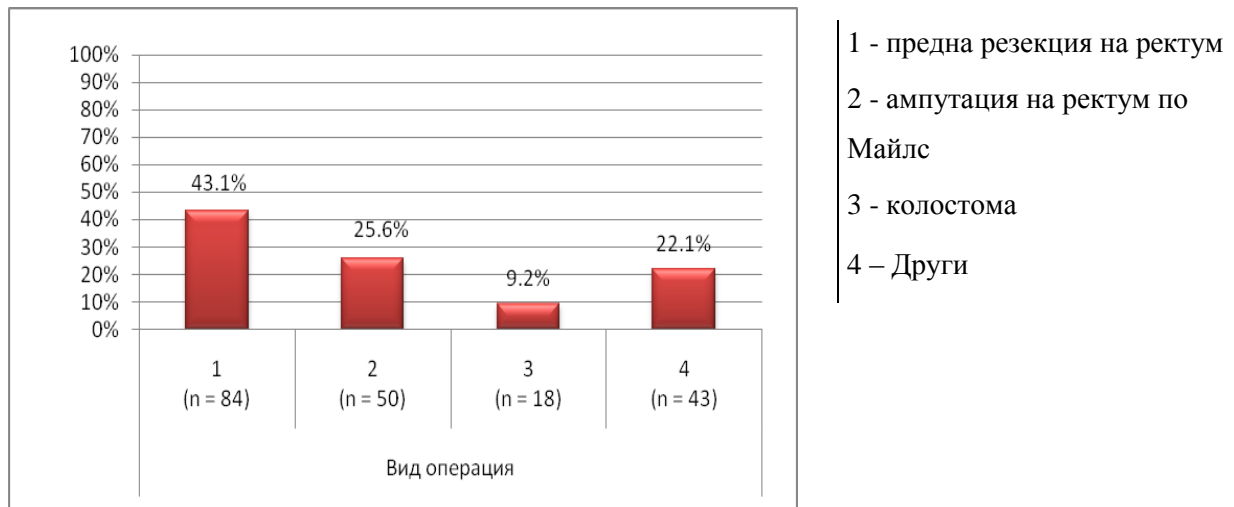
Фиг. 39 Разпределение по показател пол при пациентите с РР

**Табл. 12** Честотно разпределение по отделните статистически параметри при групата пациенти с РР по показател пол

Показатели	Общо	Мъже	Жени
<b>N</b>	195	133	62
$\bar{X}$	64	64	65
<b>Me</b>	66	65	68
<b>Mo</b>	69	59	70
<b>SE</b>	0,79	0,98	1,31
<b>SD</b>	10,99	11,33	10,29
<b>V(%)</b>	17,16	17,78	15,87
<b>A</b>	-0,79	-0,85	-0,58
<b>E</b>	0,42	0,71	-0,68
<b>Xmin</b>	26	26	43
<b>Xmax</b>	85	85	80
	62.52 ÷	61.79 ÷	62.26 ÷
<b>95% ДИ</b>	65.61	65.64	67.38
<b>Percentiles</b>			
<b>10th</b>	49	48	49,3
<b>25th</b>	58	58	58
<b>50th</b>	66	65	67,5
<b>75th</b>	73	73	73
<b>90th</b>	76,4	76	77

Тенденцията за преобладаване на пациентите от мъжки пол се запазва и при групата болни с РР. Средната възраст за мъжете отново е 67 г., докато при жените тя е 57 г.

### 6.2.2.2 Видове оперативни интервенции при групата с рак на ректума



**Фиг. 40** Разпределение на пациентите с РР по видове оперативни интервенции

**Табл. 13** Разпределение на пациентите с РР по възрастови групи по видът оперативна интервенция

Общо	195	100.0
<b>предна резекция на ректум</b>	84	
≤ 50 г.	5	6.0
51÷60 г.	24	28.6
61+ г.	55	65.5
<b>ампутация на ректум по Майлс</b>	50	
≤ 50 г.	13	26.0
51÷60 г.	5	10.0
61+ г.	32	64.0
<b>Колостома</b>	18	
≤ 50 г.	3	16.7
51÷60 г.	3	16.7
61+ г.	12	66.7

Предна резекция е извършена в най – голям процент от изследваната група и то при пациенти с възрастова граница над 61 г. Прави впечатление както преобладаване на пациентите с извършена предна резекция, така и по – големия брой пациенти във възрастова група между 51 – 60 г.

Тази тенденция определя и налагащата се в последните години индивидуализация при подхода с оглед подобряване качеството на живот на пациента.

Разбира се данните корелират с по – голямата честота на разположение на КР на прехода ректум – сигма

### 6.2.2.3 Локализация на тумора



**Фиг. 41** Разпределение на болните от рак на ректума по локализация на тумора.

**Табл. 14** Разпределение по възрастови групи спрямо локализацията на тумора

Показател	N	%	95% ДИ
<b>Ректум</b>	189	96,9	93.4 ÷
<b>Анус</b>	6	3,1	1.2 ÷ 6.6
<b>Общо</b>	195	100	
<b>Ректум</b>	189		
≤ 50 г.	27	14,3	
51÷60 г.	36	19	
61+ г.	126	66,7	
<b>Анус</b>	6		
≤ 50 г.	-	-	
51÷60 г.	2	33,3	
61+ г.	4	66,7	
<b>Ректум</b>	189		
<b>Мъже</b>	131	69,3	
<b>Жени</b>	58	30,7	
<b>Анус</b>	6		
<b>Мъже</b>	2	33,3	
<b>Жени</b>	4	66,7	

Процента на аналния карцином остава нисък. Въпреки това поведението на този карцином изисква много точна преценка за вида комплексно лечение и вид оперативна интервенция. 96,9 % от случаите са с локализация на карцинома в ректума.

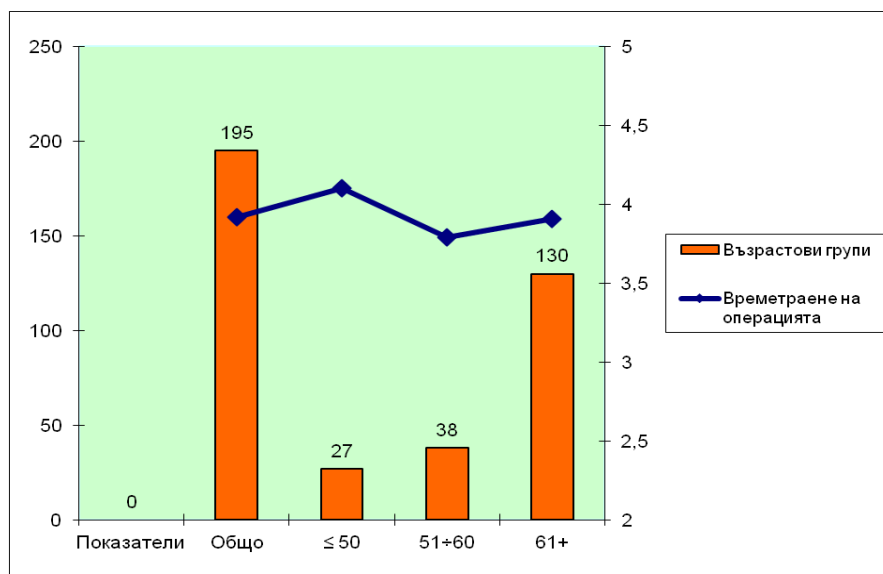
#### 6.2.2.4 Разпределение по кръвни групи



**Фиг. 42** Разпределение на групата болни с РР по кръвни групи

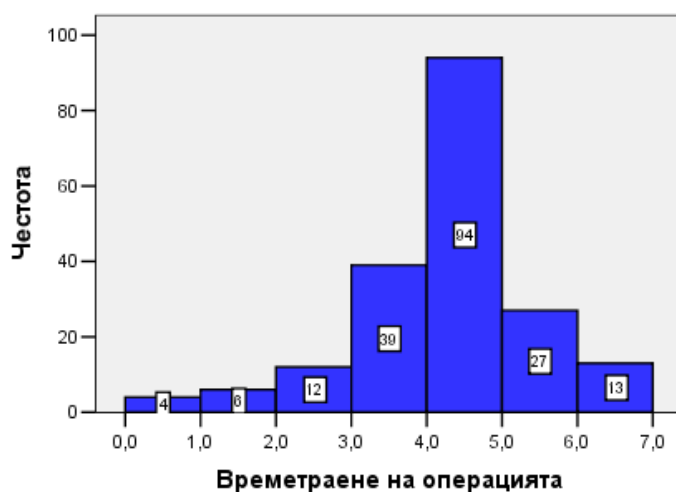
Както и при РК, при РР се отбелязва най – голям процент пациента с кръвна група А1+, следвани от тези с кръвна група 0+. Взимайки предвид цялостното разпределение голям процент от пациентите с РР са с кръвна група А. Няма значими разлики в разпределението по кръвни групи между пациентите с РК и РР.

### 6.2.2.5 Времетраене на оперативната интервенция



**Фиг. 43** Обобщаващи характеристики за времетраене на операцията (часове) при болните от рак на ректума по възрастови групи.

За разлика от рака на дебелото черво времетраенето на оперативната интервенция е приблизително еднакво при всички възрастови групи с рак на ректума. Възрастта на пациентите не повлиява средното време на оперативна интервенция и не се налага индивидуализиране на подхода спрямо всяка една от тях.



**Фиг. 44** Хистограма на честотното разпределение за времетраене на операцията при болните от рак на ректума.

### 6.2.2.6 Следоперативни усложнения:



**Фиг. 45** Следоперативни усложнения при групата пациенти с РР

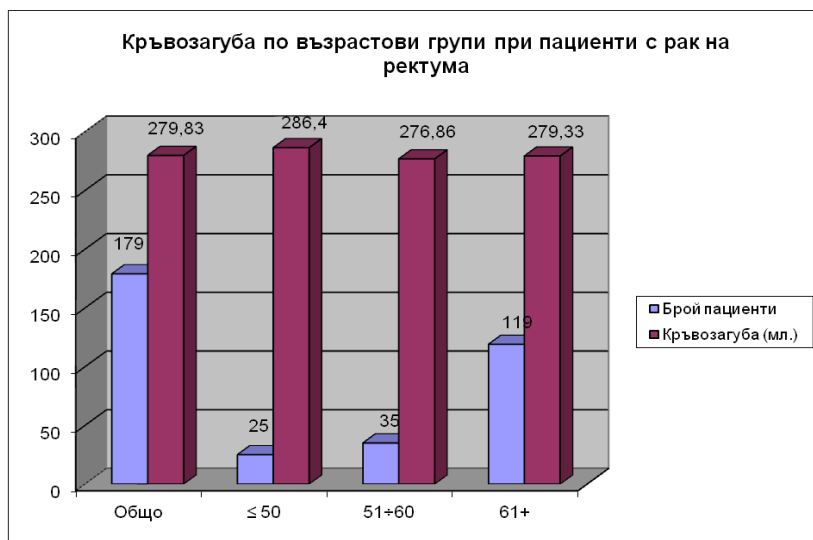
**Табл. 15** Процентно разпределение на видовете усложнения при пациентите с РР

Показател	N	%	95% ДИ
Няма	182	93,3	88.82 ÷ 96.38
пневмония	2	1	0.12 ÷ 3.62
плеврален	4	2,1	0.59 ÷ 5.24
инсуфициенция	3	1,5	0.30 ÷ 4.37
Exitus letalis	1	0,5	0.01 ÷ 2.80
Сепсис	1	0,5	0.01 ÷ 2.80
миокарден	2	1	
<b>Общо</b>	<b>195</b>	<b>100</b>	

Изследвайки видът на следоперативните усложнения установяваме сравнително нисък процент на едно от основните усложнения в тази хирургия – инсуфициенцията на анастомозата. Предвид данните от материала използването на протективна илеостома при ниските предни резекции е изключително малък – само при 7 от случаите.

Това ни дава увереност да заключим, че адекватното прецизиране на случаите и добрата оперативна техника са в основата на правилното индивидуализиране на подхода към комплексното лечение на РР.

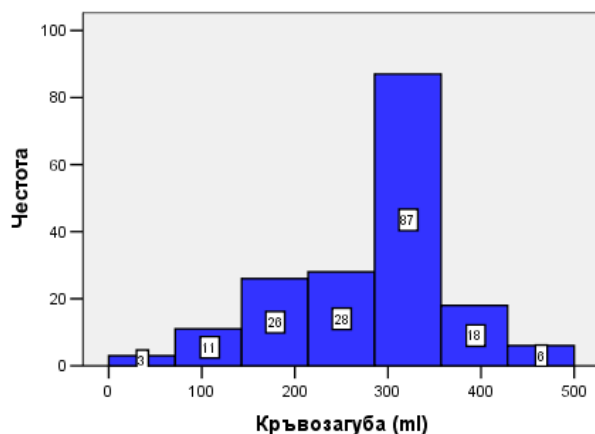
### 6.2.2.7 Кръвозагуба



**Фиг. 46** Обобщаващи характеристики за кръвозагуба (ml) при болните от рак на ректума по възрастови групи.

В равнение с данните от групата с РК, тук имаме завишаване на средната кръвозагуба с около 60 пункта ( 220 спрямо 279,83).

Въпреки това средната стойност остава под психологическата граница от 300 мл. Въвеждането в практиката на съвременните устройства за коагулация у лигиране на съдовете значително намали обема на кръвозагуба. Навлизането в правилен анатомичен план и лигирането на a. mesenterica inf. също имат водещо значение.



**Фиг. 47** Евклидово разпределение на групата пациенти с PP по персентили

### 6.2.2.8 Метастазиране на процеса в черен дроб



**Фиг. 48** Разпределение на болните от рак на ректума по Ехо-данни за М-лезии в черен дроб

Анализа на данните по извършени ефографии показва в 87,1 % отсъствие на метастази в черния дроб, което в сравнение с данните от РК остава много близко по интервал на отклонение. И двете локализации показват приблизително сходна склонност към метастазиране в черния дроб.



**Фиг. 49** Разпределение на болните от рак на ректума по КТ-данни за М-лезии в черен дроб

При 35 пациента с рак на правото черво е проведен предоперативен КАТ на коремни органи и малък таз с контраст. Сравнително niskият процент - 17,94 се дължи на обстоятелства, свързани предимно с финансовите политики на лечебното заведение. Методиката дава значително – по голяма специфичност от ехографското изследване. Особено необходимо е провеждането и при планирани резекции на черния дроб, за преценка на обема оперативна интервенция.

### 6.2.2.9 Първичен тумор и рецидиви:



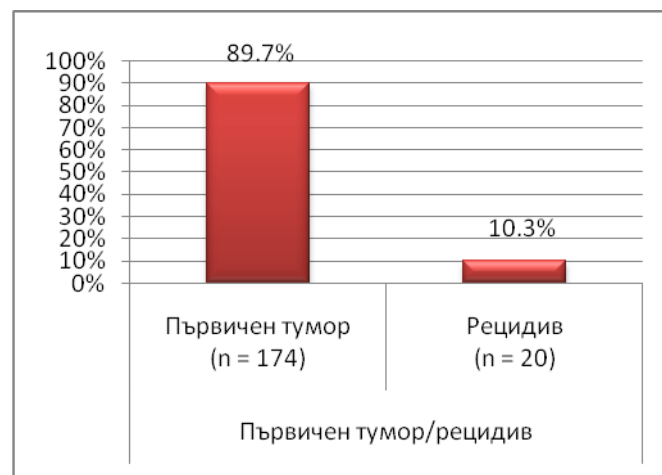
*Фиг. 50 Съотношение между първичен тумор и рецидив при РК*

**Табл. 16** Разпределение на пациентите по показатели първичен тумор и рецидив при различните възрастови групи

Показател	N	%	95% ДИ
<b>Първичен тумор</b>	174	89,7	84.5 ÷ 93.6
<b>Рецидив</b>	20	10,3	6.4 ÷ 15.5
<b>Общо</b>	194	100	
<b>Първичен тумор</b>	174		
≤ 50 г.	25	14,4	
51÷60 г.	33	19	
61+ г.	116	66,7	
<b>Рецидив</b>	20		
≤ 50 г.	2	10	
51÷60 г.	5	25	
61+ г.	13	65	
<b>Първичен тумор</b>	174		
<b>Мъже</b>	118	67,8	
<b>Жени</b>	56	32,2	
<b>Рецидив</b>	20		
<b>Мъже</b>	14	70	
<b>Жени</b>	6	30	

РР показва по – висок процент на рецидивирание спрямо РК – 10,3 спрямо 4,6. Отново най – засегната е възрастовата група над 61 г.

Интересен е момента, че случаите на рецидив при мъжете е с около 1/3 повече, отколкото при жените. Обяснение на данните може да се даде с анатомично по – трудно достъпния мезоректум при мъжете, поради особености в анатомичния строеж. Като цяло процента на рецидив остава нисък и това разбира се дължи, както на въвеждането на тоталната мезоректална ексцизия, така и на въвеждането на предоперативната лъчетерапия при ниска локализация на тумора.

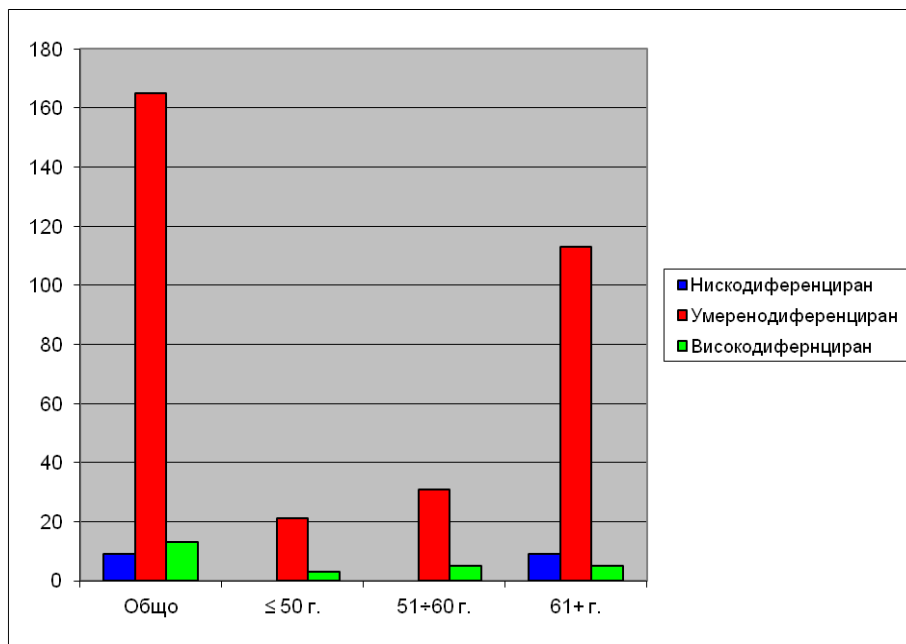


**Фиг. 51** Разпределение на болните от рак на ректума по първичен тумор/рецидив.

### 6.2.2.10 Диференциация на тумора според хистологичният резултат



**Фиг. 52** Разпределение на болните от рак на ректума по степен на диференциация.

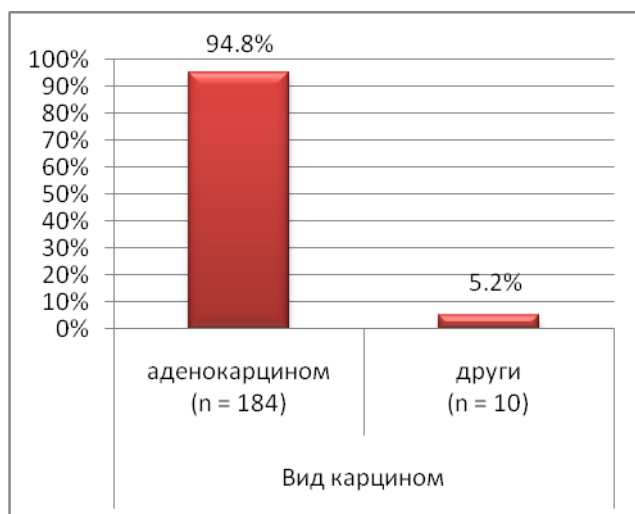


**Фиг. 53** Разпределение по отделените възрастови групи по показателя „диференциация на тумора”

И тук, както при РК се запазва тенденцията за преобладаване на умеренодиференцирания аденокарцином.

Отново най – засегната е възрастовата група над 61 г.

Прави впечатление отсъствието на нискодиференциран аденокарцином в двете предходни възрастови групи.



**Фиг. 54** Разпределение на болните от рак на ректума по вид карцином. В 94,8 % РР е аденокарцином.

**Табл. 17** Обобщаващи характеристики за степен на диференциация при болните от рак на ректума – общо, по възрастови групи и пол.

Показател	N	%	95% ДИ
нискодиференциран	9	4.8	2.2 ÷ 8.9
умеренодиференциран	165	88.2	82.7 ÷ 92.5
високодиференциран	13	6.9	3.3 ÷ 12.9
Общо	187	100	
нискодиференциран	9		
≤ 50 г.	-	-	
51÷60 г.	-	-	
61+ г.	9	100.0	
умеренодиференциран	165		
≤ 50 г.	21	12.7	
51÷60 г.	31	18.8	
61+ г.	113	68.5	
високодиференциран	13		
≤ 50 г.	3	23.1	
51÷60 г.	5	38.5	

61+ г.	5	38.5	
нискодиференциран	9		
Мъже	7	77.8	
Жени	2	22.2	
умеренодиференциран	165		
Мъже	110	66.7	
Жени	55	33.3	
високодиференциран	13		
Мъже	10	76.9	
Жени	3	23.1	

### 6.2.2.11 Разпределение според TNM класификация:



*Фиг. 55* Разпределение на тумора по T при групата с PP

**Табл. 18** Процентно разпределение на болните с PP по T

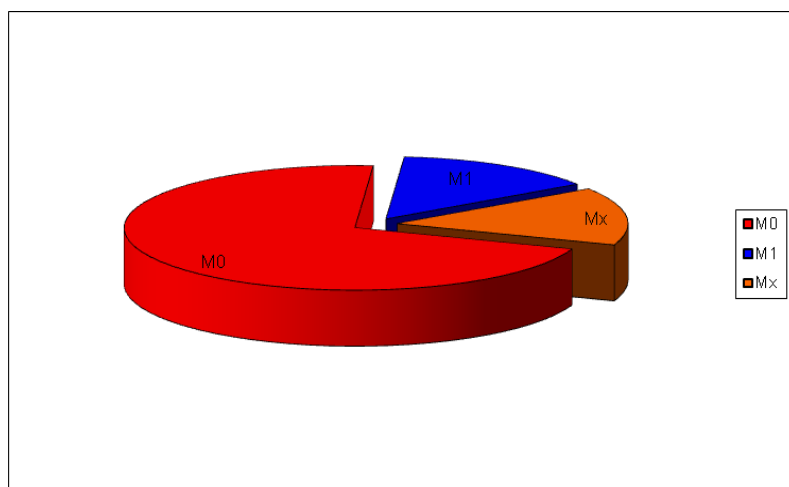
Показател	N	%	95% ДИ
T1	12	8,2	4.3 ÷ 13.9
T2	52	35,6	27.9 ÷
T3	62	42,5	34.4 ÷
T4	20	13,7	8.6 ÷ 20.4
Общо	146	100	

Отново тенденцията над 50 % от диагностицираните тумори са в стадий T3 и T4.



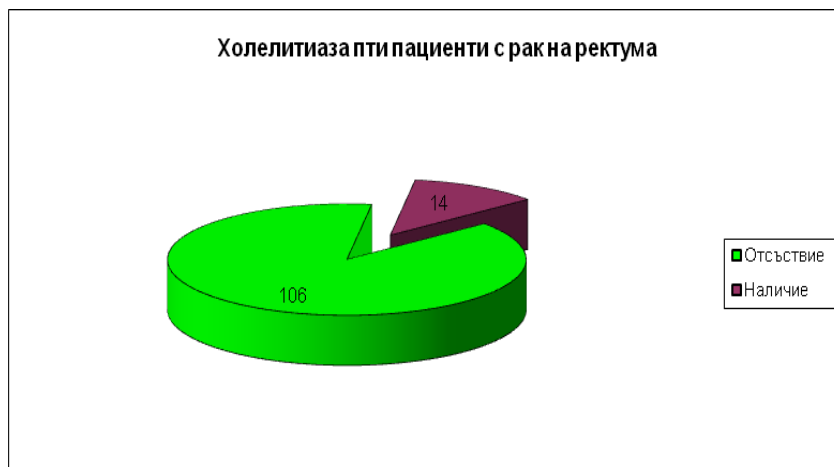
*Фиг. 56* Разпределение на болните с PP по N

Отново сравнително висок процент на стадий Nx. Разминаването на технологии на броене на лимфните възли оказва влияние на правилното стадиране на N, при адекватна мезоректална ексцизия и прекъсване на ІМА в основата и на отделяне от аортата броят лимфни възли обикновено надвишава 15 бр.



**Фиг. 57** Разпределение на болните с PP по M

### 6.2.2.12 Изследване на връзката – холелитиаза – рак на колона



Фиг. 58 Графично разпределение на пациентите с или без холелитиаза

Табл. 19 Процентно разпределение на пациентите с или без холелитиаза

Показател	N	%	95% ДИ
Отсъствие	106	88,3	81.2 ÷
Наличие	14	11,7	6.6 ÷ 18.8
Общо	120	100	
Наличие	14	11,7	6.6 ÷ 18.8
≤ 50 г.	1	7,1	
51÷60 г.	2	14,3	
61+ г.	11	78,6	
Наличие	14	11,7	6.6 ÷ 18.8
Мъже	8	57,1	
Жени	6	42,9	

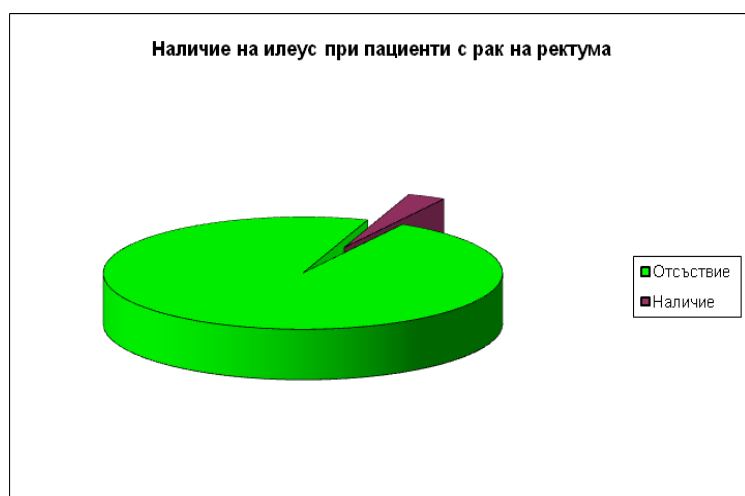
Наличие на холелитиаза при пациенти с рак на ректума в единствено 11, 7 % отхвърля наличието на статистически значима връзка между заболяемостта от рак на колона и холелитиаза.

**6.2.2.13**      **Обобщаващи характеристики за холецистектомия в миналото при болните от рак на ректума – общо, по възрастови групи и пол**

Показател	N	%	
Отсъствие	108	100	
Наличие	0	0	
Общо	108	100	

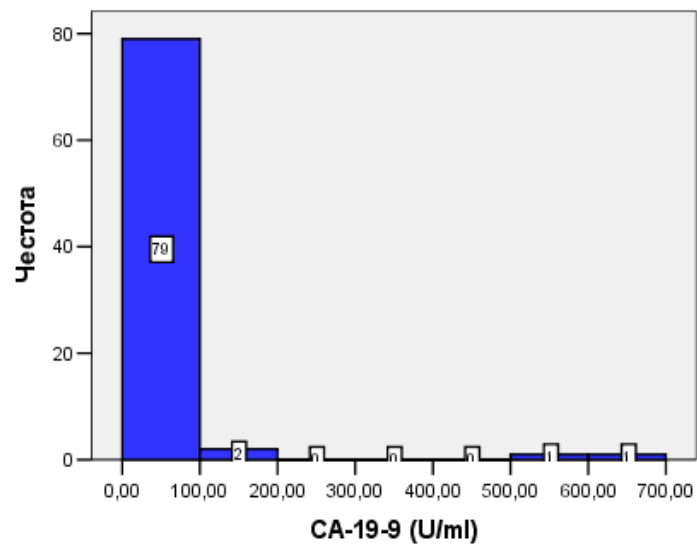
Интересен е факта, че по този показател имаме 100 % отсъствие на изследваната величина. Достатъчния брой случаи и категоричните данни дават основание да отхвърлим връзката между наличието на предходна холецистектомия и заболяемостта от рак на ректума.

#### 6.2.2.14 Усложнен рак на ректума

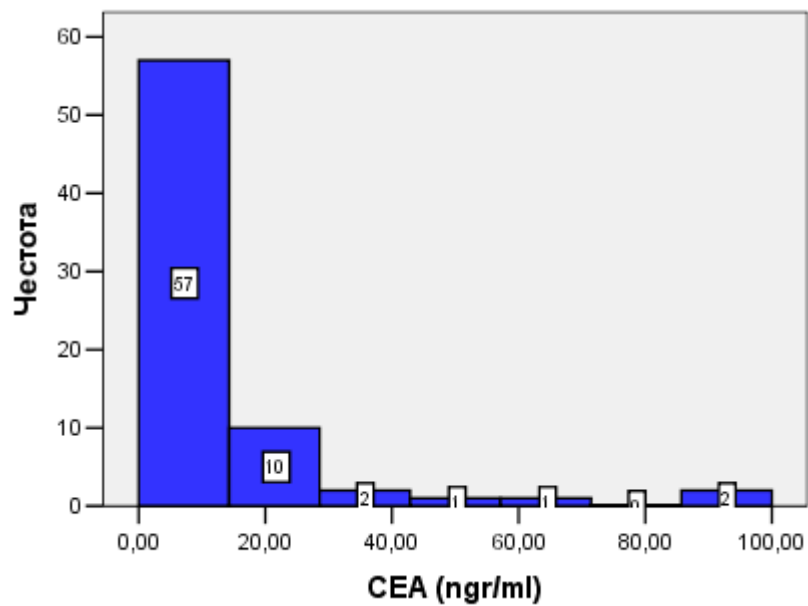


**Фиг. 59** Наличие на илеус при пациентите с РР

### 6.2.2.15 Анализ на честотното разпределение за СА 19-9 и СА

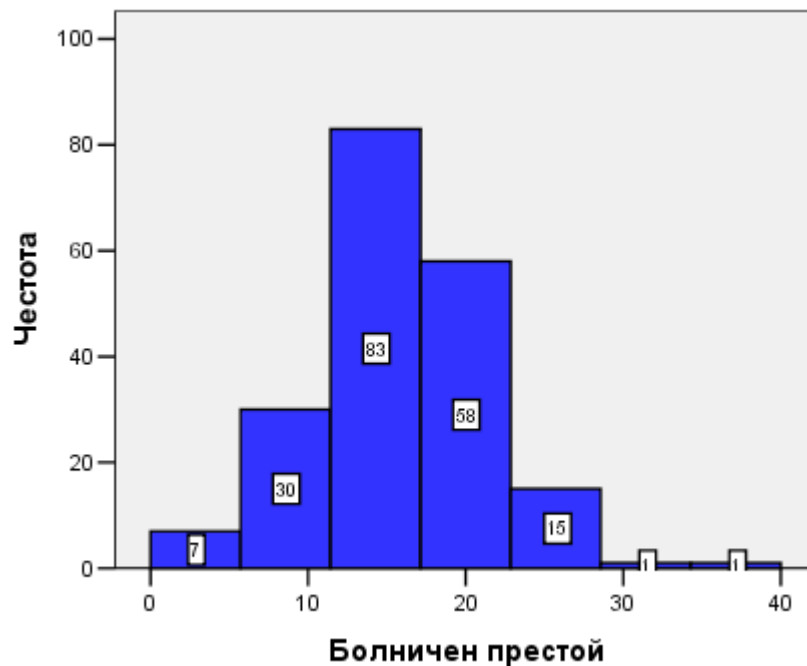


*Фиг. 60* Хистограма на честотното разпределение за СА-19-9 при болните от рак на ректума.



*Фиг. 61* Хистограма на честотното разпределение за СЕА при болните от рак на ректума.

### 6.2.2.16 Преценка на показателя: болничен престой



*Фиг. 62* Хистограма на честотното разпределение по болничен престой в леглодни

От хистограмата за болничен престой се вижда, че средната продължителност на престой в клиниката е от 11 до 22 дни.

Има завишаване на показателя в сравнение с групата при РК.

Болничният престой е показател за ефективността на комплексното лечение на пациентите. Достигането до подобни резултати изисква системност и спазване на определени алгоритми.

## 6.2.2.17 Изследване на близката и далечна преживяемост

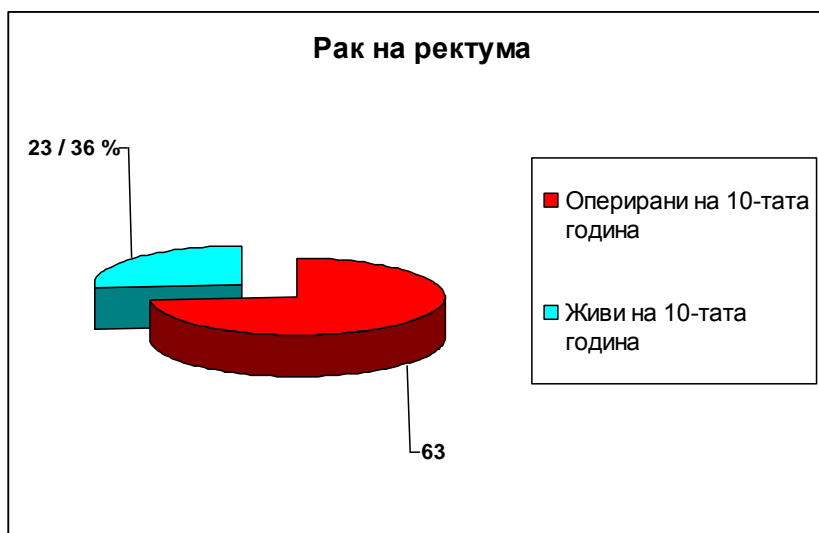
### Преживяемост на 5 – тата година



Фиг. 63 Пет годишна преживяемост при пациентите с РР

При пациентите от тази контролна група е постигната по – висока преживяемост в сравнение с групата болни с РК.

### Преживяемост на 10 – тата година

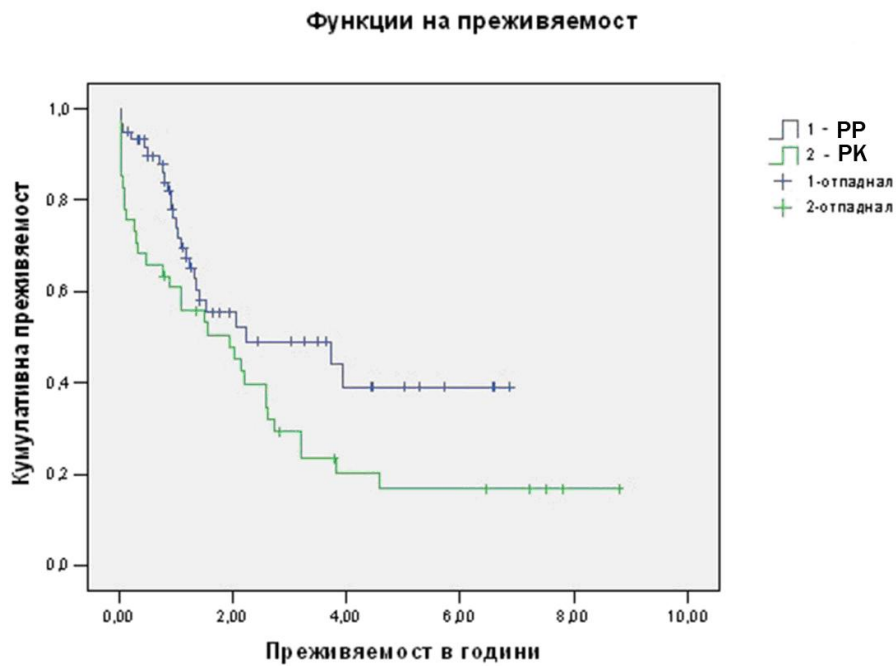


Фиг. 64 Десет годишна преживяемост при пациентите с РР

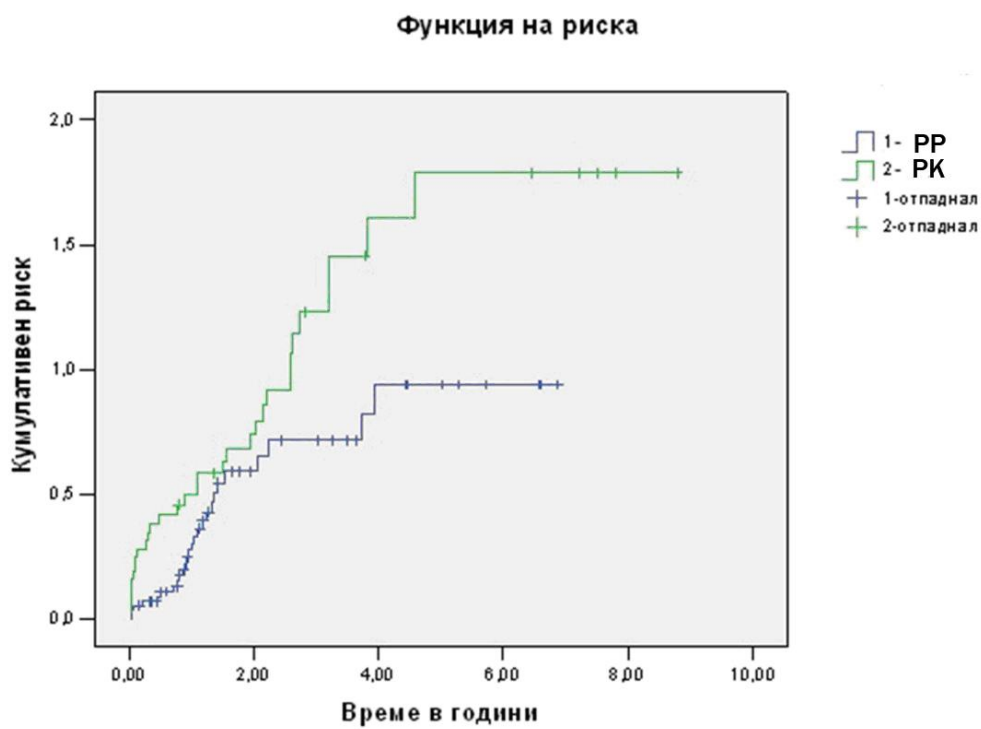
И тук, както и при 5 годишната преживяемост данните сочат по – висок процент преживяемост в сравнение с групата болни с РК.

Това се дължи на по – големият процент болни с индивидуализация на подхода в посочената група пациенти.

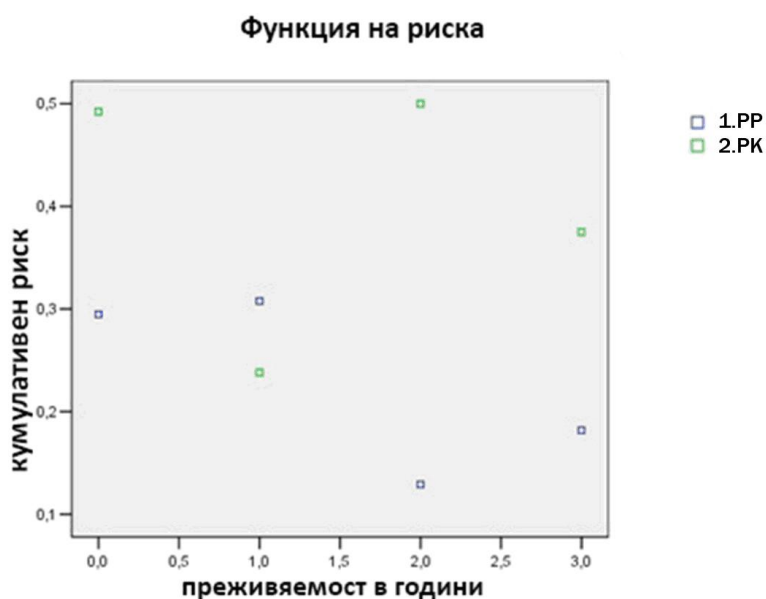
### 6.2.3 Сравнителни данни на преживяемостта между групата болни с РК и тази с РР



Фиг. 65 Функции на преживяемост според локализацията на тумора



Фиг. 66 Функция на риска при РК и РР



**Фиг. 67** Функции на риска след индивидуализация на оперативния подход

Установява се статистически значима разлика в преживяемостта в двете групи болни ( $P=0,034$ ). Преживяемостта в групата болни с РР е по - голяма.(фиг. 65)

Настоящото проучване започва през 1998 г. и приключва в края на 2014г.

Установява се, че 5-годишната преживяемост на болните с РК, е 47%, а в групата пациенти с РР – 52 %.

Тези резултати са потвърдени и от статистическо сравнение на преживяемостта в двете групи ( фиг. 65 и фиг. 66).

От фигурите е видно, че разликата между петгодишната преживяемост е статистически значима ( $P=0,029$ ) и е в полза на групата с РР.

## 6.2.4 ИЗРАБОТВАНЕ НА СОБСТВЕН ПРОГНОСТИЧЕН ИНДЕКС ЗА ИНДИВИДУАЛИЗИЦИЯ

На базата на извършените изследвания и оценки предлагаме следната скорова система за оценка на необходимостта от индивидуализация.

Системата е изработена въз основа на извършения анализ на патологичните състояния на болните с използване на 46 признака (променливи –  $X_i, i= 1, 2, \dots, 46$ ): възрастово-полови, биохимични, туморни маркери, показатели за проявленията на болестта, показатели за вида и стадията на карциномите, показатели за характеризиране на операцията. Данните за тях са събрани чрез непосредствени наблюдения, медицински прегледи, микробиологични и биохимични изследвания.

В резултат на горното предлагаме в табличен вид най – важните признаци и съответно точкуване за всеки един от тях, в зависимост от тежестта им.

На финала се получават три категории:

- **от 6 до 14** - не се нуждае от индивидуализация;
- **от 15 до 24** - нуждае се от индивидуализация на оперативния подход;
- **от 25 до 32** - нуждае се от индивидуализация на цялостния подход;

### Прогностичен индекс за индивидуализация

Критерии	Точки
Пол	
М	2
Ж	1
Възраст	

≤ 50 г.	1
51÷60 г.	2
61+ г.	3
<b>Локализация на тумора</b>	
Цекум	3
възходящ колон	3
дясна флексура	2
напречен колон	1
лява флексура	3
низходящ колон	4
Сигма	5
<b>Кръвна група</b>	
0(-)	0
0(+)	3
A(-)	0
A(+)	0
A1(-)	0
A1(+)	3
A1B(+)	1
A2(+)	0
A2B(-)	0
A2B(+)	0
AB(-)	0
B(+)	1
<b>Първичен тумор - рецидив</b>	
първичен тумор	1
рецидив	3
<b>Диференциация на тумора</b>	
недиференциран	2
нискодиференциран	2
умеренодиференциран	4
високодиференциран	1
<b>Предоперативен T стадий</b>	
T1	0
T2	1
T3	4
T4	2
<b>Наличие на метастази в черния роб</b>	
да	4
не	1
<b>СЕА</b>	
в норма	0

друкратно завишен	1
трикратно и повече завишен	2
<b>СЕА 19-9</b>	
в норма	0
друкратно завишен	1
трикратно и повече завишен	2

Интервали	от 6 до 14	от 15 до24	от 25 до32
Необходимост от индивидуализация	не се нуждае	нуждае се от индивидуализация на оперативния подход	нуждае се от индивидуализация на цялостния подход

## 7. ОБСЪЖДАНЕ

Към настоящия момент индивидуализираното лечение или т.нар персонализирана медицина не са особено популярни в лечението на КРР, но в съвременната медицина все повече ще се налага подходът „избор на подходящо лечение за подходящия пациент в подходящото време“. Този принцип постепенно ще измести сега съществуващата парадигма от типа проба-грешка при назначаването на терапия, а персонализираната медицина ще се развива бурно в близките години и десетилетия.<sup>180</sup>

Според Едуард Ейбрахам, президент на Световната коалиция за персонализирана медицина и Денис Хорган, изпълнителен директор на Европейския алианс за персонализирана медицина, назначаването на персонализирано лечение има и позитивен финансов ефект върху здравната система. В актуални европейски проучвания е доказано, че добре подбраните индивидуализирани терапии могат да намалят разходите за лечение на КРР с 33%, рак на гърдата с 37% и за лечение на сърдечносъдови заболявания – с 46%. Персонализираната медицина в много голяма степен може да ограничи неефективните терапии, като по този начин спести значителни публични средства.

Основният и водещ момент безспорно си остава ползата за пациента като прогноза, близки и далечни резултати.

Най-чест и с най-голямо клинично значение от туморите на храносмилателния тракт е колоректалният рак.

Налице отчетлива тенденция за нарастване на заболяемостта от колоректален рак. Успехът в лечението е най-голям в ранните I и II стадии на заболяването, преди туморът да е метастазирал. Установено е, че около 50% от болните биват диагностицирани и лекувани в този стадий. Въпреки това при 1/3 от болните с колоректален рак, които са без метастази и са радикално оперирани се появяват рецидиви. Това изисква подобряване на радикалността на оперативните методи, както и по-

стриктно уточняване на показанията за провеждане на адювантна химиотерапия.

## **Избор на операция**

В 85% до 90% от пациентите с ректален рак<sup>181</sup>, изборът е между ниска предна резекция и абдоминоперианеална резекция на ректума. Туморите, които са разположени на повече от 5 см от края на ануса или чийто най-нисък край не се сблъсква с пуборекталния мускул са подходящи за операции, при които се запазва сфинктерът. Размерът, разположението, степента на прикрепване, подвижността и размерите на таза може да окажат влияние на вземането на решение.<sup>182</sup>

Пациентите с малки (<3 см), подвижни, неподвижни или пък полипоидни (за разлика от улцериращите) тумори с благоприятна хистология (умерена до добре диференцирана без лимфоваскуларна или периневрална инвазия) (T1) може да подлежат на локално лечение.<sup>183</sup> Ендоректалната ултрасонография се препоръчва предоперативно за оценяване на стенното проникване и статуса на лимфните възли.<sup>184</sup>

Препоръчвам постоперативна радиационна терапия след локалното отстраняване на T1 тумори с лоши патологични характеристики, както и за всички T2 тумори. T3 туморите са с висока честота на локални рецидиви от 25% след местното отстраняване и за тях е необходима радикална резекция с пред- и следоперативна радиационна терапия.

Най-важният фактор, влияещ върху резултатите от оперативното лечение и преживяемостта е наличието на метастази. Наличието на лимфни метастази поставя болния от I и II стадий в III стадий, което значително влошава прогнозата и преживяемостта. При липса на лимфни метастази 5-годишната преживяемост е в рамките 64–78%, а при наличие на лимфни метастази – от 31 до 42% от случаите.

Рецидиви на анастомозата почти винаги се придружават от допълнителни ректални депозити. Локалните рецидиви често могат да се появяват в резултат на нерезецирани ангажирани ЛВ, намиращи се по стената на таза. При 20–40% от оперираните болни в I и II стадий се наблюдава появата на рецидив. При 40% от първоначално негативните за лимфни метастази болни се наблюдават рецидиви на базата на пропуснати микрометастази (ММ) в ЛВ.

Локални рецидиви след радикално осъществени резекции на колона по правило няма. Най-често рецидивите са ретроперитонеални, това са всъщност неотстранени по време на самата операция регионални лимфни метастази или по-далечни лимфни метастази като ретропанкреатичните, които не влизат в обема на оперативната интервенция.

При болни с локален рецидив след резекция на ректума най-често се установява, че се отнася за метастази в лимфните възли на малкия таз и вторично обхващане на анастомозата. При тези болни не е извършена адекватна лимфна дисекция, не е стадирано правилно заболяването и не са дадени показания за провеждане на адювантна химиотерапия.

Неотстраняването на метастатични лимфни възли, намиращи се отвъд границите на стандартната лимфна дисекция, е причина за поява на рецидиви след радикално проведена операция. Проблемът е, че не се прилага интраоперативен метод за диагностика на атипичният лимфен дренаж.

Въз основа на клиничния материал се установява, че около 85% от операбилните болни с тумор на колона имат лимфогенни метастази в мезоколона. Затова за радикално отстраняване на тумора е необходимо да се отстранят задължително и ЛВ около основния съд, т.е. тези съдове трябва да се лигират в тяхната основа.

Туморите в областта на flexura coli dextra (hepatica) и flexura coli sinistra (lienalis) метастазират в ЛВ на мезоколона на значително по-

широка основа в сравнение с туморите на *coecum* и *colon sigmoideum*. Затова тумори с тези две локализации – *flexura coli dextra* и *flexura coli sinistra* са с по-лоша прогноза. При тях е задължителна по-широка резекция на колона в проксимална и дистална посока от тумора.

Туморите в областта на лява извивка на колона и низходящото ободно черво могат да метастазират параортално в ляво до лявата бъбречна вена.

Туморите на напречното ободно черво и лявата и дясна извивки, могат да метастазират в лимфния басейн на стомашно-булната (гастроепиплоичната) аркада. По тази причина се препоръчва отстраняване и на този басейн (в ляво, в дясно или целия).

При колоректален рак обемът на резекция и лимфна дисекция се определят от локализацията на тумора и до голяма степен са стандартизирани.

Възможностите на интраоперативните оглед и палпация, както и на съществуващите методи за образна диагностика на лимфния басейн при колоректален рак не са достатъчно надеждни. Тяхната чувствителност варира между 20% и 50%, откриват се лимфни възли с размер над 5 мм, като метастатичният им потенциал се определя въз основа на увеличения им размер.

50–78% от метастатичните лимфни възли са с размер под 5 мм. Това е причина за незадоволителните възможности на предоперативната и интраоперативната диагностика на лимфните метастази.

Метастазите в лимфните възли са едни от най-важните прогностични фактори при болните с резектабилен рак на колона.

Възрастта на болните не е противопоказана за хирургическото лечение при болните с рак на ректума и не влияе на вида на интервенцията. Независимо от индивидуалния подход при пациенти над 70г, за които адаптационните възможности са ограничени се въздържа от директни КАА.

Предпочитаме реконструктивни процедури като колопластика или J pouch, които по-често съчетаваме със синхронни протективни стоми. С R0 резектата се определя благоприятната прогноза независимо от стадия и хистологията на тумора дори и за локално авансирани карциноми. TME е процедура за T1-T4 тумори поради риск от метастази в мезоректума, независимо че рискът е в правопрпорционална зависимост от вида стадия на първичния тумор. След TME рецидивите вероятно са от метастази в ЛВ около obturatorните съдове, въпреки че те са редки и се считат за израз на десиминация на заболяването. Разширената, латерална лимфаденектомия в малкия таз включва премахване и на лимфните възли от басейна на obturatorните съдове, но почти винаги засяга урогениталната инервация. След TME се увеличават възможностите за СЗО, ако е постигнат контрол върху разпространението на субперитонеалните КР с R0 резекция. АПЕ не е по радикална от СЗО, въпреки че доскоро обратното твърдение бе постулат и опитните проктолози трябва да постигат 70 - 80% СЗО при дисталните КР.

Премахване на съдовите и лимфни структури на мезоректума в зоната на анастомозиране редуцира кръвния ток и макар и релативна хиповаскуларизацията, ако се съчетава дори и с минимално напрежение между двата края на анастомозата рискът от компрометиране на процеса на зарастване се увеличава. Необходима е внимателна преценка на риска и ако е значим по-добре е да се изведе синхронна протективна стома.

Неблагоприятна прогнозата на дисталните КР ангажиращи предната циркумференция на ректална стена при мъжете определя високия процент ЛР 28%.

Върху избора за вид на хирургическата интервенцията за граничните лезии, освен разстоянието от АКР на тумора влияят и локализацията по циркумференцията, стадия, хистологията, пола, възрастта, съпътстващите

заболявания, анатомичните особености, хабитус, ВМІ и от опыта на хирурга.

Инфилтрацията на карцинома в леваторите и сфинктерите е контраиндицирана за СЗО.

Лъчетерапията не променя преживяемостта и смятаме, че на този етап неoadювантна радиотерапия е показана за Т4 дистални КР, като се търси ефект от облъчването за намаляване на тумора.

Дисталните КР инфилтрират екстраперитонеалната част на правото черво и освен сантиметрите от АКР, разположението на тумора по циркумференцията и полът определят възможностите за ангажиране на екстраперитонеалния ректум. Стандартната радикална хирургическа интервенция е R<sub>0</sub> резекция. Независимо, че диагностика е лесна на практика закъснява и превалират новооткритите Т3 и Т4 тумори. Показател за ефикасна терапия е преживяемостта, която за САЩ е 65%, а у нас 26% и е нужна оптимизация на лечението, след като 2/3 от пациентите умират от болестта си. Липсва стандарт на оперативната техника и това се отразява негативно на резултатите. Характерната оперативна техника с стандартен радикализъм, възможности за СЗО и нервсъхраняваща дисекция са основания за отделно разглеждане на дисталните КР, защото R<sub>0</sub> резектатът, а не видът на операцията определя прогнозата. Хирургията остава водеща в лечението на субперитонеалните КР. ТМЕ е „златен стандарт” в оперативното лечение на рака на ректума. Екстрафасциалната дисекция при ТМЕ затруднява ориентацията на хирурга при палпаторното определяне на дисталната граница на тумора и интраабдоминалната резекция създава риск от трансмурна ДРЛ. Зрителният контрол по време на трансаналната резекция постига оптимално отстояние на ДРЛ без компромис. Постигането на R<sub>0</sub> резекции за КР на 3-4 см от АКР позволява увеличаването на дела на СЗО. Използването на стандартна оперативна техника предполага сходни

описания на оперативните препарати. Нервсъхраняващото отпрепарирание на ректума запазва сексуалната функция и инервацията на пикочния мехур, които са важни за постоперативното качество на живот. 1/3 от дисталните КР ангажират предна ректална стена и при мъжете тази локализация влошава прогнозата. Ендоехографските данни за липса на мастна тъкан между тумора и съседните органи в тези случаи изисква предна en-bloc резекция, включваща частична резекция на простата или ексцизия на задната вагинална стена за чисти циркумферентни граници. При жените предната en-bloc резекция е технически по-лесна, така че полът влияе пряко на прогнозата. Експресното хистологично изследване за граничните КР е решаващо, когато има колебания относно интаоперативния избор за вид на хирургическата интервенция. Пациентите трябва да са информирани и мотивирани за СЗО, като запазването на аналната функция да е толкова атрактивно за болните, че те да са склонни да преодолеят неудобства свързани с времената илеостома и СПРР. Възможните следоперативни компликации изискват подробни разяснения и тясна колаборацията между пациент и лекуващ екип. Хранителният режим, медикаменти и упражнения за укрепване на перинеалната мускулатура повлияват благоприятно на инконтиненцията.

Честота на авансиралите КР, персистиращият висок леталитет от заболяването, заедно с проблема за ЛР и ниската петгодишна преживяемост, независимо мултимодалната терапия определят необходимостта от оптимизиране както на диагностиката, така и на лечението на заболяването. Последното може да се постигне със стандартизиране на хирургическата техника за търсене на R0 резектат. Постигането на R0 резекция снижава ЛР под 10% и прави интервенцията определяща за прогнозата. Доскоро в хирургията на дисталния КР превалираха дефинитивните стоми, което инвалидизира болните и влияе негативно както върху психичното, така и на соматично здраве и определя

влошеното постоперативно качество на живот. Независимо от развитието на адювантната и неoadювантната терапи петгодишната преживяемост у нас е ниска и резултатите от лечението на дисталните КР не задоволяват. Смятаме, че едната от причините се дължи на закъснялата диагностика на заболяването, но другата, която е по-важна е, че стандартната оперативна техника за R<sub>0</sub> резектат. Трансмезоректалният дигитален план на дисекция е все още популярен, а той води до висок процент ЛР. Независимо от прогреса на адювантната терапията, водеща е ролята на хирургическата интервенция. Частичната мезоректална ексцизия е радикална алтернатива на ТМЕ за по-проксимални тумори, а запазването на дисталната част от параректалната тъкан редуцира риска от деваскуларизация и съответно намаляват инсуфициенциите.

Установяването на ранните инсуфициенции е важен поради висок риск от усложнения, обусловени от липсата на достатъчно сраствания, които да ограничат процеса. Прекъсването на пасажа в тези случаи цели редуцирането на риска от перитонит или развитието на малкотазов сепсис. Перитонитът изисква навременната хирургическа намеса в адекватен обем и достатъчно радикална за да се saniра фокуса на инфекцията, което е начина за редуциране на оперативния риск и намаление на периоперативния морбидитет и леталитет.

Смятаме, че синхронните стоми са показани при наличие на конкретни индикации и че подходът трябва да е индивидуален за всеки конкретен случай. Динамичното постоперативно клинично наблюдение позволява въздържане от синхронна стома, защото тя може да се осъществи на втори етап, ако ситуацията го налага. Избягването на синхронно стомиране по принцип спестява ненужното прекъсване на пасажа и прави едноетапно хирургическото лечение. Внимателното динамично проследяване на пациента не допуска забавяне на стомирането, ако характерът на инсуфициенцията го налага. Личният опит е от значение

и с подобряването на оперативната техника намалява нуждата от синхронни стоми.

Поради факта, че ранните инсуфициенции (до 3 следоперативен ден) водят до сериозни компликации проходимостта на дренажите е важна за да се отчете моментът на настъпването ѝ.

Контактните дренажи в началото на настъпване на инсуфициенцията задължително трябва да се подържат проходими.

Перитонизацията екстериоризира анастомозата, изолира малкия таз от перитонеалната кухина и е бариера срещу инфекцията. Добрата екстериоризация съчетана с ефикасно дрениране са предпоставки за увеличаване на относителния дял на инсуфициенциите без клинично значение и условие за успешно консервативно третиране.

За осигуряването на оптимални условия за болните с колоректален рак, е нужно повече от извършване на прецизна операция или при нужда комбинирането и с химиотерапия. Осигуряването на качествено лечение на колоректален рак изисква мултидисциплинарни усилия включващи ОПЛ, хирурзи, специалисти по образна диагностика, гастроентеролози, онколози морфолози и други.

Оперативното лечение стои в основата на комплексния терапевтичен подход, целящ трайното излекуване на болните с колоректален рак. Качеството на оперативно лечение се определя освен от избора на подходящ оперативен метод, но и от особеностите на тумора, закономерностите в неговото лимфогенно разпространение и възможностите на предоперативното и интраоперативното стадиране.

Извършването на операция с адекватен обем постига онкологична радикалност и е предпоставка за прецизно морфологично стадиране на раковото заболяване, и определя до голяма степен подхода в следоперативното лечение. Лечението на колоректалният рак е най-успешно в I и II стадии на заболяването, преди туморът да е метастазирал.

Последствията от неточната оценка на лимфния статус водят до развитие на рецидиви при една трета от оперираните болни с „неметастатичен“ колоректален рак.

Лимфният статус се явява като най-важен прогностичен фактор при колоректален рак. Не винаги и навсякъде може да се извърши екзактно предоперативно определяне на лимфния статус. Клиничният преглед и интраоперативната експлорация имат само ориентировъчен характер и са със сравнително ниска чувствителност и специфичност. Срочното интраоперативно хистологично изследване е с ниска чувствителност и не може да открие наличието на микрометастази в лимфните възли.

Неотстраняването на метастатични лимфни възли, намиращи се отвъд границите на стандартната лимфна дисекция, е причина за поява на рецидиви след радикално проведена операция.

### **Латерални граници на тазовата дисекция**

Един от най-трудните въпроси в областта на тазовата хирургия за ректалния рак е как да се получат най-добрите латерални граници за дисекция. Класическите зони на разпространение следва да бъдат възходящо по горната хемороидна артерия към долната мезентериална артерия и странично по вътрешните илиачни или хипогастрични лимфни възли.

Неспособността за избягване на радиалното разпространение на заболяването е основната причина за рецидиви.

Японците, все пак, препоръчват извършване на латерална дисекция спрямо вътрешните илиачни съдове в obturatorните пространства, дори и ако не е видимо съществено заболяване на възлите. Тази техника не се практикува в Съединените Щати, където поддръжниците на радикалната

дисекция поддържат острата тазова дисекция по или медиално на съдовите или мускулно-скелетните граници на тазовите странични стени.

Критиците на суперрадикалната тазова дисекция повдигнаха няколко въпроси: За кои пациенти тази операция е от полза, с оглед на ниската честота на засягане на латералните лимфни възли? Каква е ползата от хипогастричната дисекция на възли, след като малко пациенти с поражения на хипогастрични лимфни възли оцеляват, въпреки дисекцията на хипогастричните лимфни възли?

Суперрадикалната дисекция, латерално на илиачните и хипогастричните съдове, е по-трудна и отнема повече време, с по-висок коефициент на заболяемост (до 80% уринарна ретенция и 76% импотентност).

Хийлд, който е поддръжник на дисекцията по фасция проприя на ректума, тотална мезоректална ексцизия, докладва за изключително нисък коефициент на тазови рецидиви от 5% и висок коефициент на запазване на сфинктера.

### **Дистални граници на резекцията**

Обикновено, 5-сантиметровата дистална граница на резекцията се смята за златния стандарт за операциите, при които се запазва сфинктерът. Възниква съществен проблем при избора на точка на напречния разрез, която да е на по-малко от 5 см от най-ниския край на тумора. Много хирурзи намаляват разстоянията, които прилагат при дисекцията, като се насочват към избраната точка на напречния разрез. И много хирурзи бъркат дисталната граница на дисекцията с дисталната граница на резекцията.

Основната причина за тазовите рецидиви не е недостатъчното дистално разстояние, а тесните латерални граници, които частично се

прилагат при планиране точката на напречния разрез. Уилиямс и сътрудници са демонстрирали по елегантен начин, че низходящото разпространение на тумора над 2 см. е рядко срещано и по принцип се наблюдава единствено при пациенти със слабо диференцирани тумори.<sup>185</sup>

Ключът към правилния избор на точката на напречния разрез на ректума е цялостната мобилизация на ректума преди избиране точката на неговото разделяне.<sup>186</sup> Разстоянията на дисекцията не бива да бъдат нарушавани, тъй като цялостната мобилизация на ректума произтича от това. Макар и хирургът да се стреми към 5-сантиметрово дистално разстояние, то често е по-късо, от порядъка на 3 до 4 см. Еластичността на долния ректум гарантира, че патологичното разстояние е много по-късо от хирургичното. При тези обстоятелства, по-късото дистално разстояние дава възможност преживяването на пациента да не бъде поставено под опасност.<sup>187</sup>

В литературата е обстойно демонстрирано, че операциите, при които се запазва сфинктерът, за рак на средния ректум, се свързват с коефициент на преживяване, по-висок от 5 години, отколкото този, установен при абдоминоперинеалната резекция.

Коефициентът на преживяване от пет години при фаза С на ректален рак на Дюкс, който е лечим посредством ниска предна резекция с тазова лимфаденетомия е близо 60 до 65% без адювантна радиация.<sup>188</sup>

### **Запазване на сексуалните и уринарни функции**

Сексуалната дисфункция може да бъде последствие от тазова хирургия, тъй като средната възраст на пациентите с ректален рак е 62 години. Хипогастричните нерви (симпатиковите влакна) са под по-голям риск, тъй като преминават над сакралния промоториум. Други симпатикови влакна, които образуват тазовия сплит може да бъдат

наранени при латералната дисекция и разделянето на страничните връзки на ректума. Парасимпатиковите влакна от S2 до S4, които отговарят за ерекцията, не са толкова видими, колкото са хипогастричните нерви. Те по принцип се появяват дистално на пириформените мускули.

## 8. ОСНОВНИ ИЗВОДИ:

8.1 Установени са за 46 признака (променливи) при рак на колона и ректума основните обобщаващи статистически характеристики на централната тенденция, статистическото разсейване, асиметрията и ексцеса.

8.2 Формулирани са заключения за статистическата значимост на наблюдавани различия за отделни променливи по възрастови групи и пол (например за рак на колона различия по пол съществуват при кръвна захар).

8.3 Разкрити са статистически валидни връзки при болните от рак на колона и рак на ректума.

8.4 Умеренодиференцираният карцином на колона и на ректума преобладават като степен на диференциация, независимо от възрастта.

8.5 Карциномите с лява локализация (сигма) преобладават над тези с дясна локализация, като тенденцията важи и за двата пола.

8.6 Заболеваемостта от рак на дебелото черво е различна в двата пола, като отношението мъже:жени е съответно 1,5: 1.

8.7 Рецидивите на заболяването при рак на колона и ректума са по – чести във възрастовата група над 61 год.

8.8 Пациентите с рак на колона и рак на ректума стигат до операция в късен стадий (Т3).

8.9 Пикът на заболеваемостта от рак на колона и при двата пола е 68 години.

8.10 Честотата на рака на колона с лява локализация е по – голяма от тази с дясна локализация, като най – голяма е честотата на рака на сигмоидното черво.

8.11 Честотата на рака с лява локализация често е съпроводен с усложнения в протичането на заболяването, което налага

индивидуализиране на подхода и избор на двуетапна оперативна интервенция.

8.12 С най – голяма честота от болните с рак на дебелото черво и рак на правото черво са тези с кръвна група А, следвани от тези с кръвна група О.

8.13 Времетраенето на операцията е най – голямо при пациентите в по – млада възраст (възрастова група до 50г. вкл.).

8.14 Умеренодиференцираният хистологичен вариант на карцинома на колона и карцинома на ректума е с най – голяма честота във възрастовата група до 61 год.

8.15 Нискодиференцираният хистологичен вариант на карцинома на колона е с най – голяма честота във възрастовата група след 61 год.

8.16 Локално авансиралите форми на рака на колона (Т3 и Т4) са с най – голяма честота.

8.17 Предната резекция е операцията с най – голяма честота от оперативните интервенции при рака на правото черво и след индивидуализация на подхода.

## 9. ПРИНОСИ

1. За първи път у нас е получена в такъв обем и от такъв вид емпирична и статистическа информация. Някои от получените резултати имат потвърдителен характер, други – представляват прецизни оценки на честотните разпределения на изследваните съвкупности от данни за болните от рак на колона и на ректума. Изведени са достоверни статистически изводи и заключения за оценяваните параметри, за наличието на съществени различия и връзки между едни или други признаци.

2. Описани, изследвани и проследени са всички видове рецидиви при болни с рак на ректума.

3. За първи път се представя такъв материал по обем с болни (413), оперирани лично от дисертанта и проследени за 15 годишен период.

4. Разработен е собствен прогностичен индекс за предоперативна оценка на необходимостта от индивидуализация на оперативния подход;

5. Изследвана е 10 – годишна преживяемост на голяма група от оперираните болни като далечни резултати.

## 10. КНИГОПИС

---

<sup>1</sup> **Д. Дамянов**, Е. Костадинов, Б. Коруков, П. Първанов, Н. Пенков, Р. Лозанов Г. Генчев. Злокачествени новообразувания на дебелото черво, ректума и ануса – 1992-2006 *X Национална конференция по колопроктология, 5-8.10.2007, Варна*

<sup>2</sup> **Binkert CA**, Ledermann H, Jost R, Saurenmann P, Decurtins M, Zollikofer CL. Acute colonic obstruction: clinical aspects and cost-effectiveness of preoperative and palliative treatment with self-expanding metallic stents ' a preliminary report. *Radiology* 1998; 206:199–204

<sup>3</sup> **Bipat S**, Glas AS, Slors FJ et al. Rectal cancer: local staging and assessment of lymph node involvement with endoluminal US, CT, and MR imaging a metaanalysis. *Radiology* 2004;232:773.

<sup>4</sup> **Пожарлиев Т**, М. Радионов, Й. Благов, Д. Д. Зия, Б. Петров, И. Григоров, Ст. Ковачев, О. Томов Анализ и съпоставяне на резултатите при хирургичното лечение на крк преди 30 години и сега *X Национална конференция по колопроктология, 5-8.10.2007*

<sup>5</sup> **Aarorons, S. A.** Growth factors and cancer. *Science* 254:1146, 1991

<sup>6</sup> **Black WA**, Waugh JM. The intramural extension of carcinoma of the descending colon, sigmoid, and rectosigmoid: a pathologic study. *Surg Gynecol Obstet* 1948; 87:457.

<sup>7</sup> **F. Michor**, Dynamics Of Cancer Progression, *Nature Reviews Cancer* 4, 197-205 (2004);

---

<sup>8</sup> **Parkin DM**, Pisani P, Ferlay J. Global cancer statistics. *CA Cancer J. Clin.* 1999; 49(1): 33–64, 1

<sup>9</sup> **Fabio Grizzi**. Cancer initiation and progression: an unsimplifiable complexity, *Theor Biol Med Model.* 2006; 3: 37.

<sup>10</sup> **Amos EH**, Mendenhall WM, McCarty PJ et al. Postoperative radiotherapy for locally advanced colon cancer. *Ann Surg Oncol* 1996;3:431–436.

<sup>11</sup> **World health organization** <http://www.who.int/whosis/en/index.html>

<sup>12</sup> **Axelrod et al**. From the Cover: Evolution of cooperation among tumor cells -- 103 (36): 13474 -- *Proceedings of the National Academy of Sciences*

<sup>13</sup> **Weber C**. Screening and prevention of carcinoma of the colon and rectum *Ther Umsch.* 2006 May; 63(5): 333-7

<sup>14</sup> **Flood DM** et al. Colorectal cancer incidence in Asian migrants to the United States and their descendants. *Cancer Causes Control* 2000; 11(5):403–411.;

<sup>15</sup> **Parkin DM**, Bray FI, Devesa SS. Cancer burden in the year 2000. The global picture. *Eur. J. Cancer* 2001; 37(suppl 8): S4–66

<sup>16</sup> **Shibuya K et al**. Global and regional estimates of cancer mortality and incidence by site. II. Results for the global burden of disease 2000. *BMC Cancer* 2002; 2: 37

- 
- <sup>17</sup> **Schnall M**, Furth EE, Rosato EF, Kressel HY. Rectal tumor stage: correlation of endorectal MR imaging and pathologic findings. *Radiology* 1994; 190:709–714.
- <sup>18</sup> **Pickhardt PF**, Choi R, Hwang I, et al. Computed tomography virtual colonoscopy to screen for colorectal neoplasia in asymptomatic adults. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349:2191
- <sup>19</sup> **McLeod RS**, Geerts WH, Sniderman KW et al. Subcutaneous heparin versus low-molecular-weight heparin as thromboprophylaxis in patients undergoing colorectal surgery. Results of the Canadian colorectal DVT Prophylaxis Trial: a randomized, double-blind trial. *Ann. Surg.* 2001; 233:438–44.
- <sup>20</sup> **Kakkar VV**, Djazaeri B, Fokm J, Fletcher M, Sculh MF, Westwick J. Low-molecular-weight heparin and prevention of postoperative deep vein thrombosis. *Br. J. Med.* 1982; 284:375–9.
- <sup>21</sup> **Spinelli P**, Mancini A. Use of self-expanding metal stents for palliation of rectosigmoid cancer. *Gastrointest. Endosc.* 2001; 53:203–6
- <sup>22</sup> **Димитрова В.**, И. Вячки, Р. Гайдарски. Холелитиаза, холецистектомия и колоректален рак – ретроспективен анализ - *Хирургия* 1991;44(2):16-20
- <sup>23</sup> **Lopez-Kostner F**, Hool GR, Lavery IC. Management and causes of acute large bowel obstruction. *Surg. Clin. North. Am.* 1997; 77:1265–90

- 
- <sup>24</sup> **Justice AC**, Covinsky KE, Berlin JA. Assessing the generalizability of prognostic information. *Ann. Intern. Med.* 1999; 130:515–24
- <sup>25</sup> **Klabunde CN**, Jones E, Brown ML et al. Colorectal cancer screening with double-contrast barium enema: a national survey of diagnostic radiologists. *AJR Am J. Roentgenol.* 2002; 179:1419–1427.
- <sup>26</sup> **Kapiteijn E**, Matijnen CA, Nagtegaal ID et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345:638–646.
- <sup>27</sup> **Stiewe T**. The p53 family in differentiation and tumorigenesis. *Nat. Rev. Cancer.* 2007 Mar; 7(3): 165-8. Epub 2007 Feb 1.
- <sup>28</sup> **Low RN**, McCue M, Barone R, Saleh F, Song T. MR staging of primary colorectal carcinoma: comparison with surgical histopathological findings. *Abdom. Imaging* 2003; 28(6): 784
- <sup>29</sup> **Knudsen JB**, Nilsson T, Sprechler M et al. Venous and nerve invasion as prognostic factors in postoperative survival of patients with respectable cancer of the rectum. *Dis. Colon Rectum* 1983; 26:613–617
- <sup>30</sup> **Jemal A**, Murray T, Samuels A, Ghafoor A, Ward E, Thun MJ. Cancer statistics. *CA Cancer J. Clin* 2003; 53: 5–26.

- 
- <sup>31</sup> **Jeffers MD**, O'Dowd FM, Mulcahy H, Stagg M, O'Donoghue DP, Toner M. The prognostic significance of immunohistochemically detected lymph node micrometastases in colorectal carcinoma. *J. Pathol.* 1994; 172:183–7
- <sup>32</sup> **Jass JR**, Love SB, Northover JM. A new prognostic classification of rectal cancer. *Lancet* 1987; 1:1303–6
- <sup>33</sup> **Green F**, Page D, Flemming I et al. AJCC cancer staging manual. 6th ed. New York: Springer-Verlag 2002: 113–23
- <sup>34</sup> **Siavash et al.** Signal transducers and activators of transcription insights into the molecular basis of oral cancer. *Crit. Rev. Oral. Biol. Med.* 15(5): 298-307 (2004)
- <sup>35</sup> **Knox L**, Hahn RG, Lane C. A comparison of unsedated colonoscopy and flexible sigmoidoscopy in the family medicine setting: an LA Net study. *J. Am Board Fam. Med.* 2007 Sep-Oct; 20(5): 444-50.
- <sup>36</sup> **Kontoravdis A**, Kalogirou D, Antoniou G, Kontoravdis N, Karakitsos P, Zourlas PA. Prophylactic oophorectomy in ovarian cancer prevention. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 1996; 54(3)
- <sup>37</sup> **Barker PG**, Lunniss PJ, Armstrong P et al. Magnetic resonance imaging of fistula-in-ano technique, interpretation and accuracy. *Clin Radiol.* 1994;49:7–13.

---

<sup>38</sup> **Trudel JL, L. A. Pählman**, Adjuvant Therapy for Colorectal Cancer WolffThe ASCRS Textbook of Colon and Rectal Surgery © 2007 Springer Science+Business Media, LLC

<sup>39</sup> **Parkes BM**, Obeid FN, Sorensen VJ, Horst HM, Fath JJ. The management of massive lower gastrointestinal bleeding. *Am. Surg.* 1993; 59:676–8

<sup>40</sup> **Turpie AG**, Levin MN, Hirsh J et al. A randomized controlled trial of a low-molecular-weight heparin (Enoxaprin) to prevent deep-vein thrombosis in patients undergoing elective hip surgery. *N. Engl. J. Med.* 1986; 315:925–9.

<sup>41</sup> **Lyass S**, Zamir G, Matot I, Goitein D, Eid A, Jurim O. Combined colon and hepatic resection for synchronous colorectal liver metastases. *J. Surg. Oncol.* 2001; 78:17–21

<sup>42</sup> **Graham RA**, Wang S, Catalano PJ, Haller DG. Postsurgical surveillance of colon cancer: preliminary cost analysis of physician examination, carcinoembryonic antigen testing, chest x-ray and colonoscopy. *Ann. Surg.* 1998; 228:59–63

<sup>43</sup> **Harrison LE**, Guillem JG, Paty P, Cohen A. Preoperative carcinoembryonic antigen predicts outcomes in node-negative colon cancer patients: a multivariate analysis of 572 patients. *J. Am Coll. Surg.* 1997; 185: 55–9

<sup>44</sup> **Kronberg O**. Acute obstruction from tumor in the left colon without spread. A randomized trial of emergency colostomy versus resection. *Int. J. Colorectal. Dis.* 1995; 10:1–5

---

<sup>45</sup> **Khalili TM**, Fleshner PR, Hiatt JR et al. Colorectal cancer: comparison of laparoscopic with open approaches. *Dis. Colon Rectum* 1998; 41:832–8

<sup>46</sup> **International Working Group in Colorectal Cancer (IWGCRC)**. An international multidisciplinary approach to the management of advanced colorectal cancer. *Ann. Chir. Gynaecol.* 1998; 87:255–64

<sup>47</sup> **Mellgren A**, Sirivongs P, Rothenberger DA et al. Is local excision adequate therapy for early rectal cancer? *Dis. Colon Rectum* 2000; 43(8): 1064–1071; discussion 1071–1074.

<sup>48</sup> **Paty PB**, Nash GM, Baron P et al. Long-term results of local excision for rectal cancer. *Ann. Surg.* 2002; 236(4): 522–529; discussion 529–530

<sup>49</sup> **Haboubi NY**, O'Dwyer ST, Johnson JS, Gardy R. - Detection of lymph node metastases in colorectal carcinoma *Colorectal Dis.* 2001 Sep;3(5):288-94

<sup>50</sup> **Делийски Т.** и др. Сентинелна биопсия при колоректален карцином. – В: *12<sup>та</sup> Национална конференция на Българската асоциация на хирурзи и гастроентеролози*, 13-15 юни, София, 2002г.

<sup>51</sup> **Делийски Т.** и др. Техника за откриване на лимфни възли при радикални онкологични интервенции върху колона и ректума. – В: *VI Национална конференция по колопроктология*, Варна, 23-25 септември 1999, 38.

<sup>52</sup> **Димитров В**, Т. Делийски. Лимфна дисекция при аноректални и червени тумори. – В: *Лимфна дисекция при карцином на млечната жлеза*,

---

гастроинтестиналния и урогениталния тракт. Под ред. Т. Делийски, В. Димитров. Плевен, ИК „Фотон и АЯ” ООД, 2003. с. 130–195.

<sup>53</sup> **Димитров Д.,** А. Илиева, Т. Делийски, В. Нанев, Т. Бетова, Р. Начев. Маркиране и биопсия на сентинелни лимфни възли при пациенти с карцином на долната и средна трета на ректума *X Национална конференция по колопроктология, 5-8.10.2007, Варна*

<sup>54</sup> **Gualdi GF,** Casciani E, Guadalaxara A et al. Local staging of rectal cancer with transrectal ultrasound and endorectal magnetic resonance imaging: comparison with histologic findings. *Dis Colon Rectum.* 2000 Mar;43(3):338-45.

<sup>55</sup> **Baum ML,** Anish DS, Chalmers TC, Sacks HS, Smith J, Fagerstrom RM. A survey of clinical trials of antibiotic prophylaxis in colon surgery: evidence against further use of no-treatment controls. *N Engl J Med* 1981;305: 795–8.

<sup>56</sup> **Merrick HW,** Turner SS, Dobelbower RR, Bennett JM, Haller D. Large-field external beam irradiation as a surgical adjuvant for node-positive colon carcinoma: an Eastern Cooperative Oncology Group Pilot Study (PA285). *Am. J. Clin. Oncol.* 2000; 23:337–40

<sup>57</sup> **Hughes TG,** Jenevein EP, Poulos E. Intramural spread of colon carcinoma. A pathologic study. *Am J. Surg.* 1983; 146: 697–699

<sup>58</sup> **Bilchik AJ,** Saha S, Wiese D. et al. Molecular staging of early colon cancer on the basis of sentinel node analysis: a multicenter phase II trial. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1128–36

---

<sup>59</sup> **Hughes KS**, Rossi RL. Colorectal cancer metastatic to the liver: resection. In: *Cameron J, ed. Current surgical therapy*. 4th ed. St. Louis: Mosby 1992: 1–5 -

<sup>60</sup> **Fry DE**. Antibiotics in surgery. An overview. *Am J. Surg.* 1988;155:11–5.  
**Gall FP**, Tonak J, Altendorf A. Multivisceral resections in colorectal cancer. *Dis. Colon Rectum* 1987; 30:337– 41

<sup>61</sup> **NIH Consensus Conference**. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA* 1990; 264:1444–1450.

<sup>62</sup> **Colorectal Cancer Collaborative Group**. Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overview of 8,507 patients from 22 randomised trials. *Lancet* 2001; 358:1291–304.

<sup>63</sup> **Compton CC**. Pathology report in colon cancer: what is prognostically important. *Dig. Dis.* 1999; 17:67–79

<sup>64</sup> **Rowe-Jones DC**, Peel AL, Kingston RD, Shaw JF, Teasdale C, Cole DS. Single dose cefotaxime plus metronidazole versus three dose cefuroxime plus metronidazole as prophylaxis against wound infection in colorectal surgery: multicentre prospective randomized study. *BMJ* 1990;300:18–22.

<sup>65</sup> **Brown G**, Richards CJ, Bourne MW et al. Morphologic predictors of lymph node status in rectal cancer using high spatial resolution magnetic resonance imaging with histopathologic comparison. *Radiology* 2003; 227:371–377.

---

<sup>66</sup> **Дамянов Д.,** Е. Костадинов, Колоректален рак *Българска медицинска практика*, Брой 7, Юли 2006 г.

<sup>67</sup> **Pihl E,** Hughes ES, McDermott FT et al. Lung recurrence after curative surgery for colorectal cancer. *Dis. Colon Rectum* 1987; 30:417–419

<sup>68</sup> **Hanna MG Jr,** Hoover HC Jr, Vermoken JB et al. Adjuvant active specific immunotherapy of stage II and stage III colon cancer with autologous tumor cell vaccine: First randomized phase III trials show promise. *Vaccine* 2001; 19: 2576–2582.

<sup>69</sup> **Gordon PH.** Malignant neoplasms of the colon. In: Gordon PH, Nivatvongs S, eds. Principles and practice of surgery for the colon, rectum and anus. St. Louis: *Quality Medical Publishing* 1999: 648–51

<sup>70</sup> **Fielding LP,** Arsenault PA, Chapuis PH et al. Clinicopathological staging for colorectal cancer: an International Documentation System (IDS) and an International Comprehensive Anatomical Terminology (ICAT). *J. Gastroenterol. Hepatol.* 1991; 6:325–44

<sup>71</sup> **Polk HC,** Lopez-Mayor JF. Postoperative wound infection: a prospective study of determinant factors and prevention. *Surgery* 1969; 66:97–103

<sup>72</sup> **Polk HC Jr.** Extended resection for selected adenocarcinomas of the large bowel. *Ann Surg* 1972;175:892–899.

---

<sup>73</sup> **Miettinen RP**, Laitinen ST, Makela JT, Paakkonen ME. Bowel preparation with oral polyethylene glycol electrolyte solution vs. no preparation in elective open colorectal surgery: prospective, randomized study. *Dis. Colon Rectum* 2000; 43:669–77

<sup>74</sup> **Nduka CC**, Monson JR, Menzies-Gow N, Darz A. Abdominal wall metastases following laparoscopy. *Br. J. Surg.* 1994; 81:648–52

<sup>75</sup> **Otchy et al.** Practice Parameters for Colon Cancer. *Dis. Colon Rectum* 2004; 47: 1269–1284

<sup>76</sup> **Påhlman L**, Glimelius B. Pre- or postoperative radiotherapy in rectal and rectosigmoid carcinoma: report from a randomized multicentre trial. *Ann. Surg.* 1990; 211:187–195.

<sup>77</sup> **Laurie JA**, Moertel CG, Fleming TR et al. Surgical adjuvant therapy of large bowel carcinoma: an evaluation of levamisole and the combination of levamisole and fluorouracil. The North Central Cancer Treatment Group and the Mayo Clinic. *J. Clin. Oncol.* 1989; 7:1447–1456.

<sup>78</sup> **Liefers GJ**, Cleton-Jansen AM, Van De Velde CJ et al. Micrometastases and survival in stage II colorectal cancer. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339:223–8

<sup>79</sup> **Sugerbaker PH**, Corlew S. Influence of surgical techniques on survival in patients with colorectal cancer: a review. *Dis. Colon Rectum* 1982; 25:545–557

---

<sup>80</sup> **Grinnell RS.** Distal intramural spread of carcinoma of the rectum and rectosigmoid. *Surg. Gynecol. Obstet.* 1954; 99(4): 421–430.

<sup>81</sup> **Lopez MS, Monafo WW.** Role of extended resection in the initial treatment of locally advanced colorectal carcinoma. *Surgery* 1993; 113:365–72

<sup>82</sup> **Greenson JK, Isenhardt CE, Rice R, Mojzisek C, Houchens D, Martin EW.** Identification of occult micrometastases in pericolic lymph nodes of Dukes' B colorectal cancer patients using monoclonal antibodies against cytokeratin and CC49. *Cancer* 1994; 73: 563–9

<sup>83</sup> **Stone HH, Haney BB, Kolb LD, Geheber CE, Hooper CA.** Prophylactic and preventive antibiotic therapy: timing, duration and economics. *Ann. Surg.* 1979; 189: 691–9.

<sup>84</sup> **Enker WE, Thaler HT, Cranor ML, Polyak T.** Total mesorectal excision in the operative treatment of carcinoma of the rectum. *J. Am Coll. Surg.* 1995; 181(4):335–346.

<sup>85</sup> **Ho Y-H, Seow-Choen F, Leong A, Eu K-W, Nyam D, Teoh M-K.** Randomized, controlled trial of low molecular weight heparin vs. no deep vein thrombosis prophylaxis for major colon and rectal surgery in Asian patients. *Dis. Colon Rectum* 1999; 42:196–203.

<sup>86</sup> **Hartley JE, Mehigan BJ, Qureshi AE, Duthie GS, Lee PW, Monson JR.** Total mesorectal excision: assessment of the laparoscopic approach. *Dis. Colon Rectum* 2001; 44:315–21

- 
- <sup>87</sup> **James RD.** on behalf of the AXIS collaborators: Intraportal 5FU (PVI) and perioperative radiotherapy (RT) in the adjuvant treatment of colorectal cancer (CRCa)-3681 patients randomized in the UK Coordinating Committee on Cancer Research (UKCCCR) AIXS Trial. *Proc. Am Soc. Clin. Oncol.* 1999; 18:264A
- <sup>88</sup> **Jarrett TW,** Vaughan ED Jr. Accuracy of computerized tomography in the diagnosis of colovesical fistula secondary to diverticular disease. *J. Urol.* 1995; 153:44–46.
- <sup>89</sup> **Jones RN,** Wojeski WV. Single-dose surgical prophylaxis using ticarcillin/clavulanic acid (Timentin): a prospective, randomized comparison with cefotaxime. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 1987; 7:219–23.
- <sup>90</sup> **Krook JE,** Moertel CG, Gunderson LL et al. Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 1991; 324(11): 709–715.
- <sup>91</sup> **Steele G,** Ellenberg S, Ramming K et al. CEA monitoring among patients in multi-institutional adjuvant therapy protocols. *Ann. Surg.* 1982; 196:162–169
- <sup>92</sup> **Rouffett F,** Hay J-M et al. Curative resection for left colonic carcinoma: hemicolectomy vs. segmental colectomy. A prospective, controlled multicenter trial. *Dis. Colon Rectum* 1994; 37:651–9
- <sup>93</sup> **Williams NS,** Johnston D. The quality of life after rectal excision for low rectal cancer. *Br. J. Surg.* 1983; 70(8): 460–462.

---

<sup>94</sup> **Saha S**, Monson KM, Bilchik A, Beutler T, Dan AG, Schochet E, Wiese D, Kaushal S, Ganatra B, Desai D. Comparative analysis of nodal upstaging between colon and rectal cancers by sentinel lymph node mapping: a prospective trial. *Dis Colon Rectum*. 2004 Nov;47(11):1767-72.

<sup>95</sup> **Brownson P**, Jenkins SA, Nott D. et al. Mechanical bowel preparation before colorectal surgery: results of a prospective, randomized trial. *Br J Surg* 1992; 79:461–2

<sup>96</sup> **Burkitt DP**. Related disease—related cause? *Lancet* 1969; 2(7632):1229–1231

<sup>97</sup> **Williams ST**, Beart RW. Staging of colorectal cancer. *Semin. Surg. Oncol.* 1992; 8:89–93

<sup>98</sup> **Burke P**, Mealy K, Gillen P, Joyce W, Traynor O, Hyland J. Requirement for bowel preparation in colorectal surgery. *Br J Surg* 1994; 81:580–1

<sup>99</sup> **Branagan G**, Chave H, Fuller C. et al. Can magnetic resonance imaging predict circumferential margin and TNM stage in rectal cancer? *Dis Colon Rectum* 2004; 47:1317.

<sup>100</sup> **Bosset JF**, Pierat M, Van Glabbeke M. Preoperative radiochemotherapy versus preoperative radiotherapy with or without postoperative chemotherapy: progress report of the EORTC 22921 trial . *Radiother Oncol* 2000;56:S52.

---

<sup>101</sup> **Buyse M**, Zeleniuch- Jacquotte A, Chalmers TC. Adjuvant therapy of colorectal cancer: why we still don't know. *JAMA* 1988; 259:3571-8

<sup>102</sup> **Welch JP**. Multiple colorectal tumors: an appraisal of natural history and therapeutic options. *Am. J. Surg.* 1981; 142:274–80

<sup>103</sup> **Tang R**, Wang JY, Chen JS et al. Survival impact of lymph node metastasis in TNM Stage III carcinoma of the colon and rectum. *J. Am. Coll. Surg.* 1995; 180:705–12

<sup>104</sup> **Runkel HS**, Hinz U, Lehnert T, Buhr HJ, Herfarth C. Improved outcome after emergency surgery for cancer of the large intestine. *Br. J. Surg.* 1998; 85:1260–5

<sup>105</sup> **Quirke P**, Durdey P, Dixon MF, Williams NS. Local recurrence of rectal adenocarcinoma due to inadequate surgical resection. Histopathological study of lateral tumour spread and surgical excision - *Lancet*. 1986 Nov 1;2(8514):996-9.

<sup>106</sup> **Herrera-Ornelas L**, Justiniano J, Castillo N, Petrelli NJ, Stulc JP, Mittelman A. Metastases in small lymph nodes from colon cancer. *Arch. Surg.* 1987; 122:1253–6

<sup>107</sup> **Wexner SD**, Cohen SM. Port site metastases after laparoscopic colorectal surgery for cure of malignancy. *Br. J. Surg.* 1995; 82:295–8

---

<sup>108</sup> **Allendorf JD**, Bessler M, Whelan RL et al. Better preservation of immune function after laparoscopic-assisted vs. open bowel resection in a murine model. *Dis Colon Rectum* 1996;39:S67–72

<sup>109</sup> **Etchells E**, McLeod RS, Geerts W, Barton P, Petsky AS. Economic analysis of low-dose heparin vs the lowmolecular weight heparin Enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after colorectal surgery. *Arch. Intern. Med.* 1999; 159:1221–8.

<sup>110</sup> **Quer EA**, Dahlin DC, Mayo CW. Retrograde intramural spread of carcinoma of the rectum and rectosigmoid: a microscopic study. *Surg. Gynecol. Obstet.* 1953; 96(1): 24–30.

<sup>111</sup> **Vernava AM**, Moore BA, Longo WE, Johnson FE. Lower gastrointestinal bleeding. *Dis. Colon Rectum* 1997; 40:846–58

<sup>112</sup> **Drew PJ**, Farouk R, Turnbull LW et al. Preoperative magnetic resonance staging of rectal cancer with an endorectal coil and dynamic gadolinium enhancement. *Br J. Surg.* 1999; 86:250.

<sup>113</sup> **Pollett WG**, Nicholls RJ. The relationship between the extent of distal clearance and survival and local recurrence rates after curative anterior resection for carcinoma of the rectum. *Ann. Surg.* 1983; 198(2): 159–163.

<sup>114</sup> **Bonfanti G**, Bozzetti F, Doci R, et al. Results of extended surgery for cancer of the rectum and sigmoid. *Br J Surg* 1982;69:305–307.

---

<sup>115</sup> **Camunez F**, Echenagusia A, Simo G, Turgano F, Vasquez J, Barreiro-Meiro I. Malignant colorectal obstruction treated by means of self-expanding metallic stents: effectiveness before surgery and in palliation. *Radiology* 2000; 216:492–7

<sup>116</sup> **Cawthorn SJ**, Parums DV, Gibbs NM et al. Extent of mesorectal spread and involvement of lateral resection margin as prognostic factors after surgery for rectal cancer. *Lancet* 1990; 335(8697):1055–1059.

<sup>117</sup> **Collins R**, Scrimgeour A, Yusuf S, Peto R. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. Overview of results of randomized trials in general, orthopedic and urologic surgery. *N. Engl. J. Med* 1988; 318:1162–73.

<sup>118</sup> **Bilchick A**, Martinez SR, Lymphatic mapping and sentinel node analysis in colon cancer. *Clin Colorectal Cancer*. 2005 Jan;4(5):320-4. Review

<sup>119</sup> **Chakravarti A**, Compton CC, Shellito PC et al. Long-term follow-up of patients with rectal cancer managed by local excision with and without adjuvant irradiation. *Ann Surg* 1999; 230(1):49–54

<sup>120</sup> **deSantibanes E**, Lasalle F, McCormack L et al. Simultaneous colorectal and hepatic resections for colorectal cancer: postoperative and long-term outcomes. *J. Am Coll. Surg*. 2002; 195:196–202

---

<sup>121</sup> **Franklin ME**, Rosenthal D, Abrego-Medina D et al. Prospective evaluation of open vs. laparoscopic colon surgery for adenocarcinoma: five-year results. *Dis. Colon Rectum* 1996; 39(Suppl):S35–46

<sup>122</sup> **O’Connell JB et al.** Rates of colon and rectal cancers are increasing in young adults. *Am. Surg.* 2003; 69(10): 866–872.

<sup>123</sup> **Dentsman F**, Lowry A, Vernava A et al. Practice parameters for the prevention of venous thromboembolism. *Dis Colon Rectum* 2000; 43:1037–47.

<sup>124</sup> **Mariotto A et al.** The prevalence of patients with colorectal carcinoma under care in the U.S. *Cancer* 2003; 98(6): 1253–1261

<sup>125</sup> **Dennis JL**, Hvidsten TR, Wit EC, Komorowski J, Bell AK, Downie I, Mooney J, Verbeke C, Bellamy C, Keith WN, Oien KA. Markers of adenocarcinoma characteristic of the site of origin: development of a diagnostic algorithm. *Clin Cancer Res.* 2005 May 15; 11(10): 3766-72.

<sup>126</sup> **Дамянов Д, Е. Константинов.** Лечение на колоректалния карцином – актуални проблеми. – В: *IX Национална конференция по колопроктология – 2005.*

<sup>127</sup> **Adam IJ**, Mohamdee MO, Martin IG et al. Role of circumferential margin involvement in the local recurrence of rectal cancer. *Lancet* 1994;344(8924):707–711.

- 
- <sup>128</sup> **Allendorf JD**, Bessler M, Whelan RL et al. Better preservation of immune function after laparoscopic-assisted vs. open bowel resection in a murine model. *Dis Colon Rectum* 1996;39:S67–72
- <sup>129</sup> **Fletcher JG**, Busse RF, Riederer SJ et al. Magnetic resonance imaging of anatomic and dynamic defects of the pelvic floor in defecatory disorders. *Am J Gastroenterol.* 2003; 98:399.
- <sup>130</sup> **Benson R**, Wong CS, Cummings BJ et al. Local excision and postoperative radiotherapy for distal rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50(5):1309–1316.
- <sup>131</sup> **Falk PM**, Beart RW, Wexner SD et al. Laparoscopic colectomy: a critical appraisal. *Dis Colon Rectum* 1993; 36:28–34
- <sup>132</sup> **Morrow M**, Enker WE. Late ovarian metastases in carcinoma of the colon and rectum. *Arch. Surg.* 1984; 119: 1385–1388
- <sup>133</sup> **Moore JE**, Bokey EL, Newland RC et al. Lymphovascular clearance in laparoscopically assisted right hemicolectomy is similar to open surgery. *ANZ J. Surg.* 1999; 66:605–7
- <sup>134</sup> **Minsky BD**, Mies C, Recht A et al. Resectable adenocarcinoma of the rectosigmoid and rectum. II. The influence of blood vessel invasion. *Cancer* 1988; 61:1417–1424

---

<sup>135</sup> **Michelassi F**, et al. Local recurrence after curative resection of colorectal adenocarcinoma. *Surgery* 1990 108(4):787–792; discussion 792–793.

<sup>136</sup> **McDermott FT**, Hughes ES, Pihl E, et al. Local recurrence after potentially curative resection for rectal cancer in a series of 1008 patients. *Br J Surg* 1985;72:34–37.

<sup>137</sup> **Goldstein NS**, Sanford W, Coffey M, Layfield LJ. Lymph node recovery from colorectal resection specimens removed for adenocarcinoma: trends over time and a recommendation for a minimum number of lymph nodes to be recovered. *Am J. Clin. Pathol.* 1996; 106:209–16.

<sup>138</sup> **Glimelius B**, Grönberg H, Järhult J, Wallgren A, Cavallin-Ståhl E. A systematic overview of radiation therapy in rectal cancer. *Acta Oncol.* 2003; 42:476–492.

<sup>139</sup> **Delgado S**, Lacy AM, Filella X et al. Acute phase response in laparoscopic and open colectomy in colon cancer: randomized study. *Dis Colon Rectum* 2001; 44: 638–46.

<sup>140</sup> **de Gramont A**, Tournigand C, Andre T, Larsen AK, Louvet C. Targeted agents for adjuvant therapy of colon cancer. *Semin Oncol.* 2006; 33, 6 Suppl 11: S42-5.

<sup>141</sup> **Dauphine CE**, Tan P, Beart RW, Vukasin P, Cohen H, Corman ML. Placement of self-expanding metal stents for acute management of large-bowel obstruction: a collective review. *Ann. Surg. Oncol.* 2002; 9:574–9.

---

<sup>142</sup> **Cutait R**, Lesser ML, Enker WE. Prophylactic oophorectomy in surgery for large-bowel cancer. *Dis. Colon Rectum* 1983;26:6–11.

<sup>143</sup> **Curly SA**, Carlson GW, Shumate CR, et al. Extended resection for locally advanced colorectal carcinoma. *Am J Surg* 1992;163: 553–559.

<sup>144</sup> **Cserni G**, Vajda K, Tarjan M, Bori R, Svebis M, Baltas B. Nodal staging of colorectal carcinomas from quantitative and qualitative aspects. Can lymphatic mapping help staging? *Pathol. Oncol. Res.* 1999;5:291–6.

<sup>145</sup> **Corman ML**. Carcinoma of the colon. In: *Corman ML, ed. Colon and rectal surgery*. Philadelphia: Lippincott- Raven 1998:625–732.

<sup>146</sup> **Cooper HS**, Slemmer JR. Surgical pathology of carcinoma of the colon and rectum. *Semin Oncol.* 1991; 18:367–380.

<sup>147</sup> **Hodgson DC**, Zhang W, Zaslavsky AM et al. Relation of hospital volume to colostomy rates and survival for patients with rectal cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 2003; 95(10): 708–716.

<sup>148</sup> **Laffer U**, Maubach R, Metzger U et al. Randomized trial of adjuvant perioperative chemotherapy in radically resected colorectal cancer (SAKK 40/87). *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 1998; 17:256A.

<sup>149</sup> **Lavin PT**, Day J, Holyoke ED et al. A statistical evaluation of baseline and follow-up carcinoembryonic antigen in patients with resectable colorectal carcinoma. *Cancer* 1981; 47:823–826.

---

<sup>150</sup> **Malassagne B**, Valleur P, Serra J et al. Relationship of apical lymph node involvement to survival in resected colon carcinoma. *Dis. Colon Rectum* 1993; 36:645–53.

<sup>151</sup> **Spencer S**. Modeling Somatic Evolution in Tumorigenesis PLoS Comput Biol. 2006 August; 2(8): e108.

<sup>152</sup> **Masui H**, Ike H, Yamaguchi S et al. Male sexual function after autonomic nerve-preserving operation for rectal cancer. *Dis. Colon Rectum* 1996; 39(10): 1140–1145.

<sup>153</sup> **Hernanz F**, Revuelta S, Redondo C, Madrazo C, Castillo J, Gomez-Fleitas M. Colorectal adenocarcinoma: quality of the assessment of lymph node metastases. *Dis. Colon Rectum* 1994; 37:373–7.

<sup>154</sup> **Gonzalez QH**, Heslin MJ, Shore G et al. Results of long-term follow-up for transanal excision for rectal cancer. *Am Surg.* 2003; 69(8):675–678; discussion 678.

<sup>155</sup> **Mamounas E**, Wieand S, Wolkmark N et al. Comparative efficacy of adjuvant chemotherapy in patients with Dukes' B versus Dukes' C colon cancer: results from four National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project adjuvant studies (C-01, C-02, C-03 and C04) . *J. Clin. Oncol.* 1999; 17:1349-55.

<sup>156</sup> **Matheson NA**. Management of obstructed and perforated large bowel carcinoma. *Baillieres Clin. Gastroenterol.* 1989; 3:671–97.

- 
- <sup>157</sup> **Hayash N**, Egami H, Kai M, Kurusu Y, Takano S, Ogawa M. No-touch isolation technique reduces intraoperative shedding of tumor cells into the portal vein during resection of colorectal cancer. *Surgery* 1999; 125:369–74.
- <sup>158</sup> **Sielezneff I**, Salle E, Antoine K, Thirion X, Brunet C, Sastre B. Simultaneous bilateral oophorectomy does not improve prognosis of postmenopausal women undergoing colorectal resection for cancer. *Dis. Colon Rectum* 1997; 40(11): 1299–1302.
- <sup>159</sup> **Havenga K**, DeRuiter MC, Enker WE, Welvaart K. Anatomical basis of autonomic nerve-preserving total mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg* 1996;83(3):384–388.
- <sup>160</sup> **Wiggers T**, Jeekel J, Arends JW et al. No-touch isolation technique in colon cancer. A controlled prospective trial. *Br. J. Surg.* 1988; 75:409–15.
- <sup>161</sup> **Tjandra JJ et al.** Practice Parameters for the Management of Rectal Cancer (Revised) *Dis. Colon Rectum* 2005; 48:411–423.
- <sup>162</sup> **Taylor M**, Forster J, Langer B, Taylor BR, Greig PD, Mahut C. A study of prognostic factors for hepatic resection for colorectal metastases. *Am. J. Surg.* 1997; 173:467–71.
- <sup>163</sup> **Scott KW**, Grace RH. Detection of lymph node metastases in colorectal carcinoma before and after fat clearance. *Br. J. Surg.* 1989; 76:1165–7.

---

<sup>164</sup> **Heald RJ.** Rectal cancer: anterior resection and local recurrence— a personal view. *Perspect Colon Rectal Surg.* 1988; 1(2): 1–26.

<sup>165</sup> **Heald RJ.** The ‘Holy Plane’ of rectal surgery. *J. R. Soc. Med.* 1988; 81(9): 503–508.

<sup>166</sup> **Yarbro JW,** Page DL, Fielding LP, Partridge EE, Murphy GP. American Joint Committee on Cancer prognostic factors consensus conference. *Cancer* 1999; 86:2436–46.

<sup>167</sup> **Zmora O,** Wexner S, Hajjar L et al. Trends in preparation for colorectal surgery: survey of the members of the American Society of Colon and Rectal Surgeons. *Am. Surg.* 2003; 69:150–4.

<sup>168</sup> **Wolff B.** The ASCRS Textbook of Colon and Rectal Surgery © 2007 Springer Science+Business Media, LLC.

<sup>169</sup> **Winawer SJ,** Stewart ET, Zauber AG et al. A comparison of colonoscopy and double-contrast barium enema from surveillance after polypectomy. *New Engl. J. Med.* 2000; 342:1766–1772.

<sup>170</sup> **Wanebo HJ,** Chu QD, Vezeridis MP, Soderberg C. Patient selection for hepatic resection of colorectal metastases. *Arch. Surg.* 1996; 131:322–8.

<sup>171</sup> **Philipshen SJ,** Heilweil M, Quan SHQ, et al. Patterns of pelvic recurrence following definitive resections of rectal cancer. *Cancer* 1984;53:1354–1362.

---

<sup>172</sup> **Wingo PA et al.** Long-term trends in cancer mortality in the United States, 1930–1998. *Cancer* 2003; 97(12 suppl): 3133–3275.

<sup>173</sup> **Williams NS**, Dixon MF, Johnston D. Reappraisal of the 5 centimetre rule of distal excision for carcinoma of the rectum: a study of distal intramural spread and of patients' survival. *Br. J. Surg.* 1983; 70(3): 150–154.

<sup>174</sup> Ранчов, Г. Биостатистика и биоматематика (концепции, методи, приложения), С., Еко Принт, 2008.

<sup>175</sup> Biswas, A., et al. Statistical advances in the biomedical sciences, 2008.

<sup>176</sup> Hosmer, D., S.Lameshow. Applied survival analysis, Massachusetts, 2008.

<sup>177</sup> Paul Kinnear, Colin Gray. SPSS for Windows Made Simple. Psychology Press, East Sussex, UK, 1997, p386.

<sup>178</sup> Lloyd Fisher, Gerald van Belle. Biostatistics. A Methodology for the Health Sciences. John Wiley & Sons, INC. New York. 1993, p991.

<sup>179</sup> S. McKillup. Statistics Explained. An Introductory Guide for Life Scientists. 2005.

<sup>180</sup> **Zagoria RJ**, Schlarb CA, Ott DJ et al. Assessment of rectal tumor infiltration utilizing endorectal MR imaging and comparison with endoscopic rectal sonography. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 1995; 19:752–758.

---

<sup>181</sup> **Дамянов Д., П. Куртев** Настояще и перспективи за лечение на коло-ректалния карцином *X Национална конференция по колопроктология, 5-8.10.2007, Варна.*

<sup>182</sup> **Benson AB III, Shrag D, Somerfield MR et al.** American Society of Clinical Oncology recommendations on adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22:3408-19.

<sup>183</sup> **Hoffman G, Baker J, Fitchett C, Vansant J.** Laparoscopic-assisted colectomy. Initial experience. *Ann. Surg.* 1994; 219:732–43.

<sup>184</sup> **McArdle CS, Hole D.** Impact of variability among surgeons on postoperative morbidity and mortality and ultimate survival. *BMJ* 1991; 302(6791): 1501–1505.

<sup>185</sup> **Farner F, Lichliter W, Kuhn J, Fisher T.** Total colectomy versus limited colonic resection for acute lower gastrointestinal bleeding. *Am J. Surg.* 1999; 178:587–91.

<sup>186</sup> **Vogl TJ, Pegios W, Mack MG et al.** Accuracy of staging rectal tumors with contrast-enhanced transrectal MR imaging. *AJR Am. J. Roentgenol* 1997; 168:1427.

<sup>187</sup> **Santos JC, Batista J, Sirimarco MT, Guimaraes AS, Levy CE.** Prospective randomized trial of mechanical bowel preparation in patients undergoing elective colorectal surgery. *Br. J. Surg.* 1994; 81:1673–6.

---

<sup>188</sup> **Brown G**, Radcliffe AG, Newcombe RG, Dallimore NS, Bourne MW, Williams GT. Preoperative assessment of prognostic factors in rectal cancer using high-resolution magnetic resonance imaging. *Br J Surg* 2003; 90(3):355–364.

## ПРИЛОЖЕНИЯ:

### Рак на колона

Тестове на Колмогоров-Смирнов за проверка на разпределението

Табл. Тест на Колмогоров-Смирнов за формата на честотните разпределения (нормална крива) на болните от рак на колона.

Признаци	N	Kolmogorov-Smirnov Z	p
Възраст	218	1,60	0,0116
Hb (g/l)	217	0,78	0,5834
Hct	217	1,03	0,2411
Er(x10 <sup>12</sup> /L)	217	0,79	0,5599
WBC(x10 <sup>9</sup> /L)	217	2,33	0,0000
Plt(x10 <sup>9</sup> /L)	217	1,11	0,1670
CUE (mm/h)	109	1,29	0,0718
INR	173	1,89	0,0016
Фибриноген (g/l)	138	1,24	0,0928
Протромбиново време (сек.)	177	0,64	0,7998
K (mmol/L)	215	1,03	0,2427
Na (mmol/L)	215	2,09	0,0003
ASAT (U/L)	186	3,88	0,0000
ALAT (U/L)	186	3,45	0,0000
GGT (U/L)	91	2,49	0,0000
Алк. фосфатаза (U/L)	92	2,13	0,0002
Амилаза	63	1,89	0,0015
Кръвна захар (mmol/l)	208	1,88	0,0017
Bill.tot. (mkmol/l)	132	4,58	0,0000
Bill.dir. (mkmol/l)	85	1,92	0,0013
Урея (mmol/l)	78	1,99	0,0007
Общ белтък (g/l)	187	0,80	0,5465
Албумин (g/l)	147	0,91	0,3811
СА-19-9 (U/ml)	95	3,24	0,0000
CEA (ngr/ml)	96	3,35	0,0000
Времетраене на операцията	217	2,33	0,0000
Кръвозагуба (ml)	216	3,40	0,0000
Болничен престой	218	2,88	0,0000

	Рак на колона					
	Мъже			Жени		
	N	Kolmogorov-Smirnov Z	p	N	Kolmogorov-Smirnov Z	p
Възраст	131	1,78	0,0035	87	0,90	0,3914
Hb (g/l)	130	0,70	0,7163	87	0,59	0,8732
Hct	130	1,12	0,1632	87	0,42	0,9942
Er(x10 <sup>12</sup> /L)	130	0,58	0,8868	87	0,91	0,3747
WBC(x10 <sup>9</sup> /L)	130	1,97	0,0009	87	1,36	0,0495
Plt(x10 <sup>9</sup> /L)	130	1,34	0,0548	87	0,61	0,8509
СУЕ (mm/h)	71	0,92	0,3676	38	1,27	0,0784
INR	108	1,64	0,0092	65	1,03	0,2385
Фибриноген (g/l)	83	0,91	0,3807	55	1,05	0,2248
Протромбиново време (сек.)	112	0,72	0,6786	65	0,72	0,6782
K (mmol/L)	128	0,75	0,6333	87	0,93	0,3475
Na (mmol/L)	128	1,91	0,0014	87	0,98	0,2917
ASAT (U/L)	117	2,90	0,0000	69	2,78	0,0000
ALAT (U/L)	117	1,76	0,0040	69	2,67	0,0000
GGT (U/L)	56	1,81	0,0028	35	2,29	0,0001
Алк. фосфатаза (U/L)	57	2,10	0,0003	35	0,97	0,2986
Амилаза	44	1,80	0,0032	19	0,65	0,7981
Кръвна захар (mmol/l)	125	1,89	0,0015	83	0,80	0,5471
Bill.tot. (mkmol/l)	83	3,88	0,0000	49	1,05	0,2221
Bill.dir. (mkmol/l)	52	1,39	0,0412	33	1,21	0,1047
Урея (mmol/l)	51	2,09	0,0003	27	0,84	0,4821
Общ белтък (g/l)	110	0,59	0,8795	77	0,85	0,4694
Албумин (g/l)	83	0,73	0,6539	64	0,93	0,3576
СА-19-9 (U/ml)	56	2,43	0,0000	39	1,34	0,0544
СЕА (ngr/ml)	54	2,90	0,0000	42	1,54	0,0169
Времетраене на операцията	131	1,50	0,0223	86	1,86	0,0020
Кръвозагуба (ml)	131	2,69	0,0000	85	2,08	0,0003
Болничен престой	131	2,20	0,0001	87	1,66	0,0081

	Рак на колона								
	Възрастови групи								
	<=50			51- 60			61+		
	N	Kolmogorov-Smirnov Z	p	N	Kolmogorov-Smirnov Z	p	N	Kolmogorov-Smirnov Z	p
Възраст	26	0,92	0,3617	39	1,13	0,1534	153	0,93	0,3484
Hb (g/l)	25	0,94	0,3394	39	0,79	0,5614	153	0,93	0,3471
Hct	25	0,59	0,8832	39	0,55	0,9272	153	0,94	0,3408
Er(x10 <sup>12</sup> /L)	25	0,78	0,5741	39	0,80	0,5406	153	0,52	0,9535
WBC(x10 <sup>9</sup> /L)	25	0,75	0,6207	39	0,62	0,8343	153	2,46	0,0000
Plt(x10 <sup>9</sup> /L)	25	0,59	0,8789	39	1,23	0,0975	153	1,03	0,2388
СУЕ (mm/h)	9	0,77	0,5871	14	0,78	0,5849	86	1,19	0,1183
INR	22	1,27	0,0786	33	0,83	0,4976	118	1,52	0,0196
Фибриноген (g/l)	12	0,61	0,8469	27	0,92	0,3647	99	0,90	0,3871
Протромбиново време (сек.)	21	0,54	0,9353	36	1,26	0,0817	120	0,79	0,5662
K (mmol/L)	23	0,94	0,3437	39	0,55	0,9221	153	1,22	0,1019
Na (mmol/L)	23	1,10	0,1795	39	0,90	0,3866	153	1,80	0,0030
ASAT (U/L)	23	1,87	0,0019	35	1,69	0,0065	128	2,74	0,0000
ALAT (U/L)	23	2,06	0,0004	35	1,53	0,0182	128	2,37	0,0000
GGT (U/L)	12	0,79	0,5623	11	1,29	0,0721	68	2,35	0,0000
Алк. фосфатаза (U/L)	13	0,73	0,6567	12	0,91	0,3802	67	1,95	0,0010
Амилаза	11	0,61	0,8459	9	0,58	0,8895	43	1,86	0,0020
Кръвна захар (mmol/l)	26	0,66	0,7704	37	0,92	0,3597	145	1,59	0,0130
Bill.tot. (mkmol/l)	19	0,69	0,7345	24	0,95	0,3233	89	4,07	0,0000
Bill.dir. (mkmol/l)	11	0,79	0,5563	20	0,93	0,3479	54	1,51	0,0208
Урея (mmol/l)	10	0,55	0,9221	18	1,59	0,0125	50	1,49	0,0232
Общ белтък (g/l)	19	0,72	0,6778	38	0,81	0,5208	130	0,65	0,7986
Албумин (g/l)	20	0,68	0,7418	37	0,84	0,4875	90	1,01	0,2624
СА-19-9 (U/ml)	12	0,68	0,7433	14	1,19	0,1197	69	3,06	0,0000
СЕА (ngr/ml)	13	1,39	0,0425	15	0,92	0,3701	68	2,99	0,0000
Времетраене на операцията	25	0,98	0,2903	39	1,01	0,2588	153	1,96	0,0009
Кръвозагуба (ml)	25	1,49	0,0240	39	1,22	0,1009	152	2,86	0,0000
Болничен престой	26	0,97	0,3009	39	1,39	0,0420	153	2,42	0,0000

## Рак на ректума

### Тестове на Колмогоров-Смирнов за проверка на разпределението

Табл. Тест на Колмогоров-Смирнов за формата на честотните разпределения (нормална крива) на болните от рак на ректума.

Признаци	N	Kolmogorov-Smirnov Z	p
Възраст	195	1,44	0,0318
Hb (g/l)	195	0,85	0,4609
Hct	194	1,20	0,1149
Er( $\times 10^{12}/L$ )	192	0,68	0,7502
WBC( $\times 10^9/L$ )	194	1,79	0,0033
Plt( $\times 10^9/L$ )	192	1,60	0,0119
СУЕ (mm/h)	116	1,26	0,0846
INR	130	2,88	0,0000
Фибриноген (g/l)	113	1,74	0,0047
Протромбиново време (сек.)	137	2,10	0,0003
K (mmol/L)	192	1,45	0,0295
Na (mmol/L)	192	1,24	0,0902
ASAT (U/L)	159	3,47	0,0000
ALAT (U/L)	163	3,08	0,0000
GGT (U/L)	82	2,58	0,0000
Алк. фосфатаза (U/L)	81	1,11	0,1717
Амилаза	44	1,25	0,0864
Кръвна захар (mmol/l)	189	1,46	0,0283
Bill.tot. (mkmol/l)	122	0,98	0,2869
Bill.dir. (mkmol/l)	55	1,14	0,1482
Урея (mmol/l)	51	1,18	0,1226
Общ белтък (g/l)	162	1,41	0,0369
Албумин (g/l)	134	0,90	0,3968
СА-19-9 (U/ml)	83	3,22	0,0000
СЕА (ngr/ml)	73	2,43	0,0000
Времетраене на операцията	195	3,01	0,0000
Кръвозагуба (ml)	179	2,43	0,0000
Болничен престой	195	1,38	0,0434

	Рак на ректума					
	Мъже			Жени		
	N	Kolmogorov-Smirnov Z	p	N	Kolmogorov-Smirnov Z	p
Възраст	133	1,08	0,1899	62	0,95	0,3215
Hb (g/l)	133	0,71	0,6982	62	0,42	0,9945
Hct	132	0,94	0,3442	62	3,78	0,0000
Er(x10 <sup>12</sup> /L)	131	0,69	0,7206	61	0,64	0,8055
WBC(x10 <sup>9</sup> /L)	133	1,47	0,0266	61	0,88	0,4276
Plt(x10 <sup>9</sup> /L)	131	1,73	0,0051	61	0,91	0,3852
СУЕ (mm/h)	75	1,24	0,0941	41	0,86	0,4463
INR	88	2,48	0,0000	42	1,04	0,2329
Фибриноген (g/l)	69	1,55	0,0160	44	0,97	0,3081
Протромбиново време (сек.)	91	1,91	0,0013	46	0,95	0,3218
K (mmol/L)	130	1,24	0,0938	62	1,09	0,1833
Na (mmol/L)	130	1,26	0,0849	62	1,45	0,0304
ASAT (U/L)	108	3,04	0,0000	51	1,94	0,0011
ALAT (U/L)	110	2,48	0,0000	53	2,10	0,0003
GGT (U/L)	50	2,11	0,0003	32	0,86	0,4429
Алк. фосфатаза (U/L)	50	1,45	0,0296	31	0,83	0,4993
Амилаза	29	0,72	0,6835	15	0,83	0,4917
Кръвна захар (mmol/l)	130	1,40	0,0389	59	0,83	0,4947
Bill.tot. (mkmol/l)	79	0,87	0,4319	43	0,57	0,8967
Bill.dir. (mkmol/l)	41	0,96	0,3132	14	0,78	0,5814
Урея (mmol/l)	39	1,27	0,0813	12	0,73	0,6684
Общ белтък (g/l)	110	1,03	0,2355	52	1,26	0,0826
Албумин (g/l)	84	0,91	0,3732	50	0,55	0,9235
СА-19-9 (U/ml)	51	2,37	0,0000	32	0,84	0,4768
СЕА (ngr/ml)	42	2,41	0,0000	31	1,03	0,2395
Времетраене на операцията	133	2,34	0,0000	62	1,88	0,0018
Кръвозагуба (ml)	123	2,27	0,0001	56	2,12	0,0002
Болничен престой	133	1,28	0,0748	62	0,82	0,5123

	Рак на ректума								
	Възрастови групи								
	<=50			51- 60			61+		
	N	Kolmogorov-Smirnov Z	p	N	Kolmogorov-Smirnov Z	p	N	Kolmogorov-Smirnov Z	p
Възраст	27	0,98	0,2875	38	1,23	0,0986	130	0,96	0,3114
Hb (g/l)	27	0,68	0,7419	38	0,48	0,9732	130	0,96	0,3135
Hct	26	0,78	0,5844	38	0,41	0,9966	130	1,27	0,0798
Er(x10 <sup>12</sup> /L)	26	0,81	0,5323	38	0,50	0,9648	128	0,50	0,9659
WBC(x10 <sup>9</sup> /L)	27	0,98	0,2977	38	1,05	0,2210	129	1,26	0,0851
Plt(x10 <sup>9</sup> /L)	27	0,90	0,3917	37	0,80	0,5522	128	1,42	0,0346
СУЕ (mm/h)	15	0,96	0,3177	20	0,86	0,4510	81	1,19	0,1193
INR	21	1,14	0,1499	21	0,70	0,7189	88	2,41	0,0000
Фибриноген (g/l)	14	0,62	0,8416	17	0,68	0,7471	82	1,97	0,0009
Протромбиново време (сек.)	16	0,95	0,3259	22	0,74	0,6435	99	1,86	0,0020
K (mmol/L)	27	0,85	0,4648	37	0,99	0,2813	128	1,11	0,1680
Na (mmol/L)	27	0,93	0,3511	37	1,20	0,1132	128	0,89	0,4131
ASAT (U/L)	20	1,25	0,0897	28	1,39	0,0411	111	3,04	0,0000
ALAT (U/L)	20	1,29	0,0727	28	1,21	0,1067	115	2,74	0,0000
GGT (U/L)	13	1,14	0,1507	12	0,87	0,4311	57	2,31	0,0000
Алк. фосфатаза (U/L)	7	0,79	0,5543	13	0,76	0,6166	61	1,02	0,2539
Амилаза	5	0,93	0,3512	6	0,66	0,7807	33	1,02	0,2509
Кръвна захар (mmol/l)	26	0,86	0,4554	36	0,68	0,7423	127	1,64	0,0095
Bill.tot. (mkmol/l)	15	1,06	0,2155	20	0,72	0,6705	87	0,72	0,6778
Bill.dir. (mkmol/l)	8	0,51	0,9565	10	0,66	0,7812	37	0,90	0,3986
Урея (mmol/l)	3	0,67	0,7660	7	0,98	0,2966	41	0,84	0,4884
Общ белтък (g/l)	21	1,34	0,0537	35	0,54	0,9312	106	1,29	0,0732
Албумин (g/l)	16	0,93	0,3496	24	0,47	0,9804	94	0,98	0,2943
СА-19-9 (U/ml)	14	1,25	0,0882	12	0,62	0,8363	57	2,64	0,0000
СЕА (ngr/ml)	15	1,36	0,0498	12	1,49	0,0236	46	2,09	0,0003
Времетраене на операцията	27	1,32	0,0599	38	1,86	0,0020	130	2,26	0,0001
Кръвозагуба (ml)	25	0,79	0,5663	35	1,65	0,0086	119	1,90	0,0015
Болничен престой	27	0,78	0,5790	38	0,65	0,7991	130	1,26	0,0831