МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ КАТЕДРА ПО ХИРУРГИЯ

КЛИНИКА ПО ХИРУРГИЯ “ПРОФ. АЛЕКСАНДЪР СТАНИШЕВ”

УМБАЛ “АЛЕКСАНДРОВСКА”ЕАД

==========

Дисертационен труд

за присъждане на образователна и научна степен

„ДОКТОР”

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

Д-Р СВЕТОСЛАВ ЙОРДАНОВ ТОШЕВ

асистент в Катедра по хирургия, МФ, МУ – София,

Клиника по хирургия, УМБАЛ ”Александровска” ЕАД - София

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

София 2015

СЪДЪРЖАНИЕ

1. ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ....4
2. ВЪВЕДЕНИЕ 6
3. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР....9
3.1. Съвременни тенденции на проблема с КРК и неговите усложнени форми....9
3.2. Епидемиология, етиология и ход на заболяването....14
3.3. Диагностични методи и скрининг на усложнения КРК....24
3.3.1. Методи на предоперативна диагностика и стадиране на КРК и неговите усложнени форми....26
3.3.2. Предоперативно стадиране и оценка....34
3.4. Оперативни методи левостранен КРК и неговите усложнени форми....52
3.4.1. Разлика в поведението при пациентите с КРК оперирани в планов и спешен порядък....52
3.4.2. Клинична характеристика на усложнения левостранен колоректален карцином....57
3.5. Клинични форми на изява на усложнения КРК....66
3.5.1. Обструктивен КРК....66
3.5.2. Перфорация на колона при усложнен КРК....76
3.5.3. Кървене от колона и ректума при усложнен КРК....80
3.5.4. Други видове усложнения при левостранен КРК....81
3.6. Въпроси и изводи от литературния обзор....84
4. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ 85
5. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ....87
5.1. Материал....87
5.2. Методи....91
5.2.1 Класификация на усложнения КРК....91
5.2.2 Клинични и диагностични методи....92
5.2.3 Предоперативна подготовка на болните с усложнен КРК....101
5.2.4 Оперативни методи....103
5.2.5 Статистически методи....105
6. СОБСТВЕНИ ПРОУЧВАНИЯ....108
6.1. Разпределение на болните в зависимост от локализацията на развитие на туморния процес....109
6.2. Разпределение на болните в зависимост от вида усложнение по класификация....110
6.3. Разпределение на болните според наличието на първичен или рецидивен усложнен КРК....111
6.4. Разпределение на болните в зависимост от кръвногруповата

си принадлежност.....113
6.5. Разпределение на болните в зависимост от Т-стадия на развитие на тумора.....114
6.6. Разпределение на болните в зависимост от наличието на синхронни метастази в черния дроб.....115
6.7. Разпределение на болните в зависимост от изолирания брои нормални или метастатични лимфни възли.....121
6.8. Разпределение на болните спрямо изследваните предоперативно нива на туморни маркери.....124
6.9. Разпределение на болните починали по време на болничния престой.....127
7. РЕЗУЛТАТИ.....128
7.1. Сравнителен анализ на общата преживяемост при болните с усложнен левостранен КРК.....128
7.2. Сравнителен анализ на пациентите по пол и възраст и вида на усложнение на КРК, довело до извършването на оперативна интервенция.....131
7.3. Сравнителен анализ според локализацията на тумора и формата на усложнение на КРК настъпило при пациентите 134
7.4. Сравнителен анализ на пациентите, съобразно степента на диференциация на тумора и вида на усложнение на КРК.....139
7.5. Сравнителен анализ на пациентите в зависимост от оперативната интервенция радикална/палиативна.....141
7.6. Сравнителен анализ на пациентите съобразно локалната инвазия (Т4) и формата на настъпило усложнение по класификаци.....144
7.7. Сравнителен анализ на пациентите съобразно N и M категорията и формата на настъпило усложнение.....147
7.8. Сравнителен анализ на извършените различни видове оперативни интервенции при нашите болни.....152
7.9. Сравнителен анализ на болните в зависимост от стойностите на албумина и формата на усложнение на КРК.....164
7.10. Сравнителен анализ на болните в зависимост вида оперативно/неоперативно усложнение настъпило при тях 169
7.11. Сравнителен анализ на вида усложнение на КРК настъпило при пациентите и средния болничен престой.....173
8. ОБСЪЖДАНЕ НА РЕЗУЛТАТИТЕ.....176
9. ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....187
10. ИЗВОДИ.....191
11. ПРИНОСИ.....193
12. ПУБЛИКАЦИИ СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИЯТА.....195
13. БИБЛИОГРАФИЯ.....197

1. ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ:

КРК – колоректален карцином(КРК)

СЗО – Световна здравна организация

UICC – International Union Against Cancer

AJCC – American Joint Committee of Cancer

IARC – International Agency for Research in Cancer

ESMO – European Society of Medical Oncology

NCI – National Cancer Institute

EJSO – European Journal of Surgical Oncology

НКРК – наследствения колоректален карцином

ФКС – фиброколноскопия

CEA – карциноембрионален антиген (CEA)

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

ЕКГ – електрокардиограма

ЕхоКГ – ехо – кардиография

ГИТ – гастроинтестинален тракт

УЗД – ултразвукова диагностика

ФИД – функционално изследване на дишането

АКР – алкално – киселинно равновесие

СТ – компютърна томография (КТ)

MI – метастатичен индекс

ЧМ – чернодробни метастази

MRI – магнитно – резонансна томография (МРТ)

PET – Позитронно – емисионна томография

APR – абдомино – перинеална резекция (АПР)

TEM – трансректална ендоскопска микрохирургия (ТЕМ)

TME – тотална мезоректална ексцизия (ТМЕ)

М2 – РК – туморен маркер димер на пируват киназата (М2 – РК)

Литературната справка е направена с помоща на интернет браузари като са използвани архивите в PubMed, MedLine and Cochrane Library databases за периода до април 2014г. Проучена бе и достъпната литература на български и английски в периодиката на архивите в Централна медицинска библиотека.

За ключови думи бяха използвани: ‘colonic neoplasm’,‘colorectal‘, ‘intestinal obstruction’, ‘peritonitis’, ‘stents’,‘colectomy’. Както и комбинация от следните: ‘colonic obstruction’, ‘colonic bleedig’, ‘colonic stents’, ‘Hartmann’s operation’, ‘colonic irrigation’,‘colostomy’,‘anastomosis’.

2. ВЪВЕДЕНИЕ

Злокачествените заболявания представляват сериозен проблем в цялостната структура на публичното здравеопазване, като са и значителен социално-икономически проблем на всяка страна. Колоректалният карцином (КРК) е широко разпространено заболяване и представлява изключително важен социално - здравен проблем, породен от нарастващата му честота през последните години, вкл. и у нас. Ежегодно в света се регистрират над 1 400 000 нови случая на колоректален карцином. Независимо от безспорните успехи на медицина и генетиката в началото на 21 век, окончателното излекуване на злокачествените заболявания засягащи дебелото черво все още е недостижимо.

Въпреки високото съвременно ниво на развитие на медицинската наука, онкологията и хирургията и постигнатите значителни резултати в лечението на колоректалния карцином, продължават да съществуват редица нерешени проблеми - висока заболеваемост и смъртност, висок процент на усложнени форми и чести рецидиви, както и отсъствие на ясни и точни прогностични критерии, определящи екзактното индивидуално терапевтично и хирургично поведение при всеки един болен.

Дискретното клинично протичане на колоректалния карцином в началото и несвоевременно потърсената медицинска помощ, често са причини за откриване на заболяването в напреднал стадий T3-T4 или с някоя от усложнените му форми. Откриването на заболяването в късен стадий е една от причините за неефективността на повечето съвременни методи на лечение и незадоволителните крайни резултати.

Успехът в лечението при КРК е най-голям в ранните стадии на заболяването, още преди туморът да е метастазирал или усложнил с някоя от неговите форми. И въпреки това приблизително **30%** от болните умират до 5

години от началото на заболяването, при условие, че са радикално оперирани още в най-ранните стадий T1-T2 (20; 21; 27; 31; 35; 38; 49; 56). Всичко това изисква оптимизиране и индивидуализиране на подхода, подобряване радикалността на оперативните методи и не на последно място по-стриктно уточняване на показанията за провеждане на адювантна химиотерапия и или лъчетерапия при тези болни.

В диагностично – лечебният процес и стадирането на болните с колоректален рак участват специалисти от различни области на медицината: хирурзи, онколози, специалисти по образна диагностика, лъчетерапевти, морфолози, генетици и други. Ролята на хирурга остава водеща и заема централно място в процеса на диагностиката и лечението при тези пациенти. Оперативното лечение на КРК стои в основата на комплексния терапевтичен подход, целящ трайното излекуване на болните с това заболяване.

Според съвременните онкологични стандарти, стадирането на колоректалния рак зависи от времето на поставяне на първоначалната диагноза. Биологичната същност на тумора, неговата експанзивност и агресивност, малигнен потенциал и др., все още не са обект на рутинно изследване в клиничната практика, макар и напоследък все по често да се изследват, което от своя страна е от голямо значение за дългосрочната прогноза при тези пациенти. Липсата на всички тези фактори водят до отсъствие на ясна прогностична оценка за изхода на заболяването и създават сериозен проблем при обективното индивидуализирано оперативно и последващо терапевтично поведение при тези болни.

Важен момент в стадирането на туморния процес е не само клиничния стадий, но и биологичния малигнен потенциал, изразен чрез агресивността на тумора, било то локална или далечна. Тя е подценявана характеристика, която може да се окаже ключов параметър за подобряване на

близките и далечни резултати от лечението на колоректалния рак и неговите усложнени форми (34; 61; 64; 70; 78; 79). Тенденцията за нарастване на заболеваемостта, високата смъртност и все още ниската ефективност на съществуващите хирургични и терапевтични методи, диктуват необходимостта за търсене на нови стандарти и алгоритъм на поведение при болните с усложнен колоректален карцином.

3. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

3.1 СЪВРЕМЕННИ ТЕНДЕНЦИИ НА ПРОБЛЕМА С КРК И НЕГОВИТЕ УСЛОЖНЕНИ ФОРМИ

С развитието на съвременната хирургия и опознаването на все по-голям процент от интимните механизми на развитие на злокачествените заболявания, проблемът с профилактиката, ранната диагноза, оперативното лечение и не на последно място **индивидуализирания подход** към болните с усложнен рак на дебелото черво и ректума, става все по актуален и дискутабилен.

Днес заболеваемостта и смъртността при рака на колона и ректума, както и неговите усложнените форми се увеличават ежегодно в индустриално развитите страни, включително и в България (20; (Национален раков регистър 2012)).

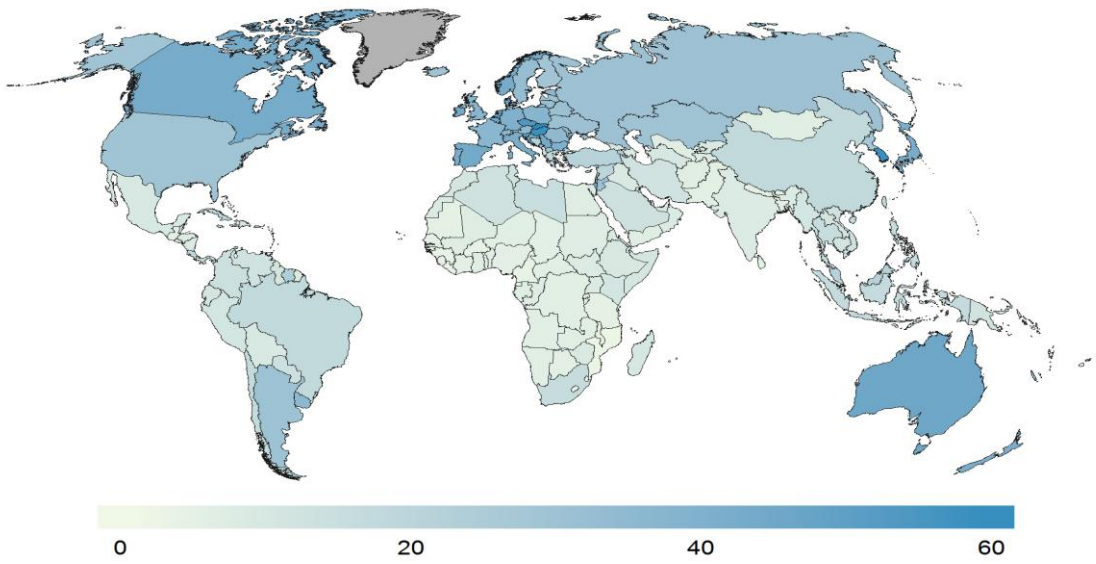
Според Световната здравна организация (СЗО), КРК заема трето място в света по честота с приблизително 1 400 000 нови случаи за 2012 г. 10% от всички новорегистрирани случаи на рак (162). В развитите страни се среща в около 68% от всички новорегистрирани случаи. Като високо рискови области с най-голям процент заболеваемост се определят Северна Америка, Европа и Австралия (162). И при двата пола се наблюдава нарастване на честотата към 40-та година и рязко нарастване след 50 годишните, като в момента 76% от новооткритите пациенти са на възраст между 65-85години.

Estimated numbers (thousands)	Men			Women			Both sexes		
	Cases	Deaths	5-year prev.	Cases	Deaths	5-year prev.	Cases	Deaths	5-year prev.
World	746	374	1953	614	320	1590	1361	694	3544
More developed regions	399	175	1164	338	158	966	737	333	2130
Less developed regions	347	198	789	276	163	624	624	361	1414
WHO Africa region (AFRO)	16	11	32	15	11	31	31	22	63

WHO Americas region (PAHO)	125	57	362	121	55	342	246	112	705
WHO East Mediterranean region (EMRO)	18	12	40	15	10	33	33	21	73
WHO Europe region (EURO)	255	120	686	216	108	573	471	228	1258
WHO South-East Asia region (SEARO)	68	48	122	52	37	93	120	85	216
WHO Western Pacific region (WPRO)	264	125	711	195	100	518	460	225	1229
IARC membership (24 countries)	418	187	1181	351	167	976	769	353	2157
United States of America	69	29	214	65	27	199	134	55	413
China	147	79	338	107	60	245	253	139	583
India	37	28	50	27	21	37	64	49	87
European Union (EU-28)	193	83	536	152	69	417	345	152	953

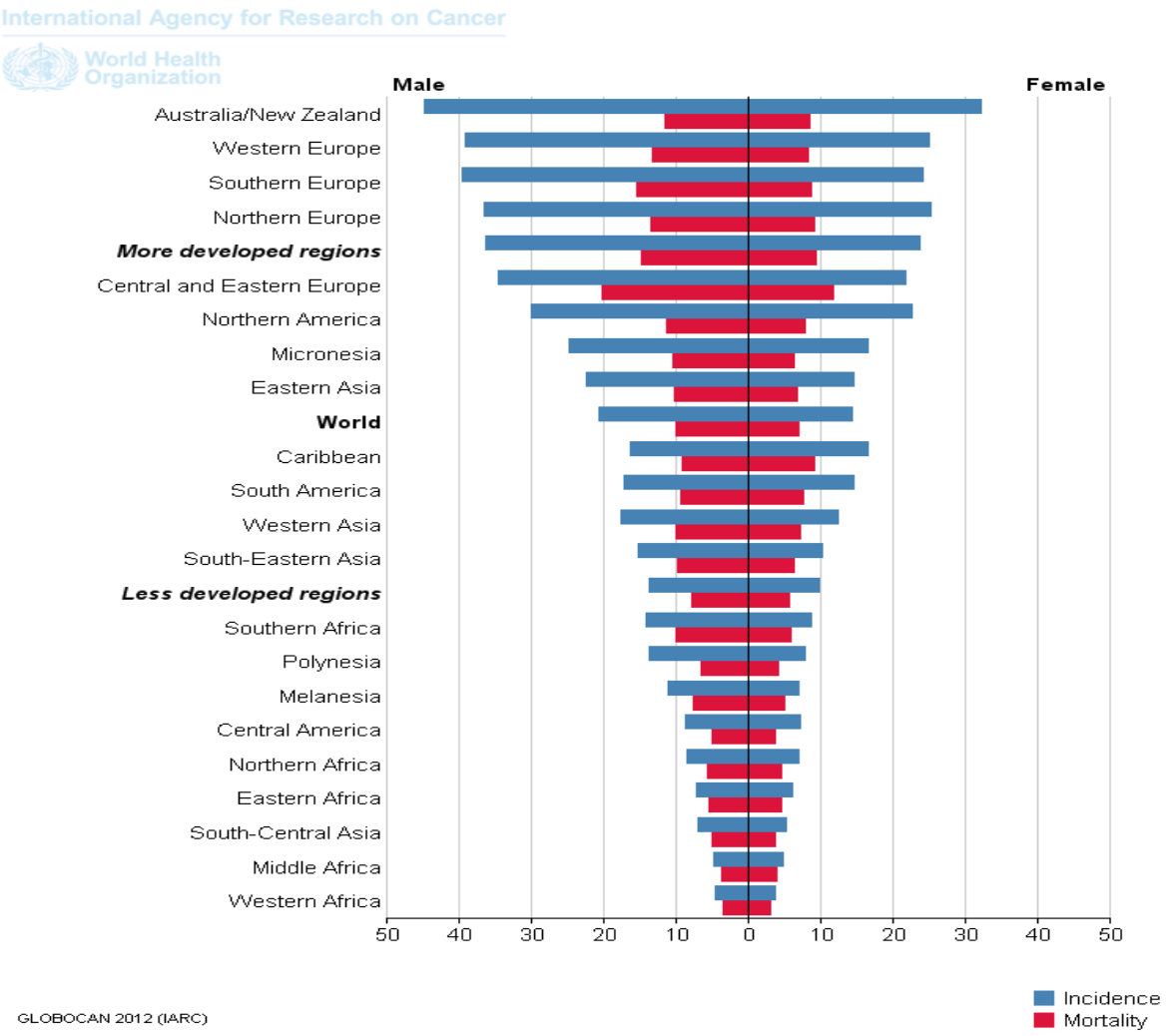
Табл. 1 *Честота заболеваемост и смъртност 2012 г.* ***GLOBOCAN 2012 (IARC)***

КРК е третата най-често срещаните ракови заболявания при мъжете 746 000 случаите (10.0% от общия брой злокачествени заболявания), и втората при жените 614 000 случаи (9,2% от общия брой) в света. Съществуват широки географски различия в заболеваемостта в целия свят и географските модели са много подобни при мъжете и жените. Честотните ставки варират в десетократна разлика при двата пола в различните региони по света, като най-високите честотни нива са в Австралия / Нова Зеландия (ASR 44.8 и 32.2 на 100,000 при мъжете и жените съответно), а най-ниска в Западна Африка (4.5 и 3.8 на 100 000).



Фиг. 1 *Разпределение на КРК по света*

Особено тревожен е факта, че при повечето пациенти заболяването се открива в късните етапи, и най-вече при проява на симптоматика на някоя от усложнените си форми – обтурация, перфорация, кървене и др. (56; 78; 80; 91; 109; 113).



Фиг. 2 *Разпределение по честота и смъртност от КРК*

Заболяването засяга всички етнически групи, като основните епидемиологични проучвания, сочат, че основните рискови фактори са околната среда, диетата, начинът на живот и не на последно място генетичната предизпозиция. Съществуват все още редица неизяснени проблеми при пациентите с КРК – метастазиране ранно или късно, диагностика на лимфния статус, оперативна тактика при спешни състояния, стадиране, както и адекватно следоперативно поведение и лечение. Затова необходимостта от ново преразглеждане на алгоритмите за поведение при

пациентите с усложнен КРК, както и въвеждането на сигурни прогностични и диагностични критерии в ежедневната клинична практика става още по-актуална.

Въпреки сериозния напредък в комплексното лечение на колоректалния рак, средната 5 годишна преживяемост по литературни данни остава ниска и се движи в границите - 20% до 48% (19; 20; 61; 65; 78; 83147; 162). При пациентите с усложнен колоректален карцином основна роля в дългосрочната прогноза играят няколко фактора, а именно времето за поставяне на първоначалната диагноза, вида на усложнението, както и вида и метода на оперативна интервенция. Според последните доклади петгодишна преживяемост след извършена радикална хирургична намеса при пациенти в I-ви стадий е 90%-95%, при такива в II-ри стадий - 80-90%, при III-ти клиничен стадий е 60-65% и за IV-ти стадии - под 15% (162; 185; 196; 215; 240; 260; 262).

Въз основа на досега въведените и използвани онкологични стандарти, един от най-важните фактори, влияещи основно върху резултатите на оперативното лечение и преживяемостта на пациентите, е наличието на близки и далечни метастази при диагностицирането на болните (322; 328; 345; 354; 368). Приблизително 25-30% от болните в I и II TNM стадий показват наличие на близки или далечни метастази в регионалните лимфни възли и/или черния дроб (14; 21; 42; 371; 372). Съвременният стандарт TNM-системата въведен от СЗО е използван от повечето международни организации за стадиране на злокачествените заболявания. TNM-системата използва подробни дефиниции и правила, които дават възможност за стандартизиране и въвеждане на строги регламенти и тактика на поведение при този вид карциноми. Приложима е както за морфологична, така и за клинична оценка от различни специалисти в пред и следоперативния период (34; 61).

По литературни данни в света от 20-40 % рака на дебелото черво и ректума се диагностицира в неговите усложнени форми (21;26;27;35;37). У нас данните надвишават световната тенденция и процента на постъпващите в болницата пациенти за оперативно лечение с някоя от усложнените му форми е значително по-висок и се движи в границите на 40-60% (20;35;37).

Локалното прогресиране на КРК води до сериозни усложнения, които самостоятелно представляват абсолютни индикации за оперативно лечение, в повечето случаи в условията на спешност. Най-често срещаното усложнение при левостранния КРК, водещо до оперативна интервенция по спешност е обструкцията 80-85%; деструкция с перфорация и перитонит 8-10%; хеморагия 5-7% (22; 35; 45; 49; 58; 61; 75; 91).

При тези болни дискутабилен и важен остава въпроса за обема на оперативната интервенция в условията на спешност, спазвайки онкологичните принципи от една страна и от друга неотложните животоспасяващи мерки, целящи запазването на живота.

3.2 ЕПИДЕМИОЛОГИЯ, ЕТИОЛОГИЯ И ХОД НА ЗАБОЛЯВАНЕТО

ЕПИДЕМИОЛОГИЯ

Колоректалният карцином е широко разпространено заболяване и заема второ място по абсолютен брой на неопластични заболявания след карцинома на млечната жлеза при жени и на първо място сред мъжете, което се характеризира с голяма честота, висока смъртност, откриване в сравнително късен стадий на заболяването и скъпоструващо лечение (360(**World Cancer Report 2014**)).

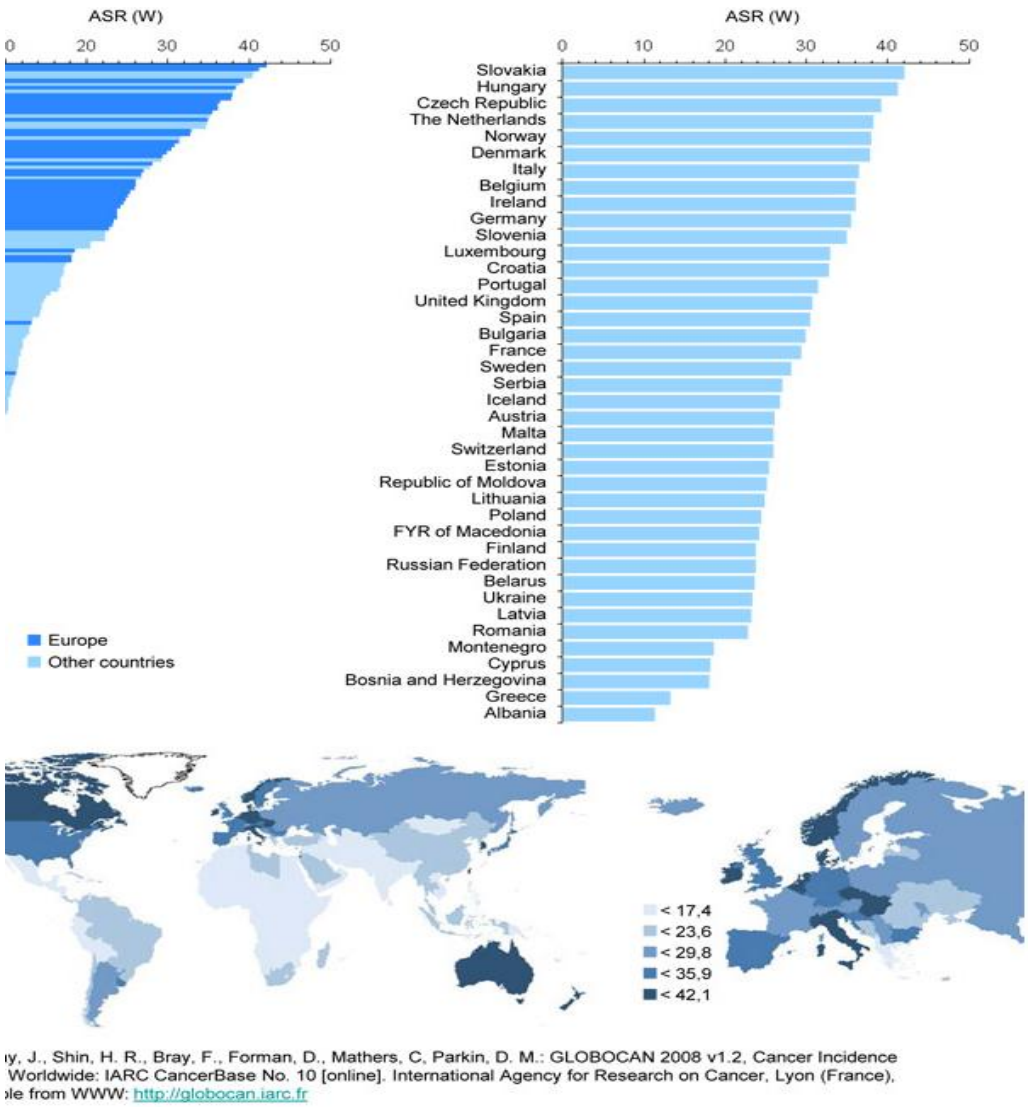
Заболеваемостта нараства постоянно във всички индустриални развити страни. По световни данни за 2012 г. са регистрирани около 1 400 000 нови случаи, което представлява 10% от раковите заболявания в света (162). КРК в Западните страни се нарежда на второ място като причина за смъртност от ракови заболявания и на първо място по смъртност сред непушачи, като през 2010 г. са починали 156 000 лица. В Европейския съюз новорегистрираните случаи на КРК наброяват 345 000 годишно (162; 360). Увеличават се проксимално локализираните карциноми на колона, докато тези на ректума намаляват (162; 360). Въпреки това все още 50% от всички КРК се откриват в ректума или на границата между ректума и сигмата. Официалните статистически данни у нас показват, че КРК е най-честото злокачествено заболяване на гастроинтестиналния тракт (ГИТ). През 2000 г. в България са регистрирани 252,2/100 000 случая, от които 39,1/100 000 са новооткрити. През 2012 г. броят на регистрираните случаи нараства на 272,0/100 000 случая, като новооткритите са 48,3/100 000 случая (20). Увеличението на новооткритите случаи се наблюдава както за рака на колона, така и за рака на ректума и ануса. Това определя значимостта и социалните загуби, които търпи съвременното общество от това заболяване. Карциномът на ректума се среща по-често при мъжете, а честотата на този на дебелото черво е почти еднаква при мъжете и жените (20; 37; 39; 61; 65; 162).

Честотата на заболяванията от рак на колона и ректума нараства с възрастта (38). Тенденциите в заболеваемостта и смъртността от рак на дебелото черво показват увеличение при мъжете с 4.1 % и с 3.5 % средногодишно, съответно, при жените – с 3.0 % и с 2.3 % средногодишно. Отчетена е заболеваемост при 30 годишните 4 на 100 000, докато при 80 годишните достига до 192.7 на 100 000 мъже и 18.1 на 100 000 жени. Най-засегнатата група при рака на колона е между 60 и 80 години, а при рака на ректума е между 50 и 70 години (20; 162; 360).

Заболяемостта от рак на дебело черво при мъжете е най-висока в областите: Габрово, Велико Търново, Добрич и Ямбол (над 22 на 100 000), а при жените във: Видин, Монтана, Стара Загора и Добрич (над 16 на 100 000). Смъртността от рак на дебелото черво при мъжете е най-висока в областите Враца и Габрово (над 16 на 100 000), а при жените – в Шумен, Враца, Габрово (над 10 на 100 000) (20).

От популационна перспектива, възрастта е един от основните рискови фактори за развитие на КРК, както и за развитие на някоя от неговите усложнени форми на изява. Заболеваемостта от КРК на 100 000 индивида на възраст 80 години е 7 пъти по-висока от тази при възраст 50-54 год.

Налице е също и значителна географска вариабилност в заболеваемостта от КРК, с относително високи стойности в Северна Америка, Европа и Австралия, и относително ниски в Азия и Африка (37; 162; 360). Този факт дава основание да се обсъжда хипотезата за различия в диетата и причините за разликите в заболеваемостта в континентите (162; 360). Това се подкрепя и от данните на емигранти от места с ниска заболеваемост към места с висока. Установява се увеличение на заболеваемостта на емигрантите емигриращи в индустриално развитите страни, като с бързи темпове те настигат индивидите, живеещи в зоните с висока заболеваемост (35; 37; 162).



Фиг. 3 *Разпределение на заболяемостта от колоректален рак в света – 2010 г.*

Въпреки по-голямата заболеваемост в тези страни, съществува тенденция смъртността от КРК да намалява. Например в САЩ от 35/100 000 популация през 1940 до 18.6/100 000 при жените и 26.1/100 000 при мъжете за 1998 (37). Напредъкът в мултимодалното лечение на тези болни би могъл логично да обясни тези промени. Тъй като КРК е рак е с висока преживяемост, общият брой болни с диагноза КРК е значителен. През 1996 г., повече от 380 000 американци над 65-годишна възраст са получили медицински услуги (лечение или проследяване) по повод на КРК (27; 35; 37;

162). През 2004 г. на общо 1 000 000 живи американци е поставена диагноза колоректален карцином (37; 61).

Колоректалният карцином в зависимост от времето на откриване е лечимо заболяване, като определящо за дългосрочната прогноза е туморът да е локализиран само в чревната стена и да липсват близки или далечни метастази. Основната причина за високия понасотящем процент на смъртност се дължи основно на излизането на процеса извън лумена на червото, дисеминирайки и ангажирайки околните тъкани и органи.

Заболеваемостта и смъртността от рак на дебело и право черво при мъжете в България са по-високи от средните за Европа. Прогнозните данни за 2012 г. **(http://eco.iarc.fr/EUCAN/)** показват заболяемост за България 58.7 на 100 000 мъже, при средна за Европа – 55.7 на 100 000 мъже и смъртност – 32.3 и 25.2 на 100 000 мъже, съответно. Релативната петгодишна преживяемост от рак на дебело черво в България е 45.0% при мъжете, 45.3% при жените и 45.2% общо за двата пола**. Тя е по-ниска от средната преживяемост за Европа – 55.6%.** Прогнозните данни показват, че през 2015 г. се очакват нови 2 965 (95% доверителен интервал: от 2600 до 3330) случаи с рак на дебелото черво и 1 848 (95% доверителен интервал: от 1622 до 2073) починали от тази локализация (20).

ЕТИОЛОГИЯ

Приблизително 10% от КРК е наследствен, а в останалите 90% се развива без фамилно предразположение т.нар. спорадичен КРК (3; 18; 19). Обикновено възниква на базата на различни видове генетични изменения и промени на аденоми последователност, аденом - карцином.

Развитието на лабораторните и инструменталните изследвания и особено на генетиката в последните години доведе до значителни постижения в изясняване механизма на увредите, водещи до развитието и прогресирането на колоректалния рак.

През 1991 г. D.Burkitt изведе като хипотеза връзката между типа и начина на хранене, съставът на храната и по-специално белтъците в храната и честотата на колоректалния рак. В хипотезата си изказва ролята на бедната на влакнини и високо съдържание на белтъци и мазнини храна е свързана с повишената честота на колоректален рак.

Поради високата честота на заболяването, възможността за откриването на високорискови групи, налага скрининга за колоректалния карцином да бъде част от рутинните изследвания за всички пациенти на възраст над 50 години, особено за тези с първа степен родство със заболели от същото заболяване.

Рискови групи и фактори за развитие на КРК:

1. възраст над 50 г.;
2. единични, групови и множествени аденоми на дебелото черво;
3. полипозни синдроми: фамилна аденоматозна полипоза (FAP), наследствен плоскоаденомен синдром (HFAS), синдром на Peutz-Jeghers (рядко), фамилна ювенилна полипоза;
4. членове на фамилии с наследствен неполипозен колоректален карцином (HNPCC);
5. родственик от първа линия (степен) с колоректален карцином;
6. дълготрайно протичащи хронични възпалителни заболявания на червата - упцерозен колит, особено засягащ лигавицата на цялото черво, при високостепенна дисплазия и едновременно наличие на първичен склерозиращ холангит; болест на Crohn (рядко);

7. предшестващ рак на дебелото черво, стомаха, щитовидната жлеза, гърдата, матката, яйчниците, пикочния мехур и простатата;
8. цьолиакия; след холецистектомия, уро-интестинални анастомози;
9. висококалорична, богата на мазнини и бедна на целулоза храна, тютюнопушене, алкохол;
10. акромегалия, захарен диабет, лъчетерапия, хипокинезия.

Специално внимание трябва да се обърне на наследствения колоректален карцином (3). Според епидемиологичните проучвания неговата честота варира в развитите страни и България от 3-4% до 10-12%, средно 4-6%, а на фамилната аденоматозна полипоза се пада около 1% (3).

ХОД НА ЗАБОЛЯВАНЕТО

Проследяването на процесите и нарушенията настъпващи в организма при тези пациенти изисква включването на повече от един критерии, особено за усложнените форми на КРК. Въпреки, че хирургичното лечение остава основен метод, окончателният подход към заболяването се промени драстично в последните десетилетия.

Необходимостта от нови сигурни прогностични и диагностични критерии за КРК във всекидневната клинична практика става все по-актуална и затова една от целите на настоящия труд е да се дискутират детайлите на усложнения левостранен колоректален рак от съвременна гледна точка във връзка с новите и достъпни диагностични и лечебни методи въведени в съвременната медицина.

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

агресивност. Съвременната мултимодална терапия индивидуализира поведението на хирурга, предлагайки най-доброто възможно лечение за всеки отделен болен с усложнен колоректален карцином. Локалният и системен статус, определят решението за прилагане на една или друга по вид и обем оперативна интервенция било то по спешност или не.

Една от целите на настоящия труд е да се дискутират детайлите на усложнения колоректален рак от съвременна гледна точка във връзка с достъпните диагностични и лечебни методи.

Развитието на инструменталните изследвания и особено на генетиката в последните години доведе до значителни постижения в изясняване механизма на увредите, водещи до развитието и прогресирането на колоректалния рак и неговите усложнени форми.

Какав е алгоритъма на поведение и оптималното хирургично лечение при болните с усложнен левостраннен колоректален рак в зависимост от неговите различни форми на клинична изява? Това са част от въпросите, поставени на разглеждане в настоящия труд.

Проблемът за усложнения левостраннен колоректален карцином е особено актуален и важен поради постоянно увеличаващата се заболеваемост от този вид злокачествени тумори от една страна и от друга от естественото нарастване на усложнените му форми. Нерешените проблеми в световен мащаб свързани с диагностичните и особено оперативно технически методи за лечение при различните форми на усложнение на заболяването, остава все така актуални.

От друга страна лечението на усложнените форми КРК е трудна и скъпоструваща задача. Трудностите в лечението на този контингент болни възникват по няколко причини, а именно: предимно напредналата възраст на

пациента, критичното състояние на голяма част от постъпващите по спешност, невъзможното провеждане на пълноценно предоперативна диагностика на болните, усложняващи и маркиращи основната патология придружаващи заболявания, необходимостта от вземане на спешно решение за оперативно лечение и не на последно място опитността на хирурга при приемането на болния и неговото по-нататъшно лечение.

Всичко това налага преосмисляне на проблемите свързани с диагностиката, тактиката и правилното оперативно поведение, както и следоперативна терапия и рехабилитация на тези болни.

Докато при плановите операции по повод рак на колона и ректума се отдава предпочитание на едномоментната резекция на червото в абластични гарници с формиране на анастомоза, то при усложнените форми на колоректалния рак, когато болните се оперират в условията на спешност изборът на оптимална оперативна тактика представлява значителна трудност.

Ясна детерминация в решаването на този въпрос няма, а хирургът избира обема на оперативната намеса, ръководейки се най-често от интраоперативната находка и клиничния статус на болния. Актуалността на проблема е още по-голяма, поради факта че честотата на усложнените форми на колоректалния рак у нас не намалява през последните 10 години, а същевременно и периоперативната смъртност при тези болни е значително по-висока (20). Срокът за извършване на една или друга операция зависи от ефективността на предоперативната подготовка и видът на усложненията, а обемът и методът на оперативното лечение се определят до голяма степен от локализацията на първичния малигном. При локализация на процеса в десния колон се отдава предпочитание на дясната химиколектомия с последваща илео - трансверзо анастомоза. При наличие на интпраоперативно изразен тънкочревен илеус се препоръчва отбременяваща илеостомия. Основният

проблем при оперативното лечение на дебелочревния илеус при колоректалния рак на левия колон е създаването или не на първична анастомоза след извършването на различна по обем резекция.

Обемът и видът на оперативната интервенция при левостранна локализация на усложнения КРК са все още много спорни, противоречиви и са предмет на широки дискусии в световната литература (29;30;48;160;177;196;267). Предложени са различни варианти на едно, дву- и триетапни оперативни методи. Проблемът, който е занимавал преди и в настоящия момент вниманието на хирурзите, е извършването на първична анастомоза след отстраняването на усложнения карцином. Поради опасност от инсуфициенция на анастомозата с развитето на тежки животозастрашаващи състояния, повечето съвременни автори се въздържат от налагането на първична анастомоза в първия етап на операцията (46;76;94;105;130;144;179;193;213;229;280).

В тези случаи честотата на усложненията се увеличава прогресивно и в съображение влизат индикациите за двуетапна дебелочревна операция – Hartmann-процедура (106;125;239;236;266). Индикациите за този вид оперативна интервенция се подкрепят от високата честота и на локорегионалните рецидиви при компрометиране на радикалността за сметка на стремежа за избягване на колостома (266). Когато се прецени опастността от инсуфициенция на анастомозата при радикалното резециране на авансиралия колоректален карцином и преценката за висок риск от инсуфициенция на анастомозата е реална, плюс факта че възможността за адювантна химио- и лъчетерапия би подобрила цялостната прогноза за дългосрочна преживяемост, то Hartmann процедурата е оптималния подход при болните. Оптималния период за реституционния втори етап е 9-12 месеца, според повечето съвременни разбирания, за разлика от доскоро

приемания 6 месечен период, тъй като локорегионалните рецидиви или системната дисеминация се проявяват най-често към 9-15 месец след първично радикалната операция (31;34;35;48;65;70;83;91;106;125).

3.3. ДИАГНОСТИЧНИ МЕТОДИ И СКРИНИНГ НА УСЛОЖНЕНИЯ КРК

Диагностиката и стадирането на КРК и неговите усложнени форми имат огромно значение, както за оперативната тактика така и за последващата комплексна терапия. Стадият на развитие на туморният процес определя вида на лечението, респ. оперативната тактика, следоперативното поведение и дълготрайната прогноза при тези пациенти (19;32;37;38;52;65).

Началото на всеки първоначален преглед като етап от диагностичния процес е анамнезата и физикалният преглед. Докато при ректалния рак диагнозата би могла да се постави чрез ректално туширане, то при рака на колона се изплозват редица от инструментално-апаратни изследвания. Последващ момент от предоперативната диагностика и оценка на заболяването е цялостен преглед на колона и ректума с помоща на фиброколоноскопия (ФКС), позволяваща едноетапно да се видят синхронни заболявания и неоплазми, както и да се направи щипкова биопсия.

В случаите, в които КРК е в някоя от усложнените си форми особено обтурацията или перфорацията на дебелото черво, се извършва оперативна интервенция по спешност с оглед спасяването живота на болния. Всички пациенти с диагностициран и хистологично верифициран карцином на дебелото черво се нуждаят от оперативно лечение, целящо радикалното им излекуване. В зависимост от възрастта на болния и моментното му здравословно му състояние, се прилагат различни по вид лабораторни, рентгенологични, радиологични и кардиореспираторни методи и тестове за оценка на пред, интра и следоперативния риск.

Важен момент в ранната диагностика и своевременното лечение на болните с КРК е скрининговата профилактика.

Скрининг (профилактика) и проследяване:

Скрининг за КРК по програмата Национални здравни приоритети с определяне на рисковата група на пациента

1. обща и специално насочена анамнеза
2. физикален преглед
3. дигитално ректално изследване (ректално туширане) - първото и задължително изследване! Доказва тумор, разположен до 7 - 8 см от аналния сфинктер.
4. тестуване на фекалиите за окултно кървене. Относително евтин и лесно изпълним метод, но е свързан с голям брой фалшиви резултати. Повечето от половината от полипите на дебелото черво са колоректални карциноми, които най-често не кървят по време на теста и не могат да се диагностицират при това изследване.
5. скринингова колоноскопия при лица над 50 г. с нисък риск, а при такива с висок риск - след 40 г. възраст.
6. напоследък все по-често в скрининг диагностиката на КРК се използва пироват киназата, като метод диагностициращ наличието на бързо-делящи се клетки в дебелото черво.

Прилаганите в редица развити държави скрининг програми за профилактика и ранна диагностика на КРК в последните години са довели до 2-3% намаление в честотата на поява на този вид тумори, което от своя страна води до нарастване на честотата на радикално оперираните болни с увеличена 5 годишна преживяемост.

3.3.1 МЕТОДИ НА ПРЕДОПЕРАТИВНА ДИАГНОСТИКА И СТАДИРАНЕ НА КРК И НЕГОВИТЕ УСЛОЖНЕНИ ФОРМИ

Предоперативна диагностика

В пълния обем на предоперативната диагноза и стадиране на болните с усложнен КРК се прилагат комплекс от лабораторни и диагностично-инструментални методи, доказващи или отхвърлящи наличието или не на този вид карцином или някоя негова усложнена форма:

ЛАБОРАТОРНИ МЕТОДИ НА ДИАГНОСТИКА

Освен изследването на стандартния набор от параклинични изследвания, като изследването на пълната кръвна картина, урината и повечето чернодробни показатели, при доказването на колоректалния карцином се прилагат и още няколко съвременни и допълнителни метода доказващи или отхвърлящи заболяването.

Изследване на пироват киназата - изследва се нивото на туморния маркер димер на пируват киназата (М2-РК) в изпражненията, както при болни с колоректален рак и немалигнизирали полипи, така и с хронични възпалителни заболявания на червата. Определянето на М2-РК в изпражнения се очертава като високо надежден неинвазивен метод в диагностиката на колоректалния рак. Установяването на повишени стойности и при хронични възпалителни заболявания на червата снижава специфичността на М2-РК като туморен маркер. Това обаче не намалява важното му клинично значение, тъй като точното диагностициране и на двете групи заболявания изисква задължително извършване на колоноскопия.

Ензимът пируват киназа играе важна роля в гликолитичната верига, катализирайки превръщането на фосфоенолпирувата в пируват. В здравите тъкани пируваткиназата е изградена от 4 субединици. При

гастроинтестиналните тумори ензимът се състои от 2 субединици, поради което димерната му форма е обозначена като туморна. Съотношението между тетрамерната и димерната форма е контролирано от онкогени. Образуването на М2-РК е повишено и при тумори на хранопровода и стомаха. Тъй като значителна част от разрастването на туморите на дебелото черво е насочена интралуменно, ензимът неразграден от стомашната и панкреасната секреция попада масирано в изпражненията, които са най-подходящият материал за неговото изследване (52; 56).

Изследване на туморни маркери - установяването на критерии за прогноза и контрол на следоперативното лечение при болни с колоректален карцином оправдава усилията за търсене на зависимост между динамично променящите се в хода на лечението серумни нива на туморните маркери. Чувствителността на двата маркера е ниска и варира от 38 до 51 % (според стадия), поради което туморните маркери не могат и не трябва да се използват при скрининг – изследванията (37; 59; 64; 77; 114; 133; 147). Имунодиагностиката при рака на дебелото черво не се приема като надежден и точен метод за ранно откриване на злокачествения процес. Методът обаче е доказал своята приложимост в клинични условия **за мониторинг на прогресивното/регресивното развитие колоректалния рак.** Затова основно значение и приложение туморните маркери намират при динамичното им следоперативно проследяване. Използването на два маркера дава по-голяма информативност и трябва да се прилага при всички болни с колоректален рак.

В контекста на динамичното пред и следоперативно проследяване за определяне на наличен рецидив било то локален или метастатичен след първия етап при усложнените форми на КРК се изследват туморни маркери карциноембрионален антиген (CEA) и гастроинтестинален въглехидратен антиген (CA 19-9). С цел доказване на локален рецидив или чернодробни

метастази най-често се използват абдоминалната ехография, компютърната томография или ядрено-магнитния резонанс.

Най-оптимално е прилагането на туморните маркери за проследяване ефекта от провежданото хирургично лечение при колоректален карцином, като се има предвид следното:

- намаляването на стойностите е израз на ефективно лечение.

- персистирането на повишени стойности е израз на наличие на тумор в организма.

- повторното покачване след лечение е израз на рецидив или метастазиране и има лоша прогноза.

Изследване на ендотоксинемията в кръвта. При пациентите постъпващи по спешност с данни за обструкция на дебелото черво от КРК би могло да се изследва и нивото на ендотоксинемията в кръвта. Високите нива на ендотоксини в кръвта, отделяни при цитолизата на Gram (-) бактерии в лумена на червото са един от сигурните показатели за напредналия процес и за тежестта на обструкция при тези болни. Динамичното им проследяване в пред и следоперативния период би спомогнало за адекватното оперативно и последващо антибиотично лечение.

Генетични маркери и генетична консултация - развитието на инструменталните изследвания и особено на генетиката в последните години доведе до значителни постижения в изясняване механизма на увредите, водещи до развитието и прогресирането на колоректалния рак. Независимо от постигнатите успехи и въвеждането на нови техники за ранната диагностика и лечение на колоректалния рак, значително подобряващи близките и далечни резултати, все още повечето от болните до 70% с това заболяване постъпват в

лечебните заведения с напреднал туморен процес и наличие на едно или няколко от усложненията на заболяването(3; 4; 338; 351).

Всичко това налага преосмисляне на проблемите свързани с ранната диагностиката вкл. генетична консултация на пациентите с фамилна аденоматозна полипоза и доброкачествени тумори на дебелото черво, тактиката и правилното оперативно поведение, както и следоперативна терапия и рехабилитация на тези болни (3; 4).

ИНСТРУМЕНТАЛНИ МЕТОДИ НА ДИАГНОСТИКА

Рентгенография на гръден кош – е един от задължителните инструментални метода за предоперативната диагностика при болните с КРК оперирани по спешност. Тя е задължителен елемент на преданестезиологичната подготовка за интубационна анестезия. Честа практика е да се прави предоперативна рентгенова снимка на гръден кош с цел откриване на белодробни метастази. Информативността и себестойността й е ниска, но използването на този тип изследване е част от цялостната предоперативна оценка на болните.

Иригиграфията - предоперативното рентгеново изследване с контрастни вещества, се използва за доказване на процеси, ангажиращи чревната мукоза и чревния лумен. Чувствителността на метода зависи от качеството на дебелочревната подготовка, размера на лезията и възможността за заснемане в множество проекции. Тя варира около 80-90% за полипи и тумори, които са с размери >1 см в диаметър. Полипите и ранните тумори са трудни за позитивиране чрез рентгеново изследване. Размерът на лезията в случая е най-важният фактор за малигненост. При размери с диаметър повече от 2 см., рискът от наличие на инвазивен рак е 50%. Наличието на язва също предполага малигнизация на епитела. След добро покриване на лигавицата с контраст дебелото черво се изпълва с въздух, инсуфлиран през тънък

ректален катетър. Задължително се изобразява на прицелни графии всеки отделен сегмент и на обзорни графии – цялото дебело черво в различни проекции. При пациентите постъпващи по спешност с усложнен КРК е с нисък процент използваемост поради спешния характер на заболяването.

Обзорна графия на корем. Един от основните и много ценен диагностичен метод, особено приложим при някои от усложнените форми на КРК - илеус, перфорация с перитонит. Чрез нея се установява, както и проседява в динамика наличието на хидро-аерични сенки или свободен газ в коремната кухина в повечето случаи, говорещи за вида усложнение на КРК и напредналостта на процеса.

Абдоминална ехография. Тя е един от основните методи за начална диагностика на туморите в коремната кухина, наличието на вторични метастатични лезии в черния дроб, както и увеличените абдоминални лимфни възли. Чрез абдоминалната ехография при част от пациентите се установява т.нар. патологична кокарда, говореща за наличието на тумор в дебелото черво. При усложнените форми на КРК с този метод се установяват и раздути чревни бримки или свободно подвижна течност в коремната кухина и малкия таз.

Флексибилна колоноскопия(ФКС) се е превърнала в златен стандарт за началната и късна диагностиката на колоректалния рак. В повечето случаи **е метод на избор в диагностичен и терапевтичен план**. Колноскопията е приложима в 70-85% от болните, като влияние върху резултатите оказват селекцията на болни и опита на ендоскописта. При болните приети по спешност с усложнен КРК с по-селективно приложим, поради невъзможността за подготовка на червото за извършването й. При част от болните с обтурация на лимена на червото би могла да се използва и

за метод на временно лечение с поставянето на различни видове стентове, отбременяващи илеусното състояние.

Компютърната томография (КТ) е средство на избор за оценка на КРК, като може да се използва за доказване на локалната инвазия на тумора и регионалната лимфаденопатия, както и за наличието на чернодробни метастази. Чувствителността на изследването варира между 75 и 100%, а специфичността е от 72 до 100%, като и двете са в зависимост от размера на тумора. Съществува тенденция към рутинна употреба на предоперативна КТ в центровете, в които синхронните резекции на първичен и метастатичен КРК се увеличават. Предоперативно се прилагат изследователски протоколи, включващи предоперативна химиотерапия и лъчетерапия. Въвеждането на такива протоколи води до промяна в оперативната стратегия, което е предпоставка за превръщането и в задължителна част от предоперативната оценка на болните с КРК (124).

През последните десет години убедително се налага в практиката компютър-томографската колонография (т.нар. виртуална колоскопия) като минимално инвазивен метод, осигуряващ оглед на цяло дебело черво. Развитието на високите технологии и въвеждането в практиката на многодетекторни комптър-томографи позволиха изследване на цяло дебело черво за много кратко време (едно задържане на въздух и с дебелина на среза под 2 mm). Съвременните КТ станции осигуряват едновременна оценка на дву- и триизмерни реконструкции, включително и т.нар. „летене в лумена", което представлява изотропна компютърна симулация на образа при фиброоптичната колоскопия.

Ендолуменна ехография се превърна в диагностичен метод на избор при оценка на много заболявания на ануса и ректума. Точното определяне на туморната пенетрация и засягането на регионалния лимфен

басейн имат ключова роля за терапевтичното поведение на хирурга. Целта на предоперативното стадиране на раковите заболявания е вземане на най-доброто решение по отношение на обема на хирургичната интервенция. Чрез ултразвуковия ендоректален трансдюсер 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 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.

Магнитно-резонансна томография(МРТ) се смята за превъзхождаща КТ при диагностика на рак на ректума. Подсилването чрез използване на контрастна материя, подобрява корелацията с хистологичния стадий. Ендоректалното МРТ е подобно на ендоректалната ехография за оценка дълбочината на тумора и стадирането на лимфните възли. Някои изследвания обаче показват, че ехографското изследване е по-точно при определяне на локалната туморна инвазия. Чувствителността на традиционната МРТ варират между 55% и 95%. Приложението на ендоректална МРТ достига специфичност по отношение на Т стадия от 66% до 91%.

PET Скенер - позитрон-емисионна томография (PET–CT) е показана при пациенти, суспектни за резидуална болест и не се прилага рутинно при първични неоплазми на колона и ректума. В литературата има данни за ролята на PET-CT при откриване на регионални и далечни метастази

по време на поставяне на първичната диагноза. Комбинирането на PET-CT с други радиологични изследвания, като CT и MPT, повишава чувствителността и специфичността на изследването съответно до 89%-92%. В друго проучване, при предоперативно изследване с PET-CT на болни, в 17% от случаите се постига **„upstaging"** и обемът на хирургичната интервенция се увеличава. Позитрон-емисионната томография (PET-CT) е показана при доказване на локални, регионални и далечни рецидиви. Плътността на малокалибрените рецидиви и следтерапевтичните фиброзни промени е идентична, поради което новият тласък на болестта остава неоткрит, нерядко на фона на непрекъснато нарастващи серумни нива на туморни маркери (CEA и CA19-9). Приоритет в тези случаи имат нуклеарномедицинските (НМ) методи като гама-сцинтиграфия (SPECT) и позитронно-емисионна томография (ПЕТ), които изобразяват клетъчно-тъканния метаболизъм и функция, характеризирайки различното биологично поведение на нормални анатомични структури и на злокачествен процес. Включването на тези образни методи в диагностичния алгоритъм при КРК позволява:

(1) изясняване на съмнителни КТ или МРТ огнища;

(2) прецизиране на откриването на лимфонодални, хепатални и екстрахепатални метастази;

(3) проследяване на метаболитния ефект след лъчехимиотерапия и радикалността на оперативното лечение;

(4)диференциална диагноза между активно пролифериращ рецидив от постоперативни и пострадиационни фиброзни изменения.

В заключение за предоперативната диагностика водеща роля в диагностиката имат рентгеновите методи (обзорната графия на корем),

фиброендоскопските методи (ректосигмоколоноскопия), ултразвуковата диагностика (УЗ), включително интраабдоминалния УЗ, диагностичната компютър-томография (КТ) с интравенозен контраст (КТвк) и магнитнорезонансната томография (МРТ). Първичното стадиране, най-често локорегионално (T и N) е интраоперативно с патоморфологична верификация. Оперативното лечение нерядко е предизвикано от остра чревна обструкция или перфорация, като в хода на оперативната интервенция се установява различно напреднал локорегионален онкологичен процес. За съжаление, повече от 20% от случаите имат метастази в момента на откриване на болестта, което налага целотелесно стадиране с допълнителни образни методи (14;23;42;50;67). Освен това, при 30-40% от лекуваните болни след първата година и при дългосрочното проследяване се установяват различни по големина (до и над 1 cm) локорегионални, нодални, хепатални и екстрахепатални рецидиви. При минимален брой злокачествени клетки структурно-анатомичните образни методи като УЗ, КТ или МРТ не могат да изобразят пролиферативната активност на малките локорегионални и далечни метастатични лезии. Плътността на малокалибрените рецидиви и следтерапевтичните фиброзни промени е идентична, поради което новият тласък на болестта остава неоткрит, нерядко на фона на непрекъснато нарастващи серумни нива на туморни маркери (CEA и CA19-9).

3.3.2. ПРЕДОПЕРАТИВНО СТАДИРАНЕ И ОЦЕНКА

Стадиране на КРК

Изключително важен момент в предоперативната оценка на болните с усложнен левостраннен КРК е предоперативното стадиране, целящо начертаване на диагностично-терапевтичен план на поведението при тези болни. Моментът на предоперативно стадиране и оценка при тези болни в

повечето случаи е определящ за последващото хирургично поведение и понякога за вида и обема на оперативната интервенция.

Стадирането на КРК има огромно значение както за оперативната тактика, така и за последващата химо/лъчетерапия в следоперативния период. Стадият на развитие на туморният процес определя вида на лечението, респ. оперативната тактика, следоперативното поведение и в повечето случаи дълготрайната прогнозата при тези болни.

Хистопатологичната класификация на колоректалния рак включват следните варианти:

- Аденокарцином (повечето случаи);
- Муцинозен (колоиден) аденокарцином;
- Пръстеновидноклетъчен карцином;
- Сквамозноклетъчен карцином;
- Дребноклетъчен карцином;
- Медуларен карцином;
- Недиференциран карцином.

Най-точна и най-често използвана в световната практика, оценяваща едновременно клиничното и патологично отнасяне на туморите е системата TNM седма ревизия приета от СЗО през 2010г.(UJCC2010)

Комитетът за класификация на туморите при Международния съюз за борба с рака предложи в последната си ревизия 2010г. нова клинична класификация на колоректалния рак. Тя определя разпространението на

злокачествения процес посредством три основни категории: **TNM – класификация**

T (тумор), **N** (регионални лимфни възли), **M** (наличието на метастази), поради което се нарича TNM – класификация. Допълнително се прибавиха още няколко категории като с **c**TNM служи за избор на стратегия на оперативно поведение, то с **p**THM се прави по – точна оценка на трите категории по време и след операцията, като p се поставя пред всяка една от описаните категории. С **G** се определя степента на диференцираност на туморните клетки. Тези категории се прибавят към системата TNM след окончателното хистологично изследване на препарата. Класификацията има следния вид:

1.**T – първичен тумор:**

TX: първичен тумор не може да бъде определен

T0: няма доказателство за първичен тумор

Tis: Carcinoma in situ: интраепителиален или инвазия на lamina propria*

T1: тумор навлизащ в submucosa

T2: тумор навлизащ в muscularis propria

T3: тумор навлизащ през muscularis propria към subserosa или към неперитонизираните периколична или перириктална тъкан

T4: туморът директно инвазира в други органи или структури и/или перфорира висцералния перитонеум**,***

T4a- пенетрира висцералния перитонеум

T4в- директно инвазира в други органи или структури

* : Tis включва ракови клетки ограничени до гландуларната базална мембрана /интраепителиално/ или до ламина проприя /интрамукозно/ без прорастване през мускуларис мукозе в субмукозата

**: директната инвазия при Т4 включва инвазия на други сегменти на колоректума чрез серозата; например, инвазията на сигмоидния колон от карцинома на цекума

***: Тумор който макроскопски адхезира към други органи и структури се класифицира като Т4. Ако няма наличие на тумор микроскопски в зоната на адхезия трябва да се класифицира като Т3.

Подстадирането на V и L трябва да се използва за обозначаване на наличието или липсата на кръвоносна или лимфна инвазия. PN-специфичен фактор в класификацията трябва да се използва за определяне на периневрална инвазия.

2.**N – регионални лимфни възли:**

Регионални са периколичните и тези по хода на a.mesenterica superior, a.ileocolica, a.colica dextra, a.colica media, a.colica sinistra, a.mesenterica inferior

NX: РЛВ не могат да бъдат определени

N0: няма метастази в РЛВ

N1: метастази в 1 до 3 РЛВ

- N1a - метастаза в един регионален лимфен възел;

- N1b – метастази в 2-3 регионални лимфни възли;

- N1c – туморни депозити или сателити в субсерозата или в непокритата с перитонеум периколична или перириктална съединителна тъкан, без метастази в регионалните лимфни възли;

N2: метастази в 4 или повече РЛВ

-N2a - метастази в 4-6 регионални лимфни възли;

-N2b - метастази в 7 или повече регионални лимфни възли;

Туморен възел в периколо/ректалната мастна тъкан от първичен карцином без хистологично доказателство за резидуален лимфен възел се класифицира в pN като регионална лимфна метастаза, ако туморният възел има гладка форма и заоблена форма, наподобяващ лимфен възел. Ако възелът има неправилна форма трябва да се класифицира в Т категорията и да се кодира като V1 /микроскопска венозна инвазия/ или V2 ако е макроскопски видима, поради това че има голяма вероятност да представлява венозна инвазия.

3. **М – далечни метастази (най – често чернодробни):**

- MX: далечни метастази не могат да бъдат определени;

- M0: няма далечни метастази;

- M1: наличие на далечни метастази;

- M1a- метастази ограничени в един орган(черен дроб, бял дроб, яйчник, нерегионален лимфен възел);

- M1b - метастази в повече от един орган или перитонеум.

4. В следоперативния период пред всяка категория се поставя обозначението р. Следоперативната класификация може да се отличава от предоперативната поради по-големите възможности за уточняване на разпространението на злокачествения процес по време на операция.

5. Категория G (хистопатологична класификация) има следните четири степени:

G1 – висока степен на диференцираност;

G2 – средна степен на диференцираност;

G3 – ниска степен на диференцираност;

G4 – не може да се определи степента на диференцираност.

6. Категория P – перитонеална дисеминация на карциномния процес

P0 – няма перитонеални метастази;

P1 – метастази в перитонеума около тумора;

P2 – метастази в големия оментум и яйчниците;

P3 – метастази в останалия перитонеум.

7. Категория V и L - инвазия в малките венозни и лимфни съдове.

Други предложени и използвани категории за стадиране на злокачествените заболявания на дебелото черво, използващи подобни критерии за оценка на локалната инвазия и далечно разпространение са:

Класификация на C.Dukes (1932 г.) предлага три стадия – A,B,C:

Тази класификация отразява директното разпространение на карцинома и включва:

- лезии тип A– разпространение в чревната стена;
- лезии тип B – разпространение извън чревната стена;
- лезии тип C – засягане на РЛВ.

A – тумори, прораснали в стената на червото, но не преминаващи серозата или параколичната тъкан и без данни за метастази в регионалните лимфни възли.

B - тумори, проникнали през цялата стена на червото, но не даващи метастази в регионалните лимфни възли.

C – тумори, прораснали цялата чревна стена или параколичната тъкан и с данни за метастази в регионалните лимфни възли. Тази група се разделя на две подгрупи:

C1 – когато метастазите са в регионалния лимфен басейн

C2 – когато са налице обширни метастази (до мястото на лигираните кръвоносни съдове).

D – наличие на далечни хематогенни метастази.

Самият Dukes още през 1935 г. модифицира собствената си схема в съавторство с Gabriel , като разделя стадий C на два подстадия, съответно C1 и C2 (вж. по- горе). По – късно Dukes (1949 - 1954) въвежда и тип D, който липсва в първоначалния му вариант от 1932 г. (164; 273; 278)

Последната модификация на **Astler – Cooler** (1954 г.) е по – прицизна:

A – лезията е ограничена в лигавицата , липсват метастази в регионалните лимфни възли;

B1 – лезията инфилтрира лигавицата и мускулната стена, статусът на лимфните възли е негативен;

B2 – лезията пробива серозата и инфилтрира периколичната мастна тъкан при негативен статус на лимфните възли;

C1 – лезията инфилтрира цялата чревна стена, но не и периколичната мастна тъкан с позитивен статус на лимфните възли;

C2 – лезията пробива серозата и инфилтрира периколичната мастна тъкан едновременно със засягане и на лимфни възли.

Най-важните фактори, определящи типа на растеж и степента на агресивност и съответно прогноза на колоректалните тумори са:

1. Степен на диференциация на туморните клетки. С най – голяма агресивност са недиференцираните жлезисти карциноми.
2. Наличие или отсъствие на интра- или екстрацелуларно слузообразуване. Туморите с изразено слузообразуване, независимо от тяхната степен на диференциация, са с подчертан инвазивен и агресивен характер.
3. Степен на интензивност на туморните клетки в лимфните съдове, венулите, артериолите и невралните пътища. Колкото по – голяма е тази инвазивност, толкова по – голяма е туморната агресивност.
4. Степен на васкуларизация на тумора – добре васкуларизираните тумори са с подчертана агресивност и съответно лоша прогноза.
5. Митотичен индекс. С увеличаване броя на митозите в туморните клетки се увеличава агресивността на тумора.
6. Степен на лимфоцитарна инфилтрация в тумора и брой на Т – лимфоцитите в периферната кръв. По – голямата лимфоцитарна инфилтрация в тумора и наличието на повече Т – лимфоцити в кръвта са белези на добър имунологичен статус на пациента. При тези случаи туморът има подчертано бавен растеж и то предимно локално.

СТАДИРАНЕ НА КОЛОРЕКТАЛНИЯ РАК ПО TNM СПОРЕД AJCC/UICC 2010 г. (последна ревизия).

(AJCC: Colon and rectum. In: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.: AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, pp 143-164.).

Стадий 0 - Tis, N0, M0

Стадий I - T1, N0, M0;T2, N0, M0

Стадий IIA - T3, N0, M0

Стадий IIB - T4, N0, M0

Стадий IIIA - T1, N1, M0;T2, N1, M0

Стадий IIIB - T3, N1, M0;T4, N1, M0

Стадий IIIC - всяко T, N2, M0

Стадий IV - всяко T, всяко N, M1

За пълнота на стадирането би могло да се използват едновременно и трите класификации обединени в една модифицирана класификация на AJCC/UICC /2010 г. последна ревизия/- сравняваща трите най-често използвани системи в света за определяне на стадия на развитие на колоректалния рак (116).

TNM класификация				**Модифицирана класификация по Astler-Coller**	**Класификация по Dukes**
стадий 0	Tis	N0	M0	N/A	N/A
стадий I	T1	N0	M0	стадий A	A
	T2	N0	M0	стадий B1	A
стадий IIA	T3	N0	M0	стадий B2	B
стадий IIB	T4	N0	M0	стадий B3	B
стадий IIIA	T1,T2	N1	M0	стадий C1	C

стадий IIIB	T3,T4	N1	M0	стадий C2,C3	C
стадий IIIC	всяко T	N2	M0	стадий C1,C2,C3	C
стадий IV	всяко T	всяко N	M1	стадий D	N/A

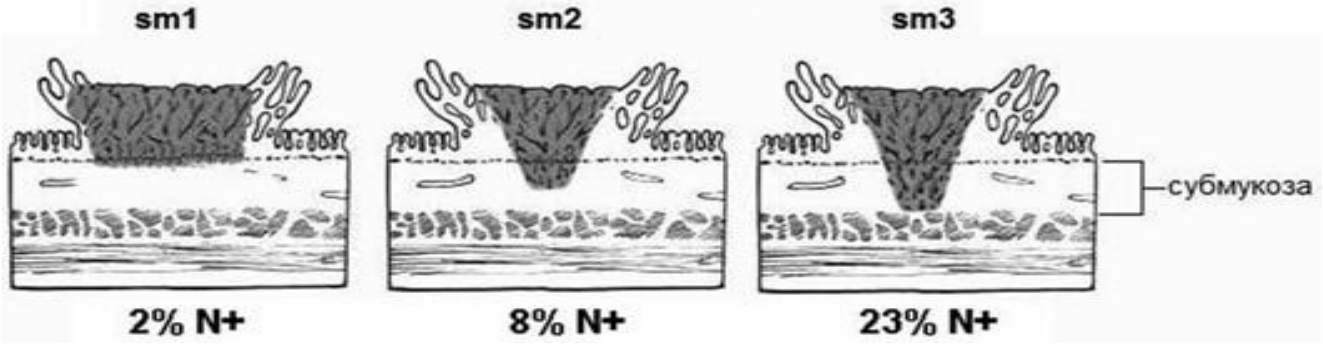
Табл.2 Стадиране на КРК по основните типове системи

Резултатите от обширни клинични и епидемиологични изследвания публикувани в световната литература са сходни с малки отклонения около следните относителни дялове за отделните стадии (UICC стадиране, 2010): I стадий - 15 - 20%,II - 30 - 35%, III - 20% - 27%, IV - 20 -22%. Около 10% от случаите, както и в България, така и по света остават нестадирани (20; 37; 83; 91; 155; 162; 185; 186).

Стратификацията на рисковите фактори, предлагана от TNM-класификацията, включва следните важни категории, използвани в клиничната практика: L – лимфоваскуларна инвазия, V – съдова инвазия и G – степен на малигненост. Наличието на съдова инвазия (L1 и/или V1) и ниските степени на диференциация (G3-4) са добре известни лоши прогностични белези, свързани с повишен риск от рецидив и метастази. Освен тях, широко използвани за подбор на пациенти са размерът на лезията, степента на ангажиране на циркумференцията на червото, както и стадирането по ***Haggitt.***

Фиг. 4 *Схематично представяне на степени на инвазия по Haggitt в малигнен полип на краче.*

Стадирането по **Hagitt** е създадено с цел оптимален терапевтичен подбор и оценка на ефективността на лечението на малигнените полипи. За степени 1 (инвазия, ограничена в главата на полипа) и 2 (инвазия в шийка) ендоскопската полипектомия се приема за радикална процедура. Степен 3 (инвазия в краче) и особено степен 4 (инвазия в дълбокия субмукозен слой) са с малка вероятност за радикално отстраняване с традиционни ендоскопски методи. Последните две степени по Haggitt крият и значителен риск от наличие на лимфни метастази, достигащи още при Haggitt 3 до 25%. При плоски и полипоидни лезии без оформено краче широко разпространено е субстадиране по Kikuchi в три степени на инвазия на субмукоза: sm1 (в повърхностна трета, ≤ 1000μm от muscularis mucosae), sm2 (в средна трета) и sm3 (цяла субмукоза). Рационална обосновка на тази субстадираща система е и високата корелация на sm-субстадиите с честотата на лимфното метастазиране при T1. Публикуваните до момента в литературата данни позволяват пациентите с T1 да бъдат разделени в две групи: (1) нискорискови, при които са налице всички от следните условия: sm1-2, G1-2, L0, V0, размер < 3 cm; (2) високорискови, при които е налице поне едно от следните условия: sm3, G3-4, L1, V1, размер > 3 cm.



Фиг. 5 *Схематично представяне на степени на инвазия по Kikuchi и съответстващата им честота на лимфно метастазиране.*

Първоначалните възгледи на повечето автори бяха, че болните в стадий III имат по-висок риск от рецидив и евентуалната смърт от тези в етап II. По време на годишната среща на American Society for Clinical Oncology в Чикаго (2008 ASCO Annual Meeting), Leonard L. Gunderson**, от Mayo Clinic, Scottsdale**, Arizona, представя резюме на анализ на програмата **SEER** (Surveillance, Epidemiology, and End Results) в САЩ с данни от 1992 до 2003 г. за стадиране и преживяемост на почти 36 000 пациенти с ректален и 110 000 пациенти с рак на дебелото черво (183). Според анализа представен тогава, болните с тумори в стадий IIB, които се простира през чревната стена и е инфилтрирал околните структури, без наличие на метастази в лимфните възли (T4 N0 M0) имат по-лоши шансове за оцеляване, отколкото тези с тумори в стадий III, които остават в рамките на чревната стена, но са се разпространили към лимфните възли (T1-2 N1-2). Съвременните проучвания потвърждават, че T4 стадий е важен независим прогностичен фактор за свободния от заболяване интервал и общата преживяемост. Въз основа на това AJCC Hindgut Taskforce (HTF) валидира промяна на стадирането - The seventh edition of the AJCC Cancer Staging Manual for colon and rectal cancer като стадий IIB се разделя на два подстадия: IIB T4a са тумори, преминаващи през най-външния слой на червата (висцералния перитонеум) и IIC T4b, където туморът директно инфилтрира други органи или структури (37; 121; 225; 321). Стадий IIC има значително по-лоши възможности за оцеляване, отколкото IIB или стадии IIIA или IIIB. Освен това, някои тумори, които са се разпространили в повече от три лимфни възли (N2), са с по-малка вероятност да доведат до смърт в следващите пет години, отколкото се е предполагало по-рано и се прекласифицират като IIIA. Този полулационно-базиран анализ на резултатите от преживяемостта валидира Rectal Pooled Analysis data за анализ и определя смяната на T1-2N2 рак от IIIC в IIIA / IIIB и T4bN1 от IIIB към IIIC. Той също така поддържа разделяне IIB в IIB (T4aN0) или IIC

(T4bN0) и изместване на благоприятни TN2 категории от IIIC към IIIA (T1N2a) или IIIB (T1N2b, T2N2a-b, T3N2a, T4aN2a). Резултатите от TN категориите предполагат сложно биологично взаимодействие между дълбочината на първичната инвазия и лимфно възловия статус (37; 83; 91; 108; 127; 303).

Количествена оценка на общото състояние (пърформанс статус)

Напоследък все повече се заговори и за една допълнителна категория и не по-малко важна, особено при пациентите постъпващи по спешност скала, представляваща количествена оценка на общото състояние на тези пациенти и способността им за последваща адювантна химио/лъчетерапия. Индивидуалният подход към тези пациенти е в основата на успеха при диагностицирането и правилното хирургично и последващо химитераевтично поведение. Поради това не по-малко важно за успешния изход и дълготрайна прогноза от заболяването при пациентите с някоя от усложнените форми на КРК е определянето и на пърформанс статуса (185).

Адювантната химиотерапия (аХТ) е системно лекарствено лечение, което се провежда след радикална туморна резекция на КРК с цел намаляване на риска от смърт и рецидиви. Ако пациентът е оставен само на оперативно лечение, петгодишната преживяемост за стадий I, II и III е съответно 85-95%, 60-68% и 30-60% (18; 21; 35; 37; 38; 65). Лечението на КРК е изцяло продиктувано от биологичната характеристика на болестта. Стремежът на специалистите по медицинска онкология са насочени към индивидуализиране на терапията. Адювантната химиотерапия се провежда при пациенти в стадий III и високорискови в стадий II. Консенсусно е определено за високо рисков КРК в стадий II да се считат пациенти със следните рискови фактори: ниско диференцирани тумори, pT4, наличие на перваскуларна, периневрална или перилимфатична инвазия, изследвани по-малко от 12 лимфни възела, високи

предоперативни стойности на CEA (степен на препоръчителност II) (104; 115; 143). При пациенти, показани за адювантна ХТ, се препоръчва използването на 5-FU/Leucovorin в дублет с oxaliplatin (FOLFOX4 или FLOX). Когато прилагането на oxaliplatin е противопоказано, се използва 5-FU/ Leucovorin в режим DeGramont или AIO. Прилагане на орални флуоропиримидини също се препоръчва при противопоказание за използване на oxaliplatin (степен на препоръчителност IA). Прилагането на таргетна терапия в комбинация с класически режими на химиотерапия е в процес на клинично проучване. Препоръчителната продължителност на адювантната терапия е шест месеца. При усложнен КРК се има предвид спешна предоперативна диагностика, последвана от незабавна оперативна намеса и адювантна системна химиотерапия (25; 53; 101; 132; 155; 272; 362)

Генетика и КРК

Развитието на инструменталните изследвания и особено на генетиката в последните години доведе до значителни постижения в изясняване механизма на увредите, водещи до развитието и прогресирането на колоректалния рак. Независимо от постигнатите успехи и въвеждането на нови техники за ранната диагностика и лечение на колоректалния рак, значително подобряващи близките и далечни резултати, все още повечето от болните до 40% с това заболяване постъпват в лечебните заведения с напреднал туморен процес и наличие на едно или няколко от усложненията на заболяването.

Всичко това налага преосмисляне на проблемите свързани с ранната диагностика вкл. генетична консултация на пациентите с фамилна аденоматозна полипоза и доброкачествени тумори на дебелото черво, тактиката и правилното оперативно поведение, както и следоперативна терапия и рехабилитация на тези болни (3; 4; 338; 351).

Неотдавна многостепенния модел на колоректалната карциногенеза на Fearon и Vogelstein бе осъвременен, при което бяха включени различни клетъчни пътища, както и допълнителни генни мутации в туморсупресорни гени, протоонкогени, ДНК поправящи гени, апоптозни гени, гени за растежни фактори и техните рецептори, за редица регулаторни молекули и матриксни металопротеинази (табл. 2). В хода на туморната прогресия се натрупват промени в клетката, които водят до активиране и дезактивиране на различни клетъчни пътища. Много от клетките с дефектни метаболитни пътища преминават към програмирана клетъчна смърт, т. нар. апоптоза. Благодарение на апоптозата част от увредените клетки се отстраняват от нормалната клетъчна популация, а останалите избягват апоптозата и оцеляват преустройвайки клетъчния си цикъл (3; 4; 18; 19).

Много от колоректалните синдроми са описани въз основа на техните фенотипни, хистологични и генетични промени (табл.3).

Състояние	Гени		Изява извън колона
Полипозни заболявания:			
Фамилна аденоматозна полипоза (FAP)	APC	АД	Десмоиди, аденоми на стомаха и дванадесетопръстника, ампуларни карциноми, папиларни тироидни карциноми, медулобластоми, хепатобластоми, адренокортикални карциноми, остеоми на мандибулата, епидермоидни, увеличен брой зъби, конгенитална хипертрофия на пигментния епител на ретината
	MYH	АР	-

Синдром на Gardner	APC	АД	Десмоидни тумори, тумори на меките тъкани, остеоми, зъбни аномалии
Синдром на Turcot	APC, hMLH1, hPMS2	АД	Тумори на централната нервна система-медулобластоми, астроцитоми, епендимоми
Фамилна аденоматозна полипоза с малък брой полипи	APC	АД	полипи в стомаха, аденоми в дванадесетопръстника
Неполипозни заболявания:			
Наследствен неполипозен колоректален рак (HNPCC)	hMLH1, hMSH2, hMSH6, hPMS1, hPMS2	АД	Ранно развитие на ендометриални карциноми, на тънкото черво, urothelium, стомаха, яйчниците, панкреаса, хепатобилиарен рак, глиоми, междинни ракови клетки
Синдром на Muir-Torre	hMLH1, hMSH2	АД	Изброените изяви при HNPCC, вкл. мастни тумори на кожата и рак на гърдата

АД – доминантно унаследяване; АР – рецесивно унаследяване

Таблица 3. *Гени, свързани с увеличен риск за развитие на колоректален карцином*

Високо – рискова група болни са тези, при които се намират следните фактори:

1. Фамилни случаи на колоректален рак – полипозни и неполипозни синдроми
2. Предшестващи карцином, аденоматоза или вилозен полип
3. Първа степен на родство с индивид с колоректален рак
4. Възпаление на червата, най-често ХУХК, а така също и болест на Crohn
5. Предшестваща тазова лъчетерапия

6. Фамилни полипозни синдроми **K.Bauer :"Всеки рак си има свой "предрак"**

- Фамилна полипоза – 1 % от всички тумори на дебелото черво

- FAP-ген – 5 хромозома

Фамилни ракови синдроми:

1. Синдром на Gardner- /аденоматоза/ десмоидни тумори, тумори на меките тъкани, остеоми, зъбни аномалии;

2. Синдром на Olofield – полипоза и аденокарцином на колона и ректума, съединени с многобройни мастни кисти;

3. Синдром на Turcot – Тумори на централната нервна система-медулобластоми, астроцитоми, епендимоми с тумори на дебелото черво;

4. Синдром на Lynch (HNPCC – Hereditary NonPolyposis Colorectal Cancer)-наследствения неполипозен колоректален рак /многобройни тумори на колона развиващи се в млада възраст/.

Сред най-честите и генетично най-добре изследвани синдроми са фамилната аденоматозна полипоза (familial adenomatous polyposis, FAP) характеризиращ се с: десмоидни тумори, аденоми на стомаха и дванадесетопръстника, ампуларни карциноми, папиларни тироидни карциноми, медулобластоми, хепатобластоми, адренокортикални карциноми, остеоми на мандибулата, епидермоидни кисти, увеличен брой зъби, конгенитална хипертрофия на пигментния епител на ретината. Както и наследственият неполипозен колоректален рак (hereditary nonpolyposis colorectal cancer, HNPCC) или синдрома на Lynch(фиг. 6).

Lynch I – синдром – амстердамски критерии:

1. Дясна локализация на карцинома на колона;

2. Болните са на възраст под 50 години;

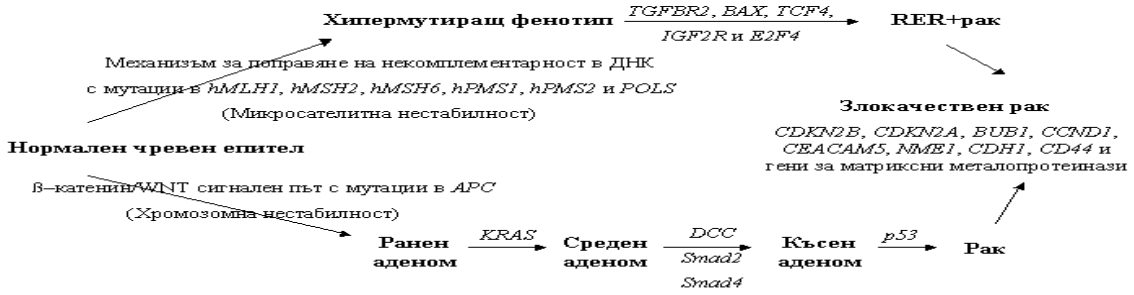
3. Засягане от колоректален рак най – малко на един първостепенен роднина;

4. Наличие на трима или повече роднини с хистологично доказан рак на колона;

5. Наличие на колоректален рак в най – малко в две генерации.

Lynch II – синдром:

1. Асоциация на тумор на колона с други аденокарциноми, най – често ендометриални, овариални, на млечната жлеза и стомаха. Има синхронно, по – рядко метахронно развитие на колоректален рак с други малигнени тумори (3; 337; 338).



Фиг. 6 *Хистологични стадии от колоректалната карциногенеза с характерни генни мутации*

3.4. ОПЕРАТИВНИ МЕТОДИ ПРИ ЛЕВОСТРАНИЯ КРК И НЕГОВИТЕ УСЛОЖНЕНИ ФОРМИ

3.4.1 Разлика в поведението при пациентите с КРК оперирани в планов и спешен порядък

Резултатите от хирургичното лечение при усложнения рак на колона и ректума се подобряват, поради рутинното навлизане в практиката на стандарти, като обширна мезентериална резекция, R0 резекцията, тоталната/проксиманла мезоректална ексцизия и мултиорганната резекция. Все още съществуват различни мнения по отношение на нивото на лигиране на хранещите мезентериалните съдове на дебелото черво, било то по-високо на ниво отделяне от аортата или ниво хранещи сегмента на червото съдове (364).

Обемът на оптимална резекция на колона и ректума 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 възли. Обширните резекции не показват по-голяма полза по отношение на периода на преживяване (314). В същото време, туморите локализирани в граничните зони, трябва да се резицират заедно със съседните лимфни региони спазвайки принципите на абластичността (6; 7; 21; 37; 58; 60; 91).

Стандартни оперативни методи при болни оперирани в планов порядък с рак на колона са: дясна хемиколектомия, разширена дясна хемиколектомия, лява хемиколектомия, разширена лява хемиколектомия, резекция на сигмата и тотална/субтотална колектомия. Докато при болните постъпващи по спешност с усложнен КРК не съществуват сигурни и точни

критерии за избор на една или друга по вид оперативна интервенция, поради което много често при тях се прилагат многоетапни оперативни методи. Палиативните операции включват извършване на обходни анастомози и/или извеждане на чревни стоми, като повечето автори са на мнение и препоръчват извеждането на проксимална илео или колостома при всички високо рискови болни и при 88% от болните с перфорация и съпътстващ перитонит (26; 84; 105; 152; 254; 292; 313; 337). Ролята на хирургията в палиативното лечение на усложнения и инкурабилен КРК е постоянен обект на дискусия между терапевти и хирурзи. Чревните резекции или колостомиите извършени по спешност се препоръчват с оглед намаляване на евентуални по-късни и тежки усложнения, особено при пациентите в инкурабилния Т4 стадий (8; 158; 195; 227). Понякога при пациенти с установена инвазия в ретроперитонеалните тъкани като подготовка за радикална операция е показано и създаването на двустволов противоестествен анус, с оглед преодоляването на спешното състояние и корекция на нарушенията в общото състояние и на следващ етап извършване на радикална оперативна интервенция (198;375). Все още остава дискутабилен въпроса в световната литература дали резекционната хирургия на първичния тумор при тези пациенти би могла да намали неопластичната прогресия, което потенциално да увеличи продължителността на живот или да се избере пътя на по-малкото усложнение избягвайки резекцията и прилагайки минимално инвазивни нерезектабилни методи, деривации или стоми (105).

Туморите на колона и ректума се определят като неоперабилни или нерезектабилни, когато са:

- локално авансирали – локалната инвазия на тумора в околните тъкани, без неопластичен асцит, карциноза или дистално разпространение;

- наличие на карциноза на перитонеума с или без неопластичен асцит, но без далечни метастази;
- далечни метастази – без асцит, карциноза или локална инвазия в околните тъкани и органи;
- карциноза и дистални метастази – с неопластичен асцит и локална инвазия.

Същото важи в пълна сила и за лечението на усложнения ректалния карцином, което става все по-комплексно с включването на различни специалности. Всеки един болен, както с усложнен рак на колона, така и с усложнен ректален рак, **би трябвало да бъде разглеждан строго индивидуално**. Оперативният план за резекция на тумора трябва да бъде съобразен с хирургичната анатомия, стадия на заболяването, вида усложнение, пола, възрастта, хабитуса, и не на последно място опита на хирурга и типа на болничното заведение, в което се извършва оперативната интервенция (148).

В литературата се натрупват все по-убедителни данни за различия в резултатите в болничните заведения по отношение честотата на усложненията и рецидивите при еднакви по стадий тумори. Някои автори наблюдават различия в следоперативните заболеваемост и смъртност, както и в преживяемостта, в зависимост от опитността на хирурга (62; 123; 175). Видът на болничното заведение, също оказва съществено влияние върху честотата на извеждане на колостоми и извършване на сфинктер-несъхраняващи операции, както и върху честотата на периоперативна смъртност (73; 171; 198).

Хирургичното лечение на рака на ректума зависи от стадия, наличието на усложнения, морфологичния тип и локализацията на тумора.

Алгоритми за хирургично лечение при ректалните тумори и неговите усложнени форми:

Стадий I (T1N0, T2N0) ректални тумори

- Дистални тумори: T1
  - Локална ексцизия; Радикална резекция, често и екстирпация
  - Адювантна терапия не се препоръчва
- Дистални ректални тумори: T2
  - Локална ексцизия с неоадювантна и адювантна терапия
  - Радикална резекция без адювантна терапия, често с екстирпация
- Тумори на средна трета на ректума: T1
  - Трансректална ендоскопска микрохирургия(TEM)
  - Радикална резекция, обикновено с анастомоза. Временна стома.
  - Адювантна терапия не се налага
- Тумори на средна трета на ректума: T2
  - TEM с или без неоадювантна или адювантна терапия
  - Радикална резекция, подобно на T1 тумор
  - Адювантна терапия не се препоръчва ако се изпълни радикална операция, но е препоръчителна след TEM
- Тумори на горна трета на ректума T1 и T2
  - Ниска предна резекция

Стадии II и III ректални тумори.

- Ниски тумори
  - Препоръчва се неоадювантна терапия, последвана от радикална резекция, обикновено екстирпация
  - Ако предоперативно не е възможно точно да се определи стадия на заболяването, може да се направи резекция, последвана от адювантна терапия

● Тумори в средна трета

■ Подобно на дисталните тумори, но с ниска предна резекция вместо екстирпация

● Тумори на горна трета

■ Ниска предна резекция, с или без неоадювантна или адювантна терапия

Стадий IV тумори

● Лечението зависи от обема на метастазите – локорегионалната терапия трябва да бъде агресивна и в максимален обем.

Понякога за преодоляването на чревната обструкция при дистално разположени тумори и овладяването на спешното състояние, особено при възрастни и много увредени болни се използват различни неоперативни инвазивни процедури. Макар и рядко се използват различни методи в клиничната практика, а именно: балонна дилатация, декомпресиращи стентове, електрокоагулация и лазерна фотокоагулация. Използването на стентове за декомпресия при пациенти с обтуриращ колоректален карцином се прилага за първи път от **Dohmoto M през 1991**г, но поради честите усложнения като перфорация - 4%, болка 5%, кървене 5%, реобструкция и миграция на стента 10% метода не намира широко приложение до този момент в клиничната практика по света. Рандомизирани проучвания, сравняващи стентирането на колона и директно преминаване към хирургия не са направени (41; 51; 52; 136; 159).

В заключение можем да обобщим, че всички рискови фактори, преценени чрез оценка на спешното предоперативното състояние, анестезиологичен риск, ко-морбидноста, регионалния и локален статус, избора на подходящ оперативен достъп и метод и индивидуалния опит на хирурга, могат да снижат рисковете в различните етапи на лечението.

Познаването и прилагането на различни по вид оперативни методи

спомага за вземане на правилно решение с най-малко възможен оперативен риск при пациентите с усложнен левостранен КРК.

3.4.2. КЛИНИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА НА УСЛОЖНЕНИЯ ЛЕВОСТРАНЕН КОЛОРЕКТАЛЕН КАРЦИНОМ

Независимо от постигнатите успехи и въвеждането на нови техники за ранна диагностика и лечение на колоректалния рак, значително подобряващи близките и далечни резултати, все още повечето от болните в България до 20-40% (6; 11; 18; 20) с това заболяване постъпват в лечебните заведения с напреднал туморен процес и наличие на едно или няколко от усложненията на заболяването. Очевидна е тенденцията към увеличаване на заболеваемостта от рака на дебелото черво, респективно и неговите усложнени форми (1; 4; 10). Тревожен е факта, че около 20-40% от болните постъпват в лечебното заведение за първи преглед в напреднал стадий на заболяването, особено пациентите над 65 години, като от тях 20-35% са в напреднал клиничен стадий – IV (20; 38; 86; 158). Около 30% от болните имат вече далечни метастази при първоначалното диагностициране на заболяването. В тази връзка прогнозата при пациентите с усложнен левостранен КРК зависи от разпространеността на карцинома при първоначалното диагностициране (19; 64; 77; 79), било то локално или системно.

Средно около 15-20% от всички ново - диагностицирани случаи с КРК да се представят с клиничната картина на остра дебелочревна непроходимост (8-29% от всички случаи(20)). Почти 85% от пациентите, подложени на спешна колоректална хирургия, са вследствие на обструктивен КРК (26;30;72). Локално авансиралите карциноми на левия колон и ректума,

могат да доведат до сериозни усложнения, които самостоятелно да представляват абсолютни показания за оперативни интервенции по спешност (100; 18; 151).

Според повечето автори болните със запуснати и напреднали форми на заболяването са над 40% (38; 92) като същевременно по-често усложнените форми на заболяването се наблюдават при пациентите над 65-70 години (169; 180). Това се дължи от една страна на факта, че заболяването е много по-често срещано у възрастното население над 65 години и от друга от проблеми в здравеопазването на страната ни, като ниската здравна култура, липсата на профилактични прегледи, неразпознаването на заболяването в неговите начални етапи и др. При тези пациенти откриването рака на дебелото черво в повечето случай е в своите късни етапи на заболяването и е свързано с вече развило се някое от усложнените му форми на клинична проява (191).

Комплексното лечение на усложнените форми на левостранния колоректалния рак е трудна и скъпоструваща задача и представлява тежко изпитание, както за хирургичния екип, така и за самия пациент. Трудностите в лечението на този контингент болни възникват по няколко причини: предимно напредналата и старческа възраст на пациентите, критичното общо състояние на голяма част от постъпващите по спешност, невъзможното провеждане на пълноценно изследване на болните преди операцията, усложняващи и маркиращи основната патология придружаващи заболявания, необходимостта от вземане на спешно решение за оперативно лечение и не на последно място опитността на хирурга при приемането на болния и неговото по нататъшно лечение.

Изборът на тактика за лечебен подход към усложнения колоректален рак се постулира и лежи на два основни принципа:

1. От една страна, от основния принцип следван в спешната хирургия – предимно минимална оперативна интервенция с цел запазване на живота на болния и извеждането му от острата фаза на заболяването.
2. От друга страна, от основния принцип на онкохирургията – радикалност на оперативната интервенция, комбинирана с последващи химио или лъчетерапия с цел подобряване на близките и далечни резултати.

Обемът и видът на оперативната интервенция при левостранна локализация на усложнения карцином са все още много спорни, противоречиви и са предмет на широки дискусии в световната литература (201; 204; 267; 280; 300). Предложени са различни варианти на едно-, дву- и триетапни оперативни методи за лечението на тези болни. Проблемът, който е занимавал преди и в настоящия момент вниманието на хирурзите, е извършването на първична анастомоза след отстраняването на усложнения карцином. Поради опасност от инсуфициенция на анастомозата голям брой съвременни автори се въздържат от налагането на първична анастомоза в първия етап на операцията (43; 227; 229; 295; 306; 340; 363).

Друг важен и не решен окончателно проблем е и извършването на т.нар. палиативни операции при болните с усложнен колоректален карцином. Палиативните операции включват извършване на различни по вид обходни анастомози, заобикалящи стенозиралия участък от червото, както и извеждането на стоми (илео, коло, сигмостоми) (297). Проксималната колостома се препоръчва при всички високо рискови пациенти и при 88% от болните с перфорация и съпътстващ тотален фекулентен перитонит (Goyal et al.2001(150)). При невъзможност за извършването на радикална резекция на тумора и/ или тежко общо състояние е препоръчително извеждането на чревна бримка заедно с тумора- антепозицио по Микулич. Създаването на

двустволова колостома или колостома като подготовка за радикална операция са показани при установяване на инвазия на тумора в ретроперитонеалното пространство, съседни органи или преди провеждането на неоадювантна дребнофракционирана лъчетерапия с явления на субстеноза (160). При болните с усложнен левостранен КРК, особено в IV стадий на болестта ролята на хирургията е постоянен обект на дискусии между терапевти и хирурзи (13; 25; 26). Чревната резекция се препоръчва за намаляване на евентуалните опасности от животозастрашаващи усложнения от страна на тумора – кървене, перфорация, обструкция, особено при асимптомни пациенти в инкурабилния IV стадий. Средната преживяемост след палиативна дебелочревна резекция е 9 месеца, сигнификантно по-голяма в сравнение с тази без резекция – 4 месеца, а едногодишната преживяемост е 46% срещу 17% съответно. (Cummins Er et al. 2004, Cook Ad et al 2005, Law Wl et al 2004(86; 212)).

Независимо от усилията за диагностицирането на КРК в начален стадий, около 1/4 от болните имат нерезектабилен тумор към момента на поставяне на диагнозата. Така палиативните операции често са единствената алтернатива за подобряването на качеството на живот на тези пациенти, като оперативната смъртност се движи в границите между 6-10%. Според други автори всеки един от пет пациента с усложнен КРК в IV стадий на заболяването е показен за радикална операция (Cook Ad et al 2005(86)), **което поставя дилемата дали да се извърши палиативна операция или методът на избор е разширена радикална понякога мултивисцерална резекция.**

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

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

Преживяемостта радикално оперираните в повечето случаи, не се влияе от възрастта, степента на туморна инвазия в чревната стена или метастазите в лимфните възли, но се отчита явна връзка между перитонеалната дисеминация на тумора и преживяемостта (65; 121; 225; 286). Концепцията за пълна ексцизия на мезоколона на засегнатия компартмент от дебелото черво (complete mesocolic excision - CME) е въведена с оглед подобряване на близките и далечни резултати. CME е описана като разделяне, по остър начин, на перитонеума на мезоколона ангажиран към тумора, продължаващ в т.нар. „висцерална фасция" от ретроперитонеалния съединително - и мастно - тъканен план със задължително запазване на тази висцерална фасция на Toldt, което позволява и осигурява пълна мобилизация на целия мезоколон с интактен фасциален слой. Освен това, тук задължително се включва и централното („високо") лигиране и прекъсване на съответните за компартмента кръвоносни съдове, с оглед увеличаване броя на отстранените лимфни възли и предотвратяване на генерализацията на туморни клетки по време на оперативното манипулиране около тумора (7;18;20;91) или образно **казано „да се отстрани организма от тумора, а не тумора от организма"**. Описаната хирургична техника се цитира от много индивидуални хирургични центрове с отлични резултати в намаляване процента на локални рецидиви и подобряване на дългосрочната прогноза (27; 35; 172; 182; 185; 188). Успоредно с усъвършенстването на хирургичната тактика, подобряването на мултидисциплинарния подход, прилаган при усложнения колоректален

карцином е от особено значение. При тези форми на колоректален карцином след обстойно фокусиране на интердисциплинарните конферентни комитети с оглед подобряване на предоперативното стадиране, индивидуализиране на лечението, селектиране на пациентите, подходящи за разширени дебелочревни резекции, както и набелязване мерки за подобряване качеството на живот при показаните за палиативно лечение болни, се цели повишаването на нивото на колоректалната хирургия в съответния лечебен център (62).

Доказва се, че използването на тази техниката в съчетание с проксималното лигиране на ангажираните съдове сигнификантно въздействат върху т.нар. метастатичен индекс – MI – калкулиран при пациенти с лимфновъзлови метастази, отчитайки броя на хистологично позитивните лимфни възли към общия брой на изследваните патохистологично лимфни възли (104), като средния брой на изолирани и изследвани лимфни възли нараства сигнификантно през последния разглеждан период. Като цяло, броя изследвани лимфни възли нараства повече отколкото броя на засегнатите от неопластични клетки лимфни възли, което се проявява като намаляване стойностите на MI (104; 115; 185; 207; 215).

Много проучвания са изследвали и проучили връзката между броя на отстранените лимфни възли и онкологичния изход след радикална операция на напреднал колоректален карцином като повечето от тях се заключават положителна корелация между броя на анализираните лимфни възли и преживяемостта в Stage II B и II C и Stage III B и IIIC (104; 115; 207; 215). Повечето автори са съгласни, че увеличаване на броя на отстранените лимфни възли подобрява цялостния изход, но и днес дискусията за оптималния минимален брой на изследваните възли продължава . Последните проучвания показват, че при възможен по-голям брой на изследваните лимфни възли, пациентите биват класифицирани по-точно и като такива с по-висок стадий,

феномен, известен като "миграция на стадия" **(stage migration)** (104; 115; 207; 215). Установява се, че ако бъдат изследвани по-малко от 6 бр. лимфни възли вероятността патолога изследващ спесимена да стадира пациента като pN0 нараства сигнификантно, в сравнение със случаите, когато се оценяват повече възли. Въпреки това, делът на пациентите, класифицирани като III стадий на болестта, не се увеличава значително, ако повече от 11 възли бъдат анализирани. Подобна липса на корелация между по-голям брой на изследваните лимфни възли и нарастване броя на пациентите, de novo класирани като Stage III, се съобщава по-рано в качествено изпълнено проучване, оспорващо информационната стойност и надежноста на повече от 12 изследвани възли.

Поради това метастатичният индекс (MI) (т.е. съотношението между броя на метастатични възли и общият брой на изследваните възли) се оценява в случая като решаващия прогностичен фактор, както и че крайната MI стойност, възлизаща на <0.33 прогнозира по-добра преживяемост в сравнение с по-висока от 0,33стойност. По този начин, при фиксиран брой на метастатични възли, отстраняването и изследването на повече „нормални", т.е. незасегнати от метастази възли подобрява значително дълготрайната прогноза при тези пациенти.

Между 10% и 20% от пациентите имат чернодробни метастази към момента на резекцията на тумора (24;42;50). Пациентите с чернодробни метастази (ЧМ) от колоректален карцином (КРК) представляват огромен проблем за общественото здравеопазване. Годишно в света от КРК заболяват около 1.2 милиона, като в Западна Европа се диагностицират около 412 000 нови случаи, 150 000 в САЩ, а в България – 4 576 (14; 20). 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. Премахването на метастазата може да продължи, ако са спазени следните условия: 1) резекцията на колона да протече с минимална загуба на кръв и контаминация; 2) състоянието на пациента да позволи комбинирането на двете процедури; 3) резекцията да се осъществи с граница от поне 1 см; 4) типът лапаротомия и оперативният достъп да са подходящи за чернодробна резекция; 5) хирургът да има увереност в себе си за осъществяването на чернодробната резекция.

Напредъкът в лечението се дължи на тясното сътрудничество на три основни направления в медицината: (1) медицинска онкология (нови и по-ефективни химиотерапевтици); (2) интервенционална гастроентерология (емболизация на портална вена и радиофрекветна аблация); (3) хирургия (подобрена техника и реанимационни грижи). Усилията и взаимодействието на тези участници в мултидисциплинарния тим увеличи резектабилността до 20-30% и петгодишната преживяемост – до 35-50%. Неблагоприятни прогностични фактори при пациентите с ЧМ са: множественост на метастазите, диаметър над 5 см, синхронна проява, метастатични лимфни около първичния тумор и високи нива на туморни маркери (117).

Няколко ретроспективни изследвания демонстрират, че резекцията на такива синхронни лезии е безопасна и осигурява 5-годишна преживяемост от

24-40% (14; 24; 42; 50; 67). Няма основание да се смята, че по-широко обхватна резекция би довела до по-благоприятен резултат, достатъчно е метастазата да се резецира, като се спази едно сантиметрова граница от нея и околната чернодробна тъкан (89; 103).

Остава спорен и отворен въпроса с извършването на едн омоментна оперативна интервенция при пациенти с наличие на чернодробни метастази, развили се на базата на усложнен КРК. Част от авторите застъпват тезата за едно моментни резекции, но при спазването на строги показания, при пациентите с усложнен КРК и съобразяваики се с коремния статус, напредналостта на процеса, обема и вида на резекция на носещия тумора дебело черво и не на последно място възрастта на болния.

3.5. КЛАСИФИКАЦИЯ НА УСЛОЖНЕНИТЕ ФОРМИ НА КРК:

В световната литература съществуват няколко различни по вид и структура класификации за клинична характеристика на усложнения колоректален карцином.

Първите класификации на различните форми и видове на усложнен колоректален рак се появяват още през XVI-ти век, благодарение на натрупаните от анатомите по това време познания за етиологията на колоректален рак. Първата класификация базираща се на анатомични данни е създадена от Ranchin(1560-1641 г.). След това с напредване и опознаване на детайлите на заболяванията водещи до усложнен колоректален рак различните автори предлагат множество и по-съвременни класификации.

Анализирайки повечето от предложените класификации се опитахме да разгледаме няколкото основни клинични прояви на заболяването с оглед обобщаването им в единна и опростена класификация.

3.5. КЛИНИЧНИ ФОРМИ НА ИЗЯВА НА УСЛОЖНЕНИЯ ЛЕВОСТРАНЕН КРК

3.5.1. Обструктивен КРК

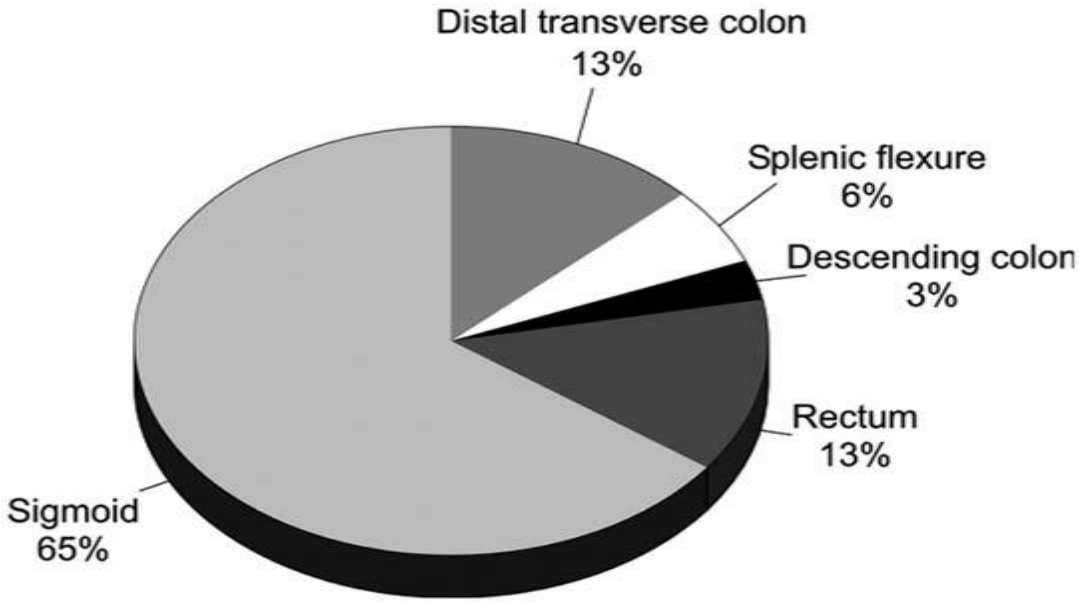
Обтурационен илеус от дебелочревен характер:

- пълен;

- непълен (субилеус).

За пълна чревна непроходимост използвахме тази форма, при която едновременно с острата задръжка на фекалиите настъпва задръжка и на газовете. Клиничната картина при нея се проявява с постепенно подуване на корема и дифузни коликообразни болки. За непълен илеус (субилеус) използвахме, когато на фона на умерени коликообразни болки настъпва кратковременна задръжка на дебелочревното съдържимо, без нарушение в отделянето на газовете. Туморът причинява обтурация на червото по различен начин – интралуменно, интрамурално и екстрамурално (вероятно най-честата причина при пациенти с авансирал карцином).

При острата обструкция обикновено се образува дилатиран проксимално от мястото на стопа участък, за който са характерни бактериален свръхрастеж и нарушения в перфузията на червото. В повечето случаи в зависимост от дилатацията на проксималния сегмент, напредналостта на процеса и нарушенията в общото състояние на пациентите, наложи отлагане във времето на създаването на анастомоза и извеждане на пасажа, чрез временна стома проксимално от стенозата на червото. Възможно е и създаването на първична анастомоза, но като основно усложнение е в част от пациентите е нейната инсуфициенция. В проучвания си авторите съобщават за 3.2 до 16.9% инсуфициенции и 8.2% смъртност.



Фиг. 7 *Относителен дял на локализации на КРК водещ до малигненна обструкция.*

Най-общо, пациентите с малигнена дебелочревна непроходимост са изложени на по-голям риск от неуспех след извършената оперативна интервенция и имат по-кратка преживяемост в сравнение с тези с неусложнено протичане на КРК. **Barillari et al.** установяват, че петгодишната преживяемост при пациенти с обструктивен КРК е 35.8% в сравнение с 55.5%, при липса на дебелочревна обструкция преди операцията на пациентите.

Патологоанатомичната характеристика на обструктиращите КРК има своите особености: напредналите локално степени на растеж Т3 и Т4 са над 90%, като често се срещат форми с предимно интрамурално прорастване с циркулярно обхващане на чревната стена или с изразено вътрелуменно прогресиране. Макар и рядко механизмът на чревна непроходимост може да бъде перитуморни адхезии или прорастване на друго място в чревния тракт с предизвикване на адхезионнен или странгулационнен илеус. По изключение и

по-ранните степени на Т1 и Т2 могат да предизвикат инвагинация, волвулус или траен спазъм, водещи до трайно компрометиране на чревния пасаж.

Терапевтичната стратегия (медикаментозна и хирургична) при всеки един от пациенти с малигнена дебелочревна непроходимост следва да се определя от няколко фактора, а именно:

1. нивото на чревна непроходимост (вдясно, вляво, ниско ректално, анална);

2. клиничният стадий на болестта (свързано и с прогнозата);

3. общо клинично състояние на пациента (пърформанс статус) и наличие на тежки съпътстващи заболявания – сърдечносъдови, пулмонални, захарен диабет и др.;

4. предшестваща антитуморна терапия.

При тези болни хирургичното поведение може да бъде едно от най-предизвикателните клинични сценарии, балансиращо между предимства и недостатъци на интервенциите с тяхната прогноза, туморна биология и не на последно място – с качеството на живот.

Индивидуалния хирургичен подход и видовете хирургични опции при болните с малигнена дебелочревна непроходимост предизвикани от усложнения левостранен КРК са: (1) сегментна резекция с едноетапна анастомоза (със или без интраоперативен лаваж на дебело черво); (2) субтотална колектомия с едноетапна анастомоза; (3) операцията на Hartmann (двуетапна операция); (4) триетапна операция (стома, резекция и анастомоза, затваряне на стомата); (5) колостомия/ илеостомия; (6) цекостомия; (7) обходна анастомоза (вътрешна деривация, бай-пас с оставяне на тумора); (8) ендолуменно стентиране.

Предложените от началото на века многоетапни операции не са загубили своята актуалност и днес именно, при такава индикации повечето от съвременните хирурзи използват тези оперативни интервенции за като оптимален вариант за лечение спешното състояние на тези болни.

Още през 1984 г. А. Дереджян анализира 569 болни, от които 71 с обтурационен дебелочревен илеус. Авторът стига до извода и дава превес на двуетапните операции, при които следоперативните резултати са най-благоприятни за пациентите с това усложнение. Според Г. Златарски (1985) изборът на оперативен метод се определя от степента на развитие на обтурационния илеус, наличието на перитонит, разпространението на процеса, общото състояние и възрастта на болния. В допълнение на тези критерии бихме добавили и състоянието на локалния лимфновъзлов статус и наличието или не на чернодробни метастази.

Напоследък са публикувани няколко метаанализи доказващи, че пациентите с малигнена дебелочревна непроходимост се характеризират с по-висока оперативна заболеваемост и смъртност в сравнение с тези, при които се извършват планови резекции на необструктивни тумори. Поради това е необходимо пациентите да бъдат групирани и определени според оперативния риск и подходът да бъде строго индивидуализиран при всеки един (48; 160).

Тези метаанализи показват, че разширената дебелочревна резекция при малигнена обструкция, може да се извършва безопасно без повишаване на постоперативната смъртност, но при спазването на строги критерии, както и без да подобрява общата преживяемост при пациенти с авансирал карцином и извършена само палиативна операция (84; 105).

Според автори **от Асоциацията на колопроктолозите във Великобритания** (332) най-важни предиктивни фактори за изхода от заболяването са: възраст, ASA-степен, стадии на болестта и оперативната спешност наложила оперативната интервенция. Спешната оперативна интервенция поради дебелочревна непроходимост се характеризира със сигнификантен риск от по-висока смъртност и заболеваемост и при много голям процент от болните се налага извършването на колостомия, която от своя страна може да бъде временна или дефинитивна (110). Няколко ретроспективни мултицентрични изследвания (включвайки и едно- и мулти-етапните процедури) показват, че смъртността варира между 12-38%, а усложненията са в 11-60% при случаите с чревна непроходимост (96;105). Туморите на колона и ректума, причиняващи обструкция на червото, също така корелират и с повишена честота на развитие на локален рецидив на заболяването (119).

Първичната резекция на тумора на дебелото черво, се счита за стандартна процедура от повечето хирурзи занимаващи се с проблема. Дебатите в световната литература и практика се водят относно типа на оперативната интервенция извършена в условията на спешност. Първичната резекция на тумора с проксимална колостома (операцията на Hartmann) се счита за най-безопасна опция при тези болни. Основни предимства са липса на риск от инсуфициенция на анастомозата и възможност за извършване и от всеки хирург (55; 106; 125; 236; 239). Недостатъци са необходимост от втора голяма реконструктивна операция за възстановяване на чревния пасаж, а също така и фактът, че при 40-60% (220;248;266) от пациентите, не се извършва такава реконструкция, поради развитието на вторични лезии в черния дроб, което от своя страна влошава качеството на живот при тях. Първичната резекция и анастомоза (едноетапна операция) има предимствата, че е дефинитивна процедура по отношение на туморния процес и чревната

непроходимост и не изисква следваща хирургична интервенция. Основен недостатък е в опасността от инсуфициенция на анастомозата, поради което операцията трябва да се извършва от опитен висококвалифициран хирург и спазени строги показания. Понастоящем две са основните едноетапни процедури – сегментна резекция и субтоталната колектомия. При едно ретроспективно проучване на голяма кохорта от пациенти с едноетапна операция хирурзи от Университета в Минесота, САЩ, установяват, че при 32% е извършена субтотална колектомия и в 68% – сегментна резекция се установяват съществени различия в следоперативната заболеваемост (11%) и смъртност (12.5%) между двете групи. Най-общо, субтоталната колектомия се извършва при данни за синхронни тумори, проксимално от обтуриращия тумор, и/или лезии в проксимална част на дебело черво (перфорации, лацерации) (146; 170; 176; 178; 196; 263).

Пациентите с обструкция на десния колон или колон трансверзум при определяне и следване на строги показания, следва да претърпят разширена дясна хемиколектомия с първична илеоколична анастомоза. Нейната безопасност и ефективност е доказана в различни проучвания (189; 204; 216; 245). 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.

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 или субтотална колектомия с илеоректална

анастомоза. Всяка от тези оперативни интервенции има своите привърженици и противници, като всяка една от тях има своите предимства и недостатъци. Съвременните литературните данни са разнопосочни и не дават категорично предимство на нито една от тези процедури, именно затова подходът при болните с усложнен КРК трябва да бъде строго индивидуален спрямо всеки един пациент.

При проучване, извършено през 1995г. от SCOTIA group(298), 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 непълна обструкция на левия колон. В същото време субтоталната колектомия според тях е средство на избор при перфорираща неоплазми на цекума или синхронни лезии в други отдели на червото.

Друго проучване на **Clinical Research Center, Sultanah Bahiyah Hospital**, извършено между 2008-2013 г. анализиращо прогностичните фактори, периоперативната смъртност и далечните резултати при 4501 пациента с колоректален карцином, от които 593 с дебелочревна обструкция, доказва, че средната 5-годишна преживяемост при пациентите с обструкция е статистически по-неблагоприятна в сравнение с общата група. Авторите изтъкват причините за това с факта, че повечето пациенти с обтуриращ КРК са в напреднала и старческа възраст с тежък ко-морбидитет, напреднал стадии на развитие на карцинома и не на последно място микрометастазите в регионалните лимфни възли останали неразпознати по време на операцията.

При болните с усложнен КРК локорегиналната инвазия и метастазиране, както и далечните метастази се срещат значително по-често.

Тук от определящо значение за поведението на хирурзите и протичането на илеуса са патологичните промени настъпили в коремната кухина. Раздуването на дебелото черво води до диастатични увреди в червната стена, които прогресират до тежки исхемични увреди и последващи перфорации. Понякога при инсуфициенция на Баухиниевата клапа, такива увреди се наблюдават и в терминалната част на тънките черва. Образувалият се застой в чревния лумен, води до бактериална транслокация и навлизане на ендотоксините в кръвообращението, което заедно с абдоминалния сепсис обуславя високата честота на септични усложнения при тези болни, както и високия процент смъртност, особено при възрастните пациенти (30; 38; 47; 131; 142; 220).

Рандомизирано контролирано проучване от 1995 г. сравнява триетапната процедура (проксимално отвеждане/резекция/затваряне на стома) с двуетапната резекция на Хартман и затваряне на колостома (55). Авторите препоръчват двуетапна 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 (366). При добра селекция на пациентите, чрез поставянето на интралуменнен стент, би могло да се намали острата обструкция, като този начин позволява извършването на чревен лаваж, колоноскопия и последваща резекция с първична анастомоза на един етап. Различни изследвания показват безопасността на стентирането на колона (41; 136; 168). Рандомизирани проучвания, сравняващи стентирането на колона и директно преминаване към хирургия все още не са направени.

Според повечето автори занимаващи се с проблемите на пациентите с усложнен КРК, особено при болните с обструктивен или перфоративен КРК двуетапната оперативна интервенция по Хартман е метод на избор в условията на спешност (106; 239). Операция на Хартман е двуетапен

радикален хирургичен метод за лечение на усложнените карциноми, разположени в левия колон, сигмата и проксималната трета на ректума. Тази оперативна интервенция най-често се извършва при болни в напреднала и старческа възраст постъпили в лечебното заведение с някоя от усложнените (обструкция/перфорация) форми на колоректалния карцином (154; 236). Обемът на оперативната интервенция в условията на спешност се изразява на първи етап в абластична резекция на засегнатото от туморен процес дебело черво и премахването на туморната формация. Дисталният край на червото се затваря на глухо и се ретроперитонизира, а проксималният се извежда на коремната стена под формата на анус претер. След операцията на Хартман извършена по спешност при болните смъртността варира от 10 до 20% (125), като основна причина за тази висока смъртност са гнойно-септичните усложнения в периоперативния период. От всички следоперативни усложнения инсуфициенция на дисталния сегмент се получава в 6% от случаите с развитие на фекулентен перитонит, в 11% се наблюдава некроза на анус претера и развитие на параколични абсцеси (30). Вторият етап на операцията се изразява в затварянето на колостомата и възстановяването на дебелочревният пасаж след период от 9 до 12 месеца. Възстановяване на дебелочревния пасаж е по същество реститутивна операция, трудна за изпълнение и обременена с много следоперативни усложнения - до 11% настъпва инсуфициенция на анастомозата (266). Сложността на вторият етап на операцията се определя от често възникналите адхезивни процеси в коремната кухина, малкия таз, значителната диастаза на двата края на дебелото черво и късият чукан на ректума разположен ретроперитонеално.

Теоретично дву- и триетапните процедури предполагат намаляване на усложненията от инсуфициенция на анастомозата и по-добри ранни следоперативни резултати. **Sjodahlet al.** (2003г.) в едно голямо ретроспективно проучване при пациенти с обструктивен КРК установяват, че

усложненията и смъртността при две групи пациенти (с първична резекция и анастомоза и с етапна резекция) са съответно следоперативни усложнения – 15% срещу 25% и следоперативна смъртност варира – 10% срещу 15%. Допълнителните заболеваемост и смъртност при многоетапните процедури са тясно свързани с формиране, поддържане и затваряне на колостомата на следващ етап. Самата оперативна интервенция за затваряне на стомата се характеризира с усложнения, вариращи от 20% до 37%. Освен това, при около 25-40% от пациентите не се извършва възстановяване на чревния континуитет поради висок оперативен риск или нежелание на болния за повторна оперативна интервенция (314).

Пациентите оперирани по спешност с усложнен колоректален рак имат 50-70% по-лоша прогноза, в сравнение с пациентите оперирани в планов порядък и неусложнен карцином. Оперативната смъртност е много по-висока, като много често пациентите имат данни за метастатична болест, установена по време на първичната оперативна интервенция. Обтурационният илеус при тези пациенти зависи от следните фактори: локализация на тумора, анатомичната форма, неговата склонност на нарастване, като в патогенезата на този вид илеус, освен основното страдание, голяма роля играят нарушенията на водно-електролитния баланс и интоксикацията на организма от резорбцията на различни токсични продукти – ендотоксинемия.

Друг важен момент е, че усложненият колоректален рак е с много по-лоша прогноза, когато се развива у млади пациенти. През 2009 г. са публикувани резултатите на проспективно проучване на Chan K, Dassanayake (85), което установява, че забавянето на първоначалната диагноза и лечението са едни от главните фактори, отговорни за ниската преживяемост при тези пациенти. По-лошата прогноза при по-младите пациенти може да се дължи и на факта, че при тях процента на муцинозни и ниско диференцирани тумори

се среща много по често. M. Adolff 2009, H. Putluk 2004, M. Recalde 2007 съобщават за 13% 5-годишна преживяемост при 1409 пациенти, които са до 35-годишна възраст. Същите автори отбелязват, че сред преживелите 5 години не са били лица, които са имали метастази в лимфните възли или туморът е бил с размери до 5- 6 см диаметър.

В заключение, разширената резекция при тези пациенти с наложена първична анастомоза е ефективна процедура, свързана с приемливи проценти на заболеваемост и смъртност. В специализираните центрове може да се извърши, без да се увеличава риска от следоперативни усложнения и смъртни случаи при внимателно подбрани пациенти. Тези техники трябва да се избягват в подгрупите от пациенти, които са с висок риск от следоперативна смъртност съобразно перформас статуса им, както и локално авансиралите тумори.

3.5.2. ПЕРФОРАЦИЯ НА КОЛОНА ОТ УСЛОЖНЕН ЛЕВОСТРАНЕН КРК

По литературни данни перфорацията на колоректалния карцином е едно от най-тежките усложнения на този вид тумори, чиято честота варира от 2,1% до 20%, като то е усложнението с най-висок леталитет – от 25% до 90% (26; 72;165; 205; 234; 254). Причина за перфорацията при усложнения левостранен колоректалния карцином, според едни автори е некрозата на туморната тъкан в резултат на нарушение в кръвооросяването му, а според други автори се дължи на обтурационния илеус, раздуващ екстремно чревния лумен проксимално (48; 149; 236). Тези различни причини за перфорацията: руптура от преразтягане на чревния лумен(диастатична), тромбоза на съдовете с последваща некроза на чревната стена, наличие на възпалителен инфилтрат или паратуморен абсцес и др., водят след себе си до развитието на

остър перитонит в коремната кухина, налагащ оперативна интервенция по спешност (274; 292; 373).

Перфорациите на червото при усложнен левостранен КРК се разделят два вида: на туморни и диастатични. От своя страна туморните перфорации се разделят на вътреперитонеални (в свободната коремна кухина, в съседен кух или паренхимен орган или в ретроперитонеалното пространство) и външни (на повърхността на кожата или във влагалището). По-чести са покритите микроперфорации при колоректалния рак, отколкото тези в свободната коремна кухина, а диастатичните (проксимално на туморната стена) спрямо туморните са 1: 2 (373).

Класическата клинична картина при пациентите с перфорация се характеризира с внезапна и остра болка в корема, затруднено дишане, напрежение на коремната мускулатура (мускулен дефанс), липса на чернодробно притъпление при перкусия, често се появява и колапс, като в 70% се установява пневмоперитонеум. Клиниката на свободната перфорация в коремната кухина е клиника на остър перфоративен перитонит, изискващо оперативна интервенция по спешност.

Повечето от принципите на поведение при перфорация на колона от усложнен КРК са базирани на неконтролирани проучвания и експертни мнения (72; 165; 205; 292). Ясна детерминация на хирургичното поведение и особено на вида оперативна интервенция извършена по спешност при тези болни няма.

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 на коремната кухина и клиничния статус на пациента (165; 234; 254; 373).

Според повечето автори Pierre Charbonnet,et al. ***World Journal of Surgical Oncology*** **2008 г.** и Smothers,et al. сравняваща резултатите при обструктивен/перфоративен левостранен колоректален рак с извършена операция по Хартман, пациентите с перфоративен перитонит са с много по-лоша прогноза в сравнение с пациентите с обструкция. И за двете групи 5 год. преживяемост е около 40%, но автора заключава, че преживяемостта е свързана със стадия на развитие на тумора. При пациентите оперирани в 2 стадий, 5 годишната преживяемост е 62%, докато пациентите в 4 стадий на заболяването средната преживяемост е средно около 13 месеца.

В работата си **Armbruster** извършва ретроспективен анализ и посочва, че първична резекция с анастомоза и операцията на Хартман не са конкурентни операции, а са две независими терапевтични алтернативи при тези пациенти. Следва обаче да се отбележи, че резекцията с първична анастомоза, излага пациентите на риск от инсуфициенция на анастомозата. От своя страна инсуфициенцията на анастомозата е свързана със значително увеличение на риска от развитие на перитонит и фатален край, както и развитието на локален рецидив Branagan G,Merkel S(228), което е свързано с по-лошата дългосрочната преживяемост (Bell SW, Walker KG). Следователно усилията трябва да бъдат насочени към адекватната преценка за извършването на първична анастомоза и недопускането на това усложнение и неговите последици, като например инфекция на раната, интраабдоминалния сепсис и необходимостта от последваща повторна операция, която неминуемо

забавят прилагането на адювантната химиотерапия в пациентите в III стадии (Jessup JM et al(186)).

Известен факт е, че голям процент от пациентите с усложнен левостранен КРК, претърпели операцията на Хартман, завършват с постоянна стома 60-70% (**Pierre Charbonnet et al).** Подобен нисък процент на възстановяване на чревния пасаж след операция по Хартман съобщават и други групи автори (Roque-Castellano C et al., Banerjee Set al(55)).

В мултицентрично проучване холандски автори **den Dulk M et al.** анализират причините за забавянето или липсата на втори реституитивен етап при тези болни, докладвайки, че ако стома не е затворена в рамките на първата година, то вероятно ще остане постоянна. Интервалът между две фази на процедурите дава възможност на хирурзите за идентифициране и анализиране на пациенти готови за затварянето на стомата, според стадия на заболяването, възрастта и ко-морбидитета, както и наличието или не на рецидив или вторични метастатични лезии в черния дроб. Според тях най-голям процент на възстановяване на чревния пасаж имат пациентите в стадий II тумори при първата операция, както и пациенти в стадий III, подложени в последствие на адекватна адювантна химиотерапия.

За разлика от тях, пациенти в напреднала и старческа възраст в стадии T4 или N2 тумори, с обструкция или перфорация от усложнен левостранен КРК, операцията на Хартман е ефективен палиативен метод за овладяване на симптоми и спешното състояние **при 30%** от тях. Според същите автори пациентите в стадий II оперирани по спешност, имат по-добра 62% 5-годишната преживяемост и 63% процента на възстановяване на пасажа в сравнение с пациентите в крайните стадии на заболяването. Разнопосочни са мненията в световната литература, като някои експерти смятат, че операцията на Хартман е „излязла от мода" като оперативна интервенция,

което би могло да се каже за усложнената дивертикулоза на дебелото черво, но не и за болните оперирани по спешност с усложнен левостранен колоректален карцином (236).

3.5.3. КЪРВЕНЕ ОТ КОЛОНА И РЕКТУМА ПРИ УСЛОЖНЕН КРК

Проявите на кръвотечения при болните с колоректален карцином се срещат при почти половината от тях – в 46% (12; 155; 352), но профузните неподдаващи се на консервативно лечение ректохеморагии са по-редки и варират от 2 – 5% (12;80). Масивната хеморагия се наблюдава при болни с рак на дебелото черво в 2,5 %, докато при рак на ректума в 4,4 % (163; 192; 270).

Клиниката на профузната хеморагия се характеризира с бледост на кожата, студена пот, адинамия, тахикардия, падане на артериалното кръвно налягане, изразена анемия. Локалните признаци зависят от разположението на тумора – при рак на дясната половина на дебелото черво се отделят зловонни, кашеобразни фекалии с черно – вишнев цвят, при рак с лява локализация на дебелото черво и ректума фекалиите са примесени с алена кръв.

Тежките кръвоизливи от усложнен левостранен КРК налагат оперативна интервенция по спешност, макар и рядко срещана (271). При тези пациенти би следвало да се положат всички диагностични и терапевтични процедури за установяване мястото на кървене, предоперативно или интраоперативно. След точното идентифициране мястото на кървене, оперативния екип следва да извърши сегментна резекция на червото в абластични граници. Заради кървенето действащо лаксативно на дебелочревната лигавица, колонът обикновено е чист от фекални маси и би могло да се мисли за първична анастомоза. Окончателната преценка се прави от хирурга на базата на клиничния статус на пациента, като няма рандомизирани проучвания в полза на една или друга методика при този вид

усложнение на КРК (270; 271). Тогава, когато мястото на кървене не може да се идентифицира, ретроспективни серии пациенти (287) са показали, че субтоталната колектомия е средство на избор в условията на спешност. Честотата на повторно кървене е по-малка след субтоталната колектомия, а смъртността след тази процедура не са значимо различни в сравнение с ограничената резекция на колона (80; 163; 192; 270; 271).

3.5.4. ДРУГИ ВИДОВЕ УСЛОЖНЕНИЯ ПРИ ЛЕВОСТРАНЕН КРК

Според класификацията използвана от нас, като други усложнения причинени от КРК включихме всички останали наблюдавани от нас усложнения при тези пациенти, а именно:

- локална инфилтрация към съседни структури и органи;
- перитуморни инфилтрати и абсцеси;
- фистули към съседни органи.

Литературните данни сочат, че най-често околни структури и органи се засягат при първична локализация на тумора в сигмоидния колон и ректума – 66-89% от случаите. Причини са голямата честота на карциномна локализация в тези участъци, мобилността на сигмата и тясната пространствена близост на структурите в малкия таз (1). Липсата на локален туморен контрол, особено при локално авансиралия колоректален рак, има много сериозни последици като уринарна обструкция, кървене от долния ГИТ и морфологични и функционални нарушения на останалите околни органи, фистулизации към различни органи и понякога значителна болка (71; 73).

Според честотата на пара – и интратуморните възпалителни процеси на колоректалния карцином варират от 0,8 – 15% (1; 18). Клинично се различават следните видове: възпаление вътре в тумора, перифокален възпалителен инфилтрат и фокален паратуморен абсцес. Много често това

усложнение се проявява под формата на остър хирургичен корем. Много по-рядко перифокалният възпалителен инфилтрат и перифокалният паратуморен абсцес преминават в спонтанна перфорация в друг кух орган с оформянето на гастро – колична фистула, везико-колична или фистули между дебелото и тънкото черво. Терапевтичните подходи при локално авансирал първичен и локално-рецидивиращ рак на дебелото черво и ректум представляват истинско хирургично предизвикателство, тъй като тези лезии често обхващат на по-малка или по-голяма площ околните структури и органи (210). Пълното, постигащо отрицателни резекционни линии R0, отстраняване на тумора е от решаващо значение за постигане на дългосрочни резултати по отношение на преживяемостта и като цяло изисква често мултивисцерална блокова резекция. Това изисква фокусиране върху клинико-патологичните характеристики, асоциирания с това ко-морбидитет и предикторите за дългосрочна преживяемост при пациенти, подложени на операция за локално напреднал и локално рецидивен рак на дебелото и правото черво, съвместно с утвърдената роля на химиотерапията и радиацията, обсъждани като неоадювантна или адювантна терапия (325; 326).

В случаите на усложнен КРК, при които туморът е локално напреднал, определянето на радикалната граница между злокачествена инвазия и доброкачествени адхезии много често не е възможно по време на самата оперативна интервенция. Тъй като дисекция на новообразуваната злокачествена фистула или инфилтрация и нарушаване на туморната цялост са свързани с туморна дисеминация и по-лош дългосрочен резултат–ранни локални рецидиви и намалена преживяемост, се препоръчва en bloc – резекцията на широко на засегнатите тъкани при спазването на строги показания (285). В повечето случаи това може да изисква мултиорганна резекция, но адекватно и сигурно дългосрочно лечение е възможно, единствено ако е постигната R0 - резекция. Ако органите, участващи в

туморния конгломерат първично интраоперативно не се отделят, за да е възможно да бъде получено интраоперативно хистологично потвърждение (гефрир) за истинската инфилтрация, това директно се отразява в покачването на риска от локорегионален рецидив или перитонеална карциноматоза, поради генерализация на туморни клетки в коремната кухина, с около два пъти (325; 326).

По-голямата част на пациентите с локално авансирал усложнен КРК се представят със симптоми като болка в гърба, малък таз и/или в лумбална област. Често основните симптоми насочват към локализацията на заболяването, например инвазията на пикочния мехур се свързва с дизурия и хематурия, а при патологична фистула–газ в пикочния мехур и през уретрата при микция, или изтичане на урина през ануса (253). Както може да се очаква, най-често участващите в туморното ангажиране органи са анатомично близки до първичната лезия: сигмоидното черво - карциноми обикновено са свързани с яйчниците, маточните тръби, матката, или тънките черва, докато хепаталната флексура, транзверзалния колон или лиеналната флексура са по-честа инфилтрация в жлъчния мехур, дванадесетопръстника, стомаха, панкреаса, или далака. Коремната стена е по-вероятно да бъде засегната от тумори в интраперитонеалните части на дебелото черво, а ретроперитонеума е по-вероятно да бъде инфилтриран от лезии, разположени в двете флексури или възходящата и низходяща част на дебелото черво.

Спешният порядък на извършване на извършването на оперативна интервенция при тези пациент, често провокиран от усложненията, характерни за локално напредналия КРК, се идентифицира като независима рисков фактор за лош резултат по отношение на дългосрочната преживяемост (118; 151). Възможността за консервативно овладяване на конкретното усложнение, когато това е реално и не е свързано с увеличаване риска за

живота на пациента, би позволило превръщане на спешната процедура в планова операция, което от своя страна би довело до по-сериозната предоперативна подготовка и евентуално радикална R0 операция при тези пациенти.

3.6. ВЪПРОСИ И ИЗВОДИ ОТ ЛИТЕРАТУРНИЯ ОБЗОР

1. Дискутабилен остава проблема за вида и обема на оперативната интервенция при различните видове усложнения на левостранния КРК.
2. Остава отворен въпроса с прилагането или не на едно, дву или триетапните оперативни интервенции при тези пациенти постъпващи по спешност.
3. Влияе ли обема на оперативната техника върху следоперативните усложнения и дългосрочни показатели при пациентите с различните видове усложнения?
4. Важен ли е броят на отстранените лимфни възли и съотношение на лимфните възли метастатичен индекс(МИ) и наличието на микрометастази върху преживяемостта на тези пациенти?
5. Повишена ли е заболеваемостта и смъртността при някои групи пациенти и кои са причините довели до това?
6. Кои прогностични фактори влияят и определят поведението при пациентите с усложнен левостранен КРК?
7. Кои фактори са определящи за поведението при тези болни и как се отразяват върху преживяемостта?

Обзорът на литературата показва, че резултатите по-обсъжданите проблеми не са малко, но противоречията относно поведението при тези болни са много. Това ни наведе на мисълта за извършването на цялостен и задълбочен анализ на проблема за тактиката и алгоритъма на поведение при болните с усложнен левостранен колоректален карцином у нас.

4. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

Натрупан бе значителен по обем собствен клиничен материал по въпросите на оперативното лечение на усложнения левостранен КРК. Неговото анализиране, обобщаване и осмисляне разширява възможността за по-пълно опознаване на проявите на болестта, на логиката на диагностициране, лечение и прогнозиране на патологичния процес, както и клинични прояви на това заболяване.

Като имаме предвид всичко това и изводите от литературния обзор, си поставяме за **ЦЕЛ**:

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

ЗАДАЧИ:

1. Да се анализират резултатите от оперативното лечение на 209 оперирани болни с усложнен левостранен КРК в клиниката по хирургия за 10 годишен период.
2. Да се разработи диагностично-терапевтичен модел с оглед подобряване близките и далечни резултати от лечението на болните с усложнен левостранен колоректален рак.
3. Да се анализират различията в оперативната тактика при пациенти с идентични изходни данни – пол, възраст, локализация на първичния процес, хистологична характеристика и вид усложнение.

4. Да се извърши компютърен статистически критичен анализ на показателите на клиничния материал.
5. Да се извърши критичен анализ на разпределението на пациентите, включени в настоящото проучване по клиничен стадий и по стадийната преживяемост, като данните се сравнят с европейските и световни бази данни.
6. Да се изработи скала с петгодишната преживяемост според стадия и усложнението на туморното заболяване по TNM – системата.
7. Да се определят и дефинират кои фактори имат връзка с преживяемостта при тази група оперирани пациенти.
8. Да се оцени връзката между ниските серумни нива на общия белтък и албумина и преживяемостта при пациентите.
9. Да се изработи алгоритъм за поведение и хирургична тактика при пациенти с остър хирургичен корем, причинен от усложнен левостранен колоректален карцином.
10. Да разработим въз основа на решението на основната цел и предложим единно хирургично поведение и оперативна тактика при усложнения левостранен КРК.

5. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

5. 1. МАТЕРИАЛ

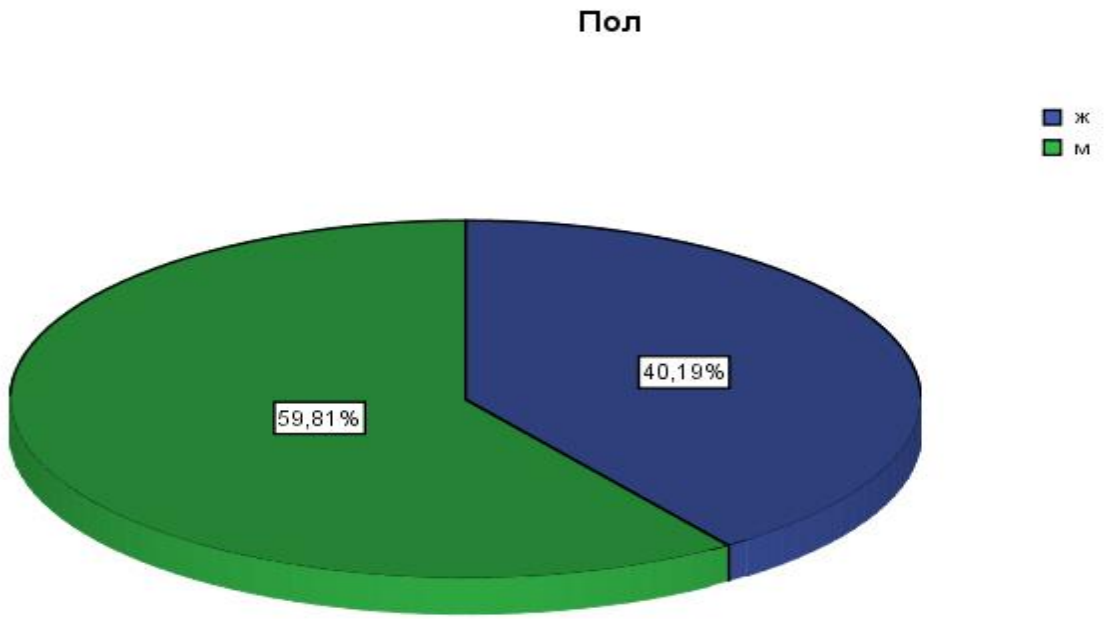
Изследвани и проследени са 209 болни с диагноза усложнен левостранен колоректален карцином (КРК), постъпили и оперирани в клиниката по хирургия на Университетска болница „Александровска" - София за периода 2001-2012 г.

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

Демографските характеристики:

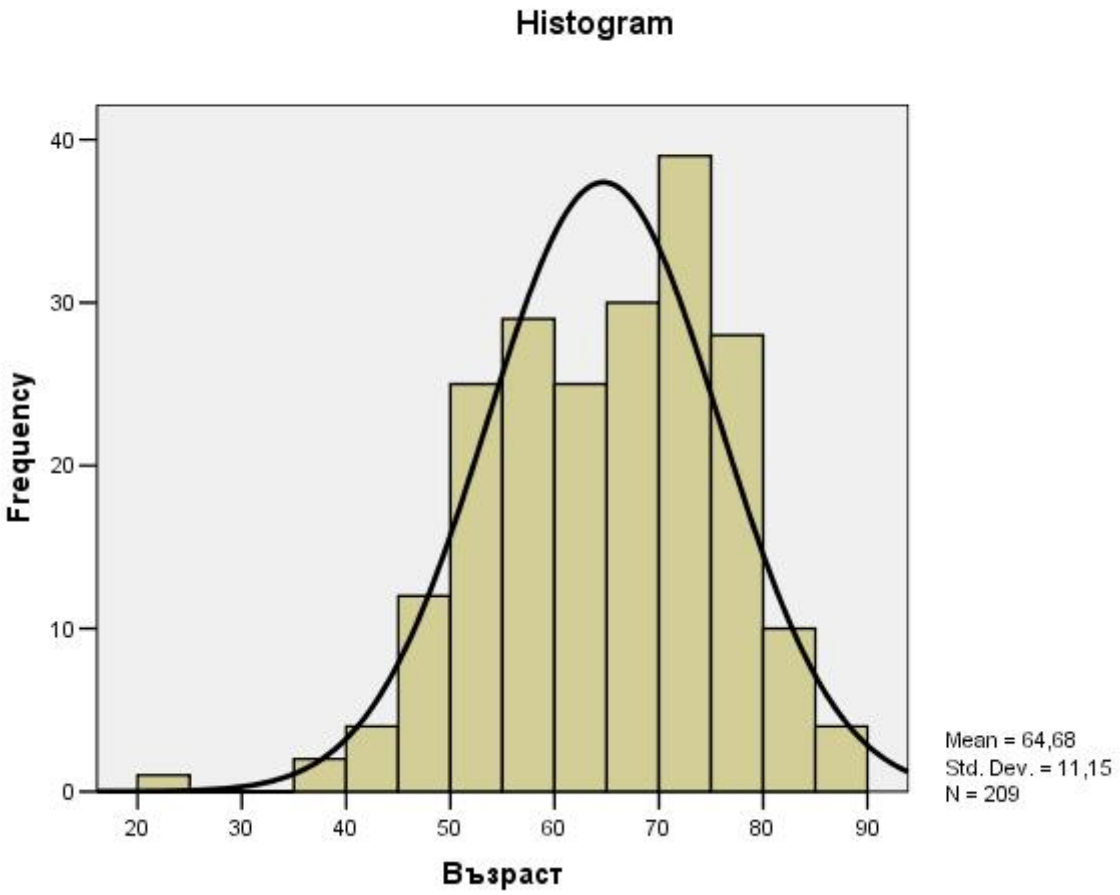
Демографските характеристики на пациентите, включени в настоящото проучване са представени на фиг. 8, фиг. 9 и фиг. 10.

Анализът на пациентите по полова принадлежност показва, че относителният дял на оперираните мъже – 125 болни (59.8%) статистически е приблизително равен на относителния дял на оперираните жени – 93(40.2%).



Фиг. 8. *Разпределение на пациентите, включени в проучването по пол*

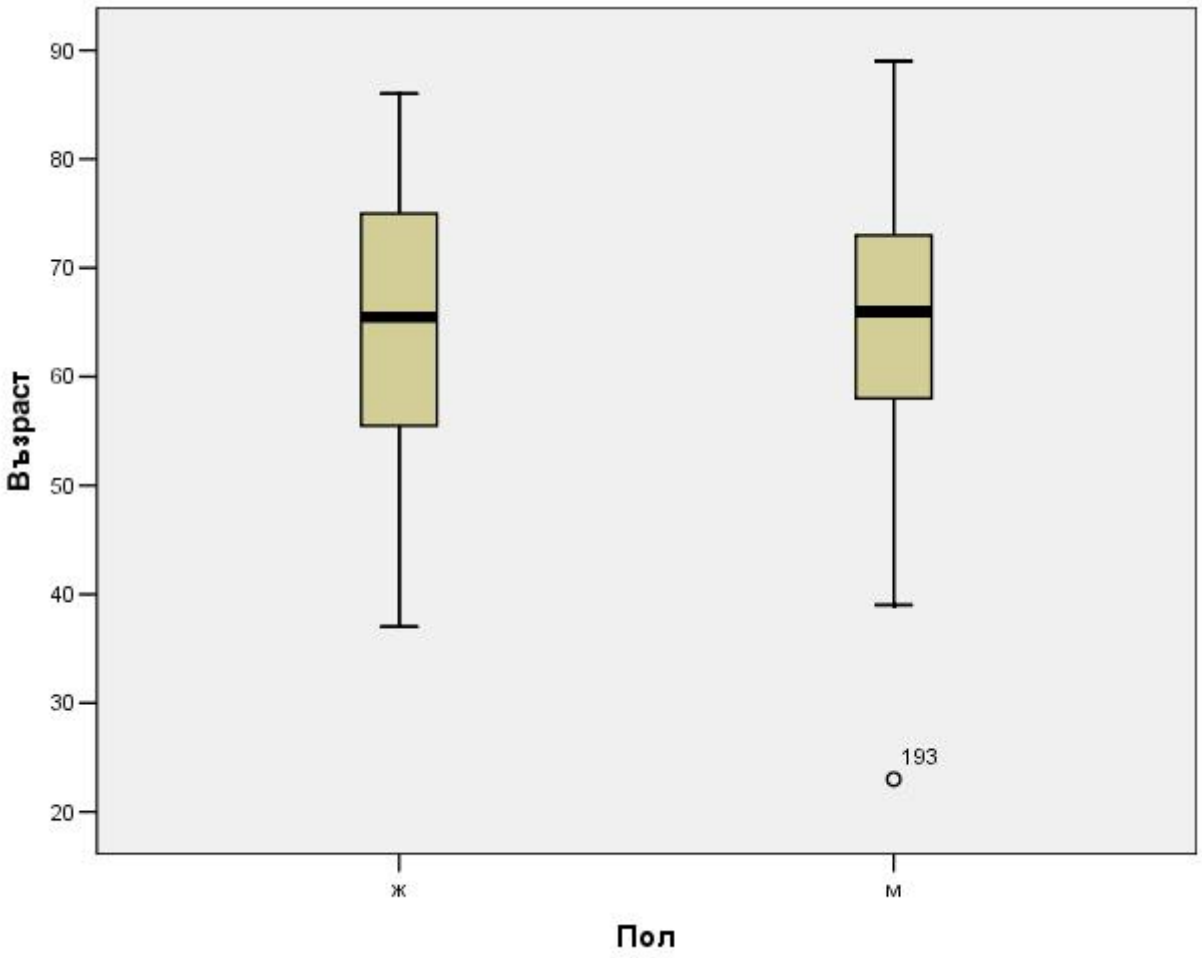
Включените в проучването пациенти имат следното графично разпределение по възраст, представени на фигурата. От нея ясно личи, че най-често срещаната възраст на пациентите с усложнен левостранен колоректален рак наблюдавана от нас, съпоставима и със световните статистики е възрастта между 70-80 години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



фиг. 9 *Разпределение на пациентите включени в проучването по възраст*

Обобщаващите статистически характеристики на болните по възраст и пол са отразени в глава - Приложения. Средната възраст на болните (Хср.) е 64.68 години, с доверителен интервал от 56,00 до 73,00. За мъжете тя е 65.50, а за жените е по-висока – 66.00 години.

От анализа се вижда, че не е отчетена сигнификантна разлика в средната възраст на разпределение при двата пола. Възрастта между 58 и 76 години е най-засегната от усложнен левостранен колоректален рак, като се отбелязва два пика на рязко нарастване на броя на заболелите във възрастовите групи между 55 - 60 и 70 - 75 години.



фиг. 10 *Разпределение на пациентите включени в проучването по пол и възраст*

5.2. МЕТОДИ

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

5.2.1. Класификация на усложнения КРК:

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

КЛАСИФИКАЦИЯ НА УСЛОЖНЕНИЯ КОЛОРЕКТАЛЕН КАРЦИНОМ ИЗПОЛЗВАНА ОТ НАС:

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

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

5.2.2 Клинични и диагностични методи:

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

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

Снемането на подробна анамнеза, както и физикалното изследване на болните, са начална и неотменна част от стартирането на диагностичния процес, независимо дали се касаело за планов преглед или спешен пациент, дали има предварително известна диагноза или насоки към нея или не, дали се касае за първична или вторична хоспитализация на пациента, като всичко бива описано надлежно в съответната придружаваща медицинска документация.

Лабораторни изследвания:

Предоперативно сме изследвали задължително пълна кръвна картина (хемоглобин, хематокрит, еритроцити, левкоцити, тромбоцити, СУЕ), биохимични показатели (кръвна захар, тотален протеин, албумин, уреа, креатинин, тотален билирубин, АСАТ, АЛАТ, йонограма). Изследвали сме и разширена хемостаза (INR, APTT, време на кървене и съсирване). Нарушенията в хемостазата изискват предоперативна корекция по възможност. Пациентите с антикоагулантна терапия изискват преустановяване на антикоагулантните медикаменти предоперативно. След спиране приема на антикоагуланти се започва периоперативна профилактика с ниско фракциониран хепарин със съответната доза за висок риск. Предоперативно се извършва корекция на водно - електролитното равновесие, нутритивният статус с особено внимание при възрастните и увредени пациенти.

Изследване на серумните нива на туморните маркери

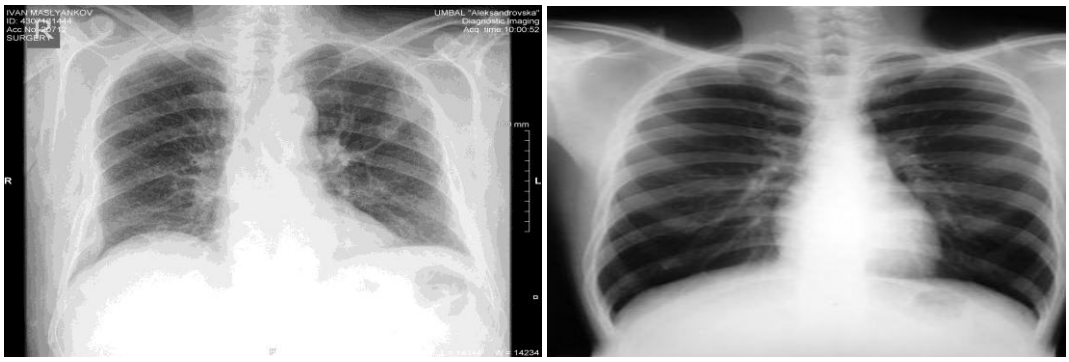
Предоперативно сме изследвани серумните нива на туморните маркери CEA и CA-19-9 на част от болните 21(10.4%) оперирани по спешност. Докато при пациентите с отложена спешност изследвахме тморните маркери при 48 (22.9). Туморните маркери се позитивират предоперативно при около 85% от пациентите. Точно в тази група болните имат прогностична стойност за оценка на ефекта от лечението и контрола на заболяването (59; 114; 133).

Апаратно-инструментални и инвазивни методи

Стандартно при всички пациенти приети и оперирани било по спешност или не са провеждани рентгеново изследване на гръдния кош,

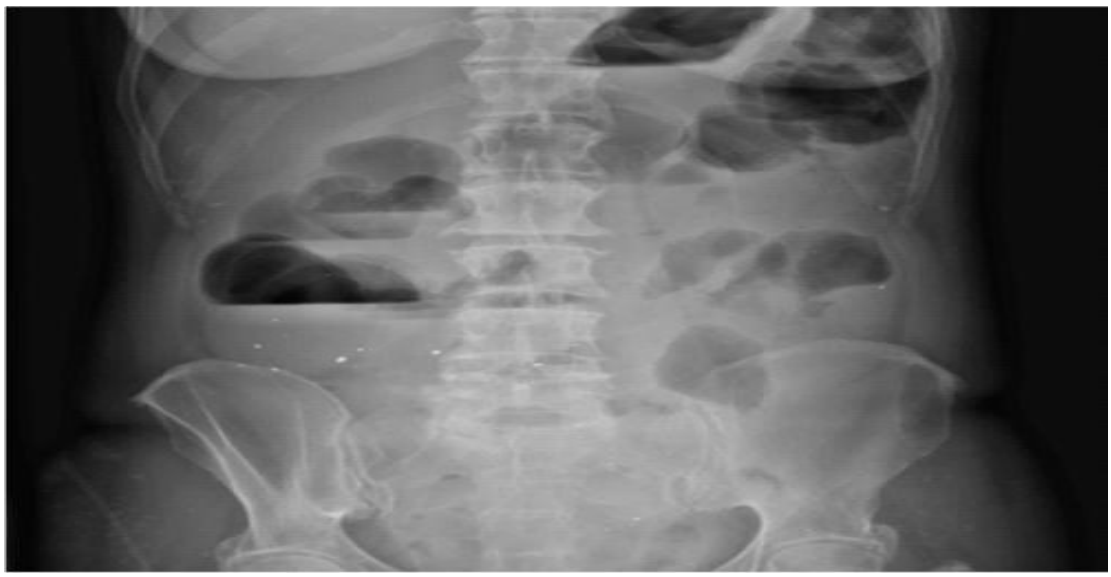
рентгеново изследване на корем, като при част от тях е проведено и ехографско изследване на коремните органи и компютърен томограф.

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



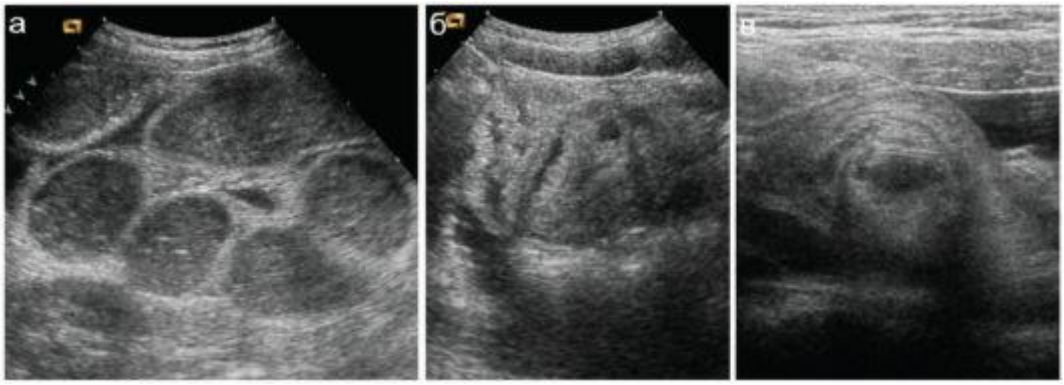
фиг. 11 *Рентгенография на бял дроб и сърце*

Rö графия на корем бе извършена при всички пациенти с оглед доказването на хидроаерични сенки и/или свободен газ в коремната кухина, говорещо индиректно за напредналостта на патологичния процес и необходимостта от извършването на спешна оперативна интервенция.



фиг. 12 *Рентгенография на корем (обзорна графия)*

Ултразвукова диагностика (УЗД) по спешност извършихме при 48 от болните (22.9%). При друга част от болните – 91(43.5%) извършихме УЗД при постъпването в клиниката, предоперативно на всеки пациент с усложнен левостранен КРК и следоперативно при настъпили усложнения (съмнение за интраабдоминално кървене, течни колекции, абсцеси). При предоперативното УЗД изследване сме търсели туморни формации в коремната кухина(патологична кокарда), наличието на чернодробни метастази (брой, големина, локализация, отношения към съдовете), уголемени парааортални и паракавални лимфни възли, асцит. Наличието на синхронни чернодробни метастази променя понякога и тактиката за оперативно поведение при тези пациенти.



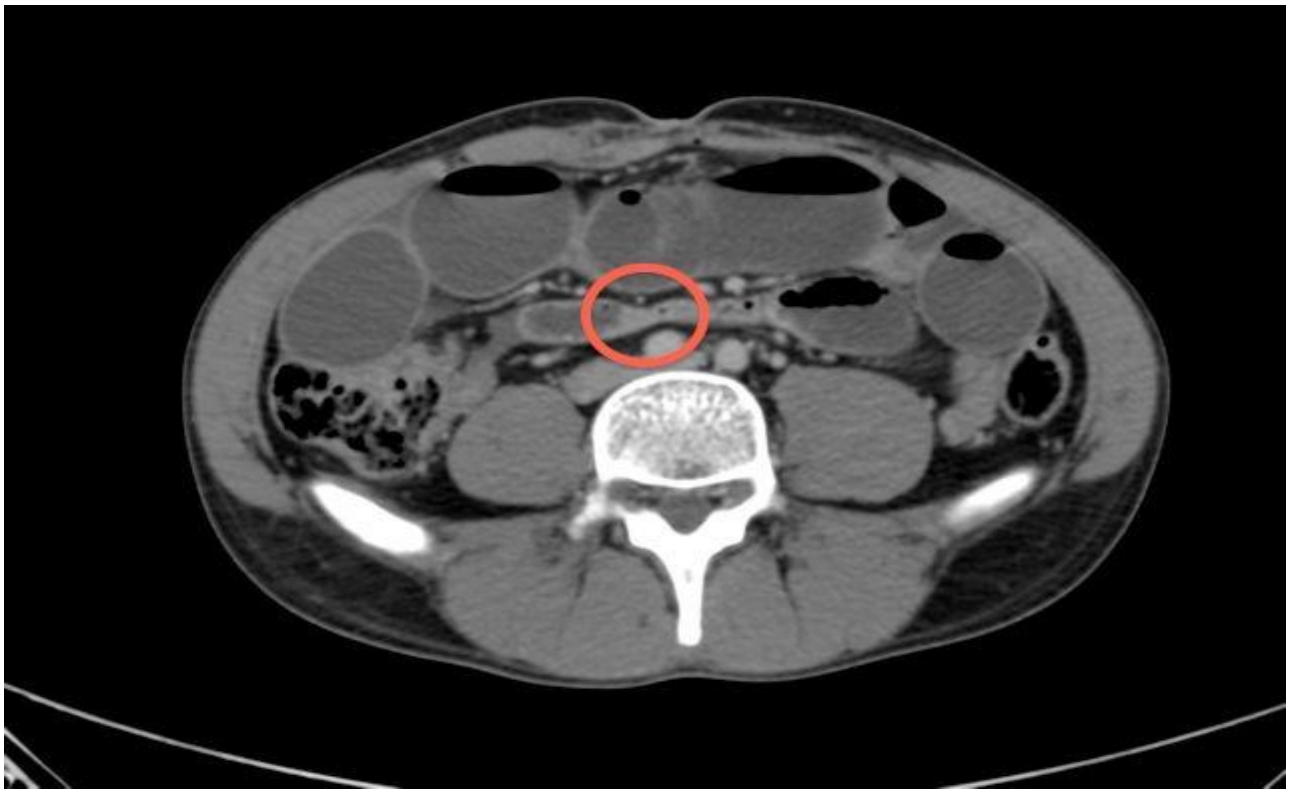
фиг. 13 *Ехография на коремни органи*

Ендоскопски методи

Използването на флексибилната фиброколоноскопията при тези пациенти в по-голямата си част бе неприложима, като метод на избор в диагностиката при тях, поради спешния порядък на заболяването и невъзможността за цялостна подготовка на червото. В клиниката само 44(21.05%) от тях бяха подложени на фиброколноскопия, а именно пациентите от последната група усложнения с локално авансирал тумор, който не обтурира или перфорира червото и не налага спешна оперативна

интервенция. В световната практика на големите онкоцентрове пациентите постъпващи по спешност в илеусно състояние, ФКС се извършва не само като диагностичен метод, но и като терапевтичен такъв определен от възможността на метода за поставянето на транстуморален стент, целящ овладяването на илеуса и отлагането на спешната оперативна интервенция, което от своя страна допринася за по-цялостната диагностика и предоперативна подготовка на тези болни (41; 51; 168).

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

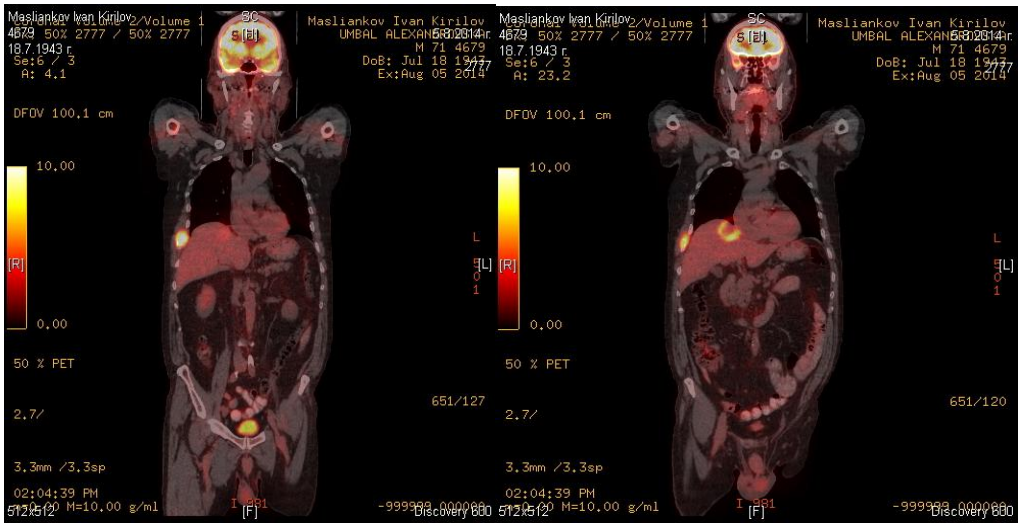


фиг. 14 *КТ- на корем*

При повечето от пациентите използването на високоспециализирани образни и инвазивни техники и методи е твърде ограничено. Причините за

това са няколко, от една страна спешния характер на заболяването и недостатъчното време за пълна предоперативна диагностика и от друга организационно - финансовия характер, свързан с високата цена на специфичните образни изследвания и недофинансирането от страна на финансиращите институции.

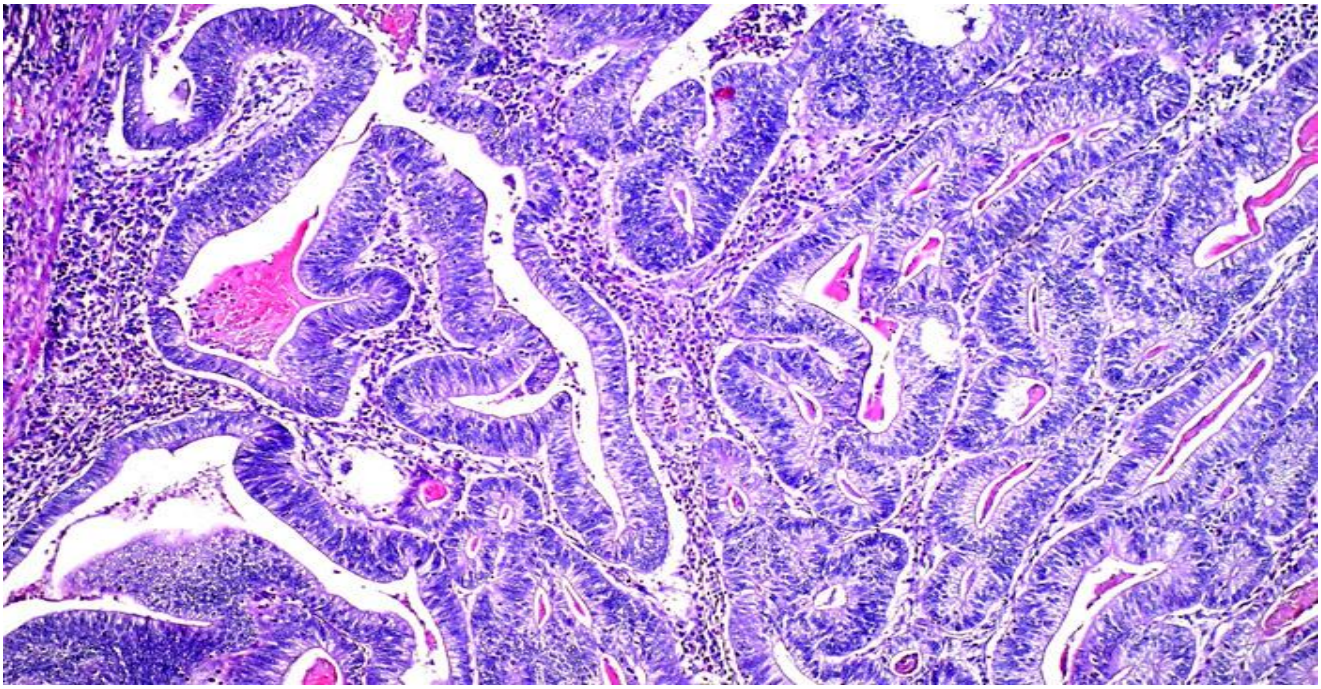
PET Скенер – позитрон-емисионна томография (PET–CT) е показана при пациенти, суспектни за резидуална болест и не се прилага рутинно при първични неоплазми на колона и ректума. В литературата има данни за ролята на PET-CT при откриване на регионални и далечни метастази по време на поставяне на първичната диагноза, както и за следоперативното проследяване на болните. Комбинирането на PET-CT с други радиологични изследвания, като CT и MPT, повишава чувствителността и специфичността на изследването съответно до 89%-92%.



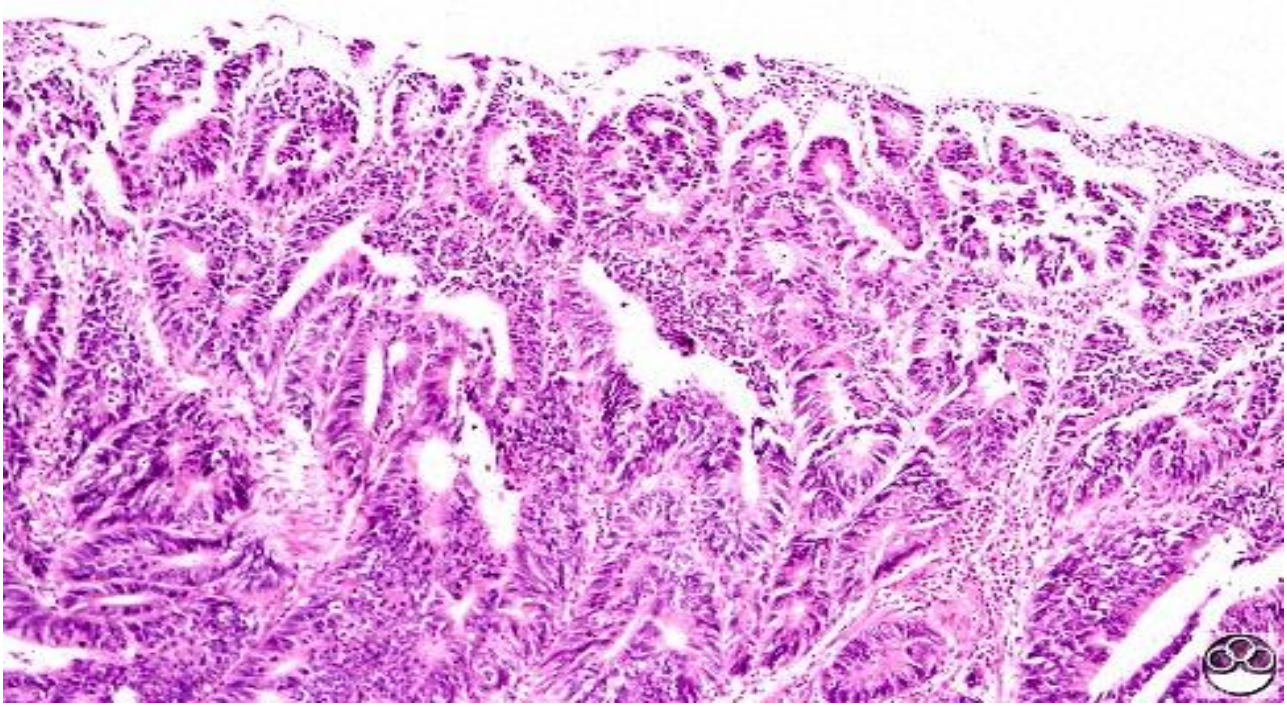
фиг. 15 *ПЕТ- скенер с рекострукция*

5.2.3 Хистологични методи

Стандартно при всички пациенти сме използвали оцветяване с хематоксилин – еозин (ХЕ), като на фигура са показани най-често срещаните форми на усложнен КРК сред пациентите, включени в настоящото проучване. За щателно търсене на всички лимфни възли са използвани мастно - очистващи методи. При вески един са определяни характеристиките на диференциация (G-grading), стадиране по TNM-staging, „чистота" на трансверзална и циркумферентна резекционна линия – R (0/1/2), лимфносъдова инвазия – L (0/1), венозна инвазия V(0/1), периневрална инвазия – Pn (0/1), стромна реакция и възпалителна инфилтрация на тумора (туморния ръб).



Фиг. 16 *Нискодиференциран дебелочревен карцином, оцветяване с хематоксилин-еозин*



Фиг. 17 *Умерено диференциран дебелочревен карцином, оцветяване с хематоксилин-еозин*

Групата на болните с умерено диференциран карцином G2 са 118 (56.4%). На второ и трето място с равни проценти са болните с G1/G3 високо/ниско диференцирани карциноми - 44 (21.5%)/ 41 (19.6%) и най-малка е групата 6 (2.8%) с G4 недиференциран карцином. Степента на диференциация е един от основните показатели от една страна за вида и броя на следоперативната химио/лъчетерапия, а от друга и за преживяемостта при тези болни.

Фиг. 18. *Разпределение на пациентите включени в проучването по степен на диференциация(G на карцинома)*

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	0	6	2,9	2,9	2,9
	1	44	21,1	21,1	23,9
	2	118	56,5	56,5	80,4
	3	41	19,6	19,6	100,0
	Total	209	100,0	100,0	

Табл. 4 *Степени на диференциация на туморите*

5.2.4 Предоперативна подготовка на пациентите

След окончателното диагностициране и точното определяне на вида усложнение на КРК се взема и окончателно решение за оперативна интервенция, като хирургът следва да информира пациента за предстоящата интервенция с нейния процент усложнения, а чрез максимална предоперативна подготовка да редуцира вероятността от постоперативни усложнения. Повечето пациенти при приемането си в лечебното заведение са в тежко състояние, което налага спешното им диагностициране, както и своевременна и максимална корекция на нарушенията във водно - електролитното и алкално киселинно равновесие на организма.

Информирано съгласие

От всеки пациент трябва да се вземе информирано съгласие за предстоящата резекция, вероятният изход от операцията, възможните усложнения и вероятността за тяхното възникване, очакваната продължителност на хоспитализация и възстановяване, алтернативи на предложеното лечение и прогноза.

Механично почистване и предоперативна подготовка на червото

Важен момент в предоперативната подготовка на пациентите подложени на оперативна интервенция е механичното почистване на червото. Въпреки почти универсалната употреба на такава подготовка, литературните данни не подкрепят наличие на определено преимущество от прилагането й. Проведени са пет проспективни рандомизирани проучвания, сравняващи резултатите на селективна колоректална хирургия, извършена с и без механичната подготовка (153;309;357). Всички те не демонстрират сигнификантно намаляване на честотата на инфекциите, инсуфициенция на анастомозата или смъртността при пациенти с механична подготовка. Няма

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

Предоперативна употреба на антибиотици

Предоперативната употреба на антибиотици при болните оперирани по спешност с усложнен КРК е доказала ефективността си с оглед намаляване честотата на хирургичните инфекции, смъртността и цената на хоспитализация при този вид хирургия. Съществува голямо разнообразие от ефективни антибиотични комбинации прилагани по света. Независимо от избора на парентерален антибиотичен режим, всеобщо е схващането, че той трябва да се прилага предоперативно, за да е ефективен. При плановата колоректална хирургия, интравенозните антибиотици не трябва да продължават повече от 48-72 часа постоперативно, докато при пациентите оперирани по спешност с усложнен левостранен КРК антибиотичната терапия продължава по-дълго и в повечето случаи е комбинирана. Въпреки, че няколко изследвания предлагат използването на еднократна предоперативна доза на антибиотици, повечето от тях имат недостатъчна статистическа значимост поради малкия си обем.

Профилактика на тромбоемболичните усложнения

Пациентите с онкологични дебелочревни операции, особено оперирани по спешност имат висока честота на тромбоемболични усложнения, включително венозна тромбоза на дълбоките вени и/или белодробен тромбоемболизъм. Съществуват убедителни данни, че профилактичното използване на нискомолекулен хепарин редуцира сигнификантно този риска от развитието на тези усложнения. Множество изследвания доказват ефективността на нискомолекулните хепарини

прилагани предоперативно. 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. Съществуват все по-нови и селектирани препарати снижаващи процента на следоперативно кървене при прилагането им. При пациентите с висок и много висок риск от развитие на такива усложнения, повечето хирурзи препоръчват употребата на бинтова или пневматична компресия на долните крайници в комбинация с антитромботични медикаменти.

5.2.5 Оперативни методи

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

Радикални:

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

6) ампутация на ректума по Майлс – 2.4%.

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

Палиативни:

1) илеостомия – 1.4%.

2) транзверзостомия – 4.3%.

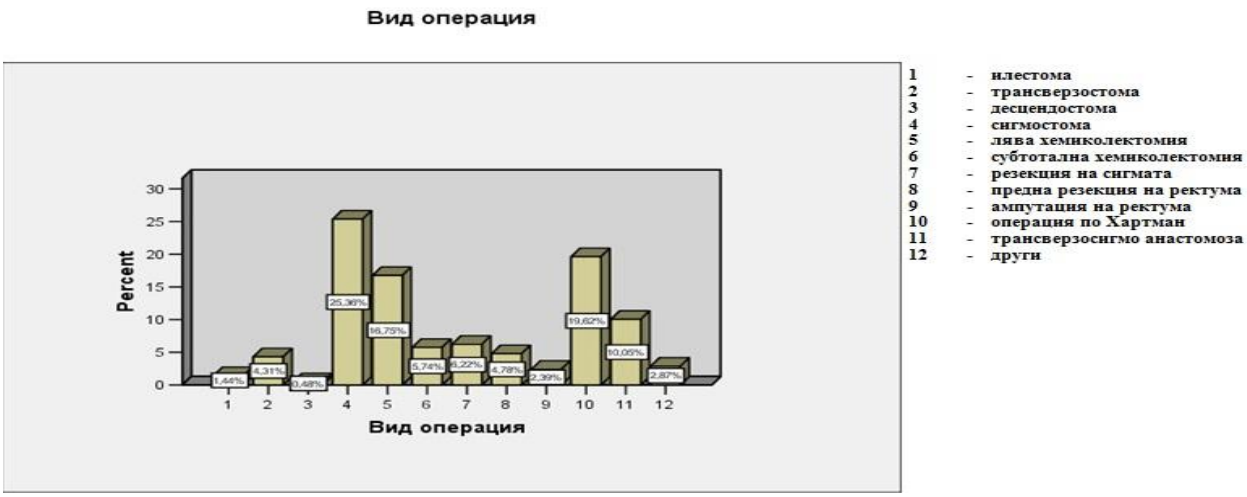
3) десцендостомия – 0.5%.

4) сигмостомия – 25.4%.

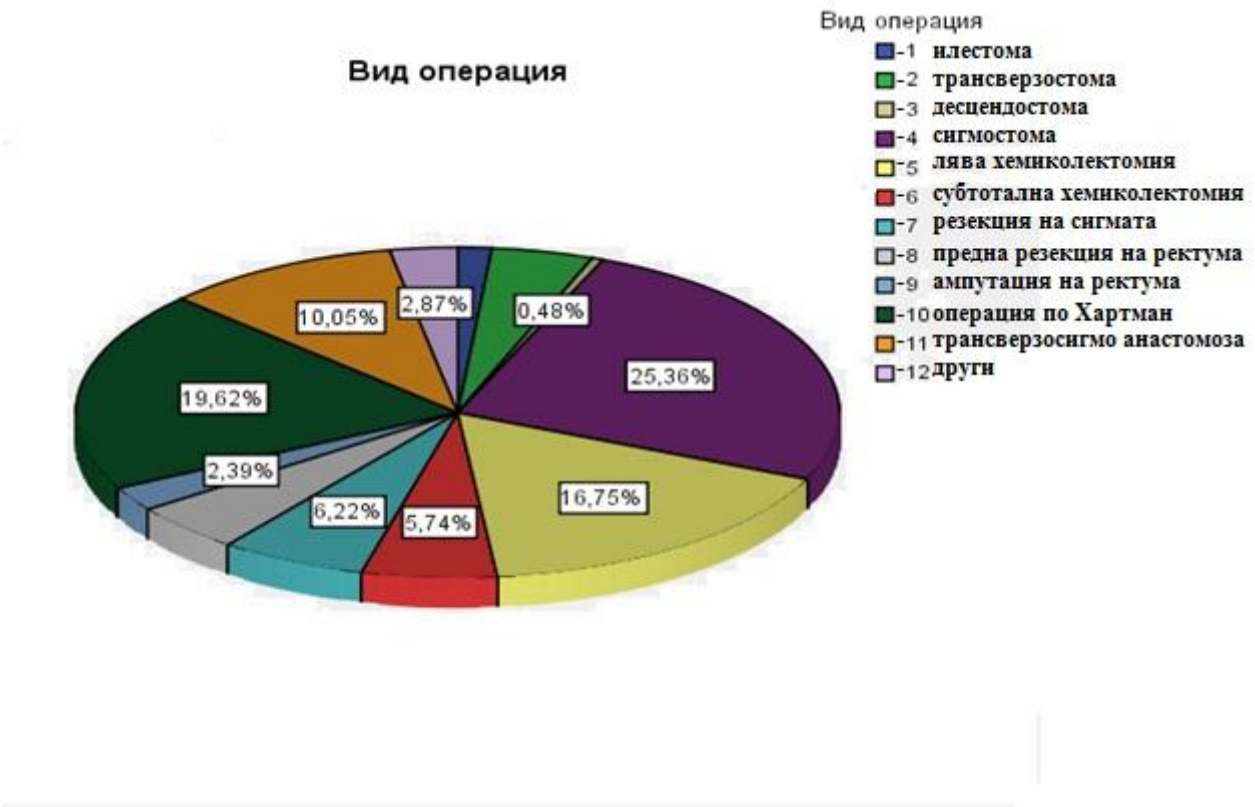
5) обходни анастомози(травсверзо-сигмо) – 10.1%.

6) други – 2.8%.

След обработка на клиничния материал, разпределихме оперативните интервенции извършени от нас, при тези болни в 12 групи.



Фиг. 19 *Разпределение на пациентите включени в проучването и вида на извършената оперативна интервенция*



Фиг. 20 *Разпределение на пациентите включени в проучването и вида на извършената оперативна интервенция*

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

Настоящият дисертационен труд е посветен на усложнените форми на левостранен КРК и акцентира върху разглеждането на проблемите свързани с техническото изпълнение на различните видове оперативни

интервенции по отношение на тактическото планиране, техническото изпълнение с характерните трудности, периоперативни усложнения, резултати и дилгосрочни прогнози.

5.2.6 Статистически методи

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

А. Описателни методи и методи за оценка:

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

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

3. Графични изображения.

Б. Методи за проверка на хипотези:

1. Непараметрични методи

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

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

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

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

В. Други методи:

1. Анализ на преживяемост Метод на Kaplan-Meier.

2. Анализ на преживяемост Метод Life Tables.

3. Log Rank тест.

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

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

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

6. СОБСТВЕНИ ПРОУЧВАНИЯ

Натрупан е значим по обем и разнообразен по съдържание собствен клиничен материал по въпросите на оперативното лечение на усложнения левостранен КРК. Неговото анализиране, преосмисляне и обобщаване разширява възможността за по-пълно опознаване на проявите на болестта, на логиката на диагностициране, лечение и прогнозиране на патологичния процес, на интердисциплинарния подход на медико-биологичните и клинични характеристики на това заболяване. В настоящата разработка са разгледани резултатите от оперативното лечение на тези болни и вида на извършените оперативни интервенции, съобразно усложнението довело до това.

Проучени и анализирани бяха следните показатели:

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

- определяне на преживяемостта към отделните показатели (локализация, вид на усложнението, вид оперативна интервенция).

6.1. Разпределение на болните в зависимост от локализацията на развитие на туморния процес

Очевидна е тенденцията, както в световната литература (37; 54; 165; 220; 360), така и наблюдавана от нас (20), че най-честата локализация на туморите на дебелото черво, усложняващи се под един или друг вид форма на усложнение е ректо-сигмоидалната част. От всичките 209 селектирани пациента при 77 (36.8%) тумора се намира в рекума, а при 66 (30.6%) в сигмата или от общо 209 пациента оперирани от нас при 143 от тях тумора се е развил в ректо-сигмоидалната част на червото. Най-малко болни с усложнен левостраннен КРК за изследвания период бяха с локализация в транзверзалния колон 4 (1.91%).

Фиг. 21 *Разпределение на пациентите включени в проучването според локализацията на усложнения левостранен КРК*

6.2. Разпределение на болните в зависимост от вида усложнение по класификация

В настоящия труд систематизирахме повечето предложени класификации за усложнен КРК и ги обобщихме в една единна и опростена, с оглед бързото и прецизно класифициране на пациентите, както и точното и адекватното хирургично поведение при тях(виж стр.92). Въз основа на класификацията на усложнения колоректален карцином използвана от нас, наблюдавахме следното разпределение на болните. Най-често срещано усложнение потвърдено и от литературната справка на световната литература бяха пациентите с обструкция на дебелото черво, а именно 67.3% (30; 37; 65).

фиг. 22 *Разпределение на пациентите включени в проучването според формата на усложнението настъпило при тях*

Следващото по честота наблюдавано от нас усложнение на КРК бе локално авансиралите форми при 47 болни(22.6%), перфорациите на червото при

16(7.69%) и най-рядко бе кървенето при 5(2.4%) болни наложило спешна оперативна интервенция.

6.3. Разпределение на болните според наличието на първичен или рецидивен усложнен КРК

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

Фиг. 23 *Разпределение на пациентите с първичен тумор/рецидив включени в проучването*

Едни от най-големите серии от радикални операции на локорегионални рецидиви са докладвани от Memorial Sloan-Kettering Cancer

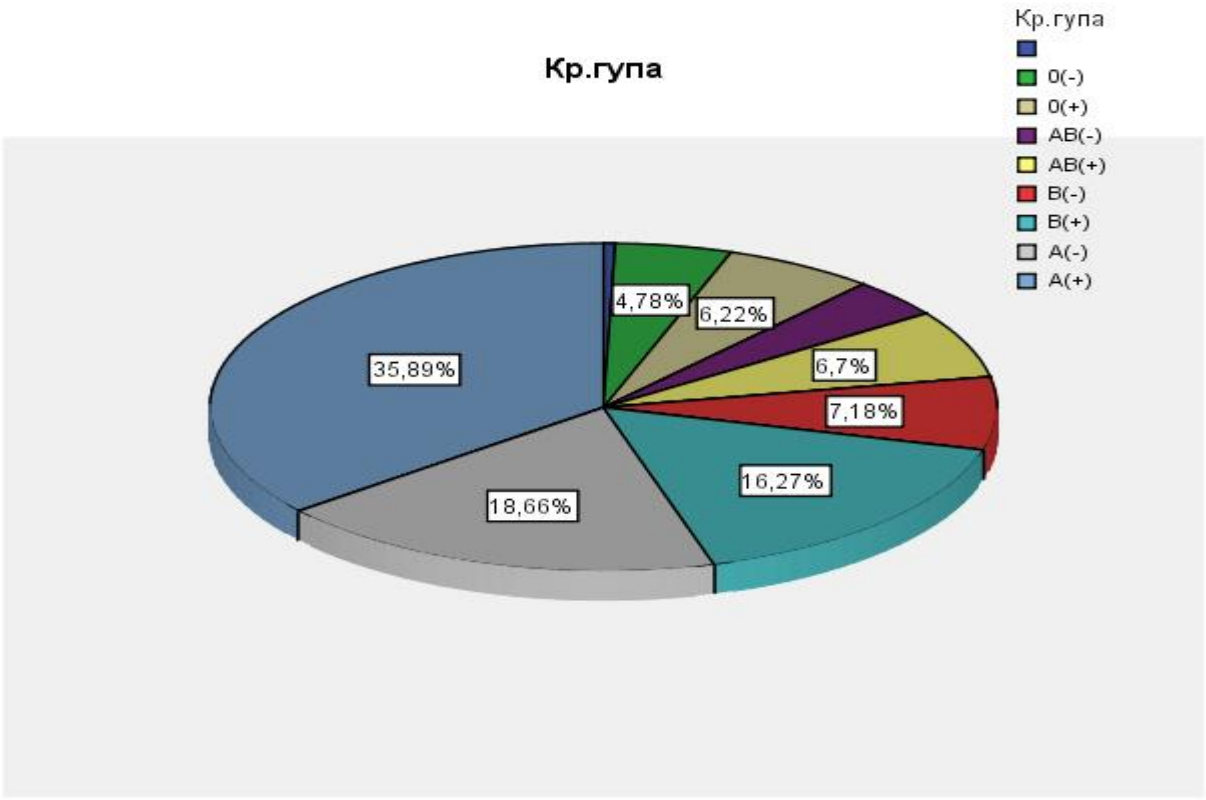
Center (MSKCC) и Mayo Clinic (83). В серията на MSKCC се описват 100 пациенти, а Mayo Clinic докладва серия 73 пациента с локорегионален рецидив. В двете серии пациентите първоначално са претърпели определен вид първична резекция на тумор - носещата част на червото, впоследствие са развили локорегионален рецидив и съответно, са били подложени на релапаротомия с оглед извършването на радикална резекция на рецидива. Основните причини, които са довели до рецидив след първичната операция в MSKCC серия, като цяло са напреднали тумори, простиращи се през чревната стена: 85% от тях са били в T3 или T4 стадий, 11% от тях са били обтуриращи червото тумори и 13% са имали туморна перфорация. И двете проучвания потвърждават, че по-голямата част от първичните тумори са с локализация дистално от лявата флексура. Метастази в лимфните възли са отбелязани само в 50% от пациентите в MSKCC изследване и 60% в проучването на клиниката „Mayo" , което показва, че механизмът за развитие на локорегионален рецидив обикновено включва непълна първична резекция на широко разпростиращата се туморна зона.

Тази хипотеза се подкрепя от голяма ретроспективна серия от пациенти с рак дебелото черво, в която локорегионални рецидиви не са предвиждани на базата на нодалния статус на първичното заболяване (70;134).

Мултивариационният анализ идентифицира четири независими рискови фактори за рецидивиращо/метастатично заболяване, а именно: възраст, обструкция, перфорация и лимфносъдова инвазия. Три годишният свободен от болестта период (DFS) за нискорисковата група е 90,4%, групата с едно високо рисков фактор е 87,6% и групата с ≥ 2 високорискови фактора съответно 75,9%, което ясно показва, че пациентите, отговарящи на ≥ 2 конвенционални високорискови критерии са имали значително по-лоши показатели за свободен от заболяване интервал (64; 79; 143).

6.4. Разпределение на болните в зависимост от кръвногруповата си принадлежност

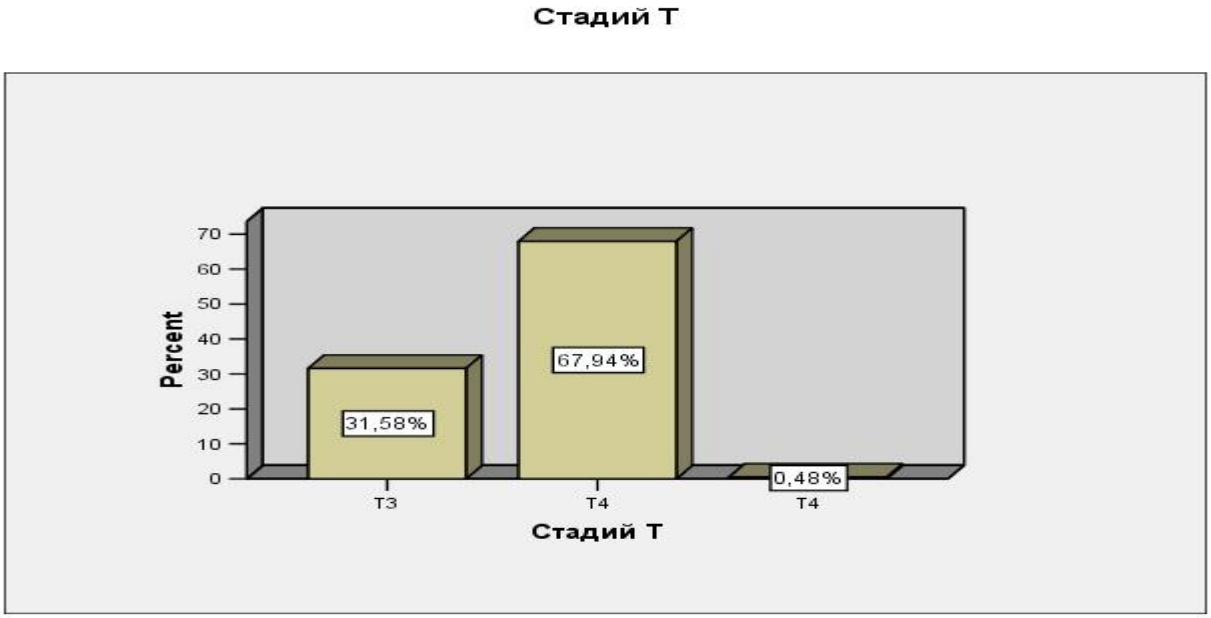
Най-голяма група от пациенти с усложнен левостранен КРК, проследени в нашето проучване, съобразно кръвногруповата си принадлежност, бяха пациентите с кръвна група А(+). От фигурата по-долу се вижда, че най-голямата група 35.89 % от пациентите оперирани от нас са с кръвна група А(+), докато с 0(-) бяха 4.78%.



Фиг. 24 *Разпределение на пациентите според кръвногруповата си принадлежност*

6.5. Разпределение на болните в зависимост от Т-стадия на развитие на тумора

Потвърждава се тенденцията наблюдавана от нас, както и в световната литература, че тези болни развили някое от усложненията на болестта са в напреднал стадий на локално развитие и разпространение на заболяването. От фигура 25 ясно личи факта, че около 68% от пациентите постъпващи по спешност и оперирани в клиниката са в стадий Т4, което до голяма степен определя поведението, съответно и вида оперативна интервенция извършена при тях.



Фиг. 25 *Разпределение на пациентите включени в проучването според Т-стадии*

СтадийT Стадий T					
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	T3	**66**	**31,6**	**31,6**	**31,6**
	T4	**142**	**67,9**	**67,9**	**99,5**
	T2	**1**	**,5**	**,5**	**100,0**
	Total	**209**	**100,0**	**100,0**	

Табл. 5 *Разпределение на пациентите включени в проучването според Т-стадии*

От фигурата и таблицата е видно, че най-малко пациенти оперирани от нас са били в стадий Т2- 0.48%, а в стадий Т1 не сме наблюдавали нито един пациент с усложнен левостранен КРК. Това се дължи на факта, че липсват строги и регламентирани правила за провеждането на профилактични прегледи у населението и ниската здравна култура. Резекциите на червото или колостомиите извършени от нас в условията на спешност при тези пациенти се препоръчват с оглед намаляване на евентуални по-късни и тежки усложнения, особено при пациентите в инкурабилния Т4 стадий (8; 158; 195; 227). Остава дискутабилен въпроса дали резекционната хирургия на първичния тумор при тези пациенти, би намалила неопластичната прогресия, което потенциално да увеличи продължителността на живот или да се избере пътя на по-малкото усложнение избягвайки резекцията и прилагайки минимално инвазивни нерезектабилни методи, деривации или стоми (105).

6.6. Разпределение на болните в зависимост от наличието на синхронни метастази в черния дроб

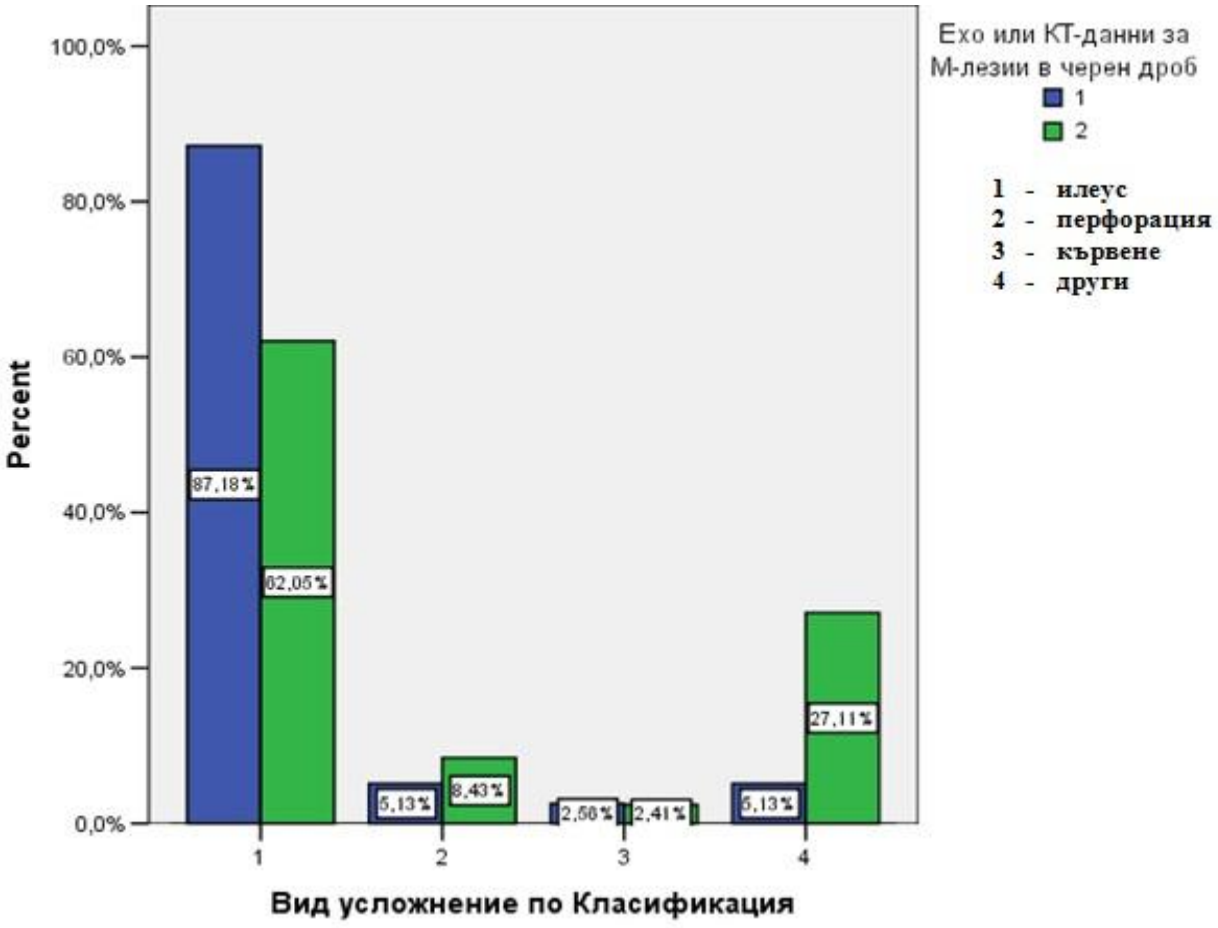
От изследването на нашите пациенти предоперативно ехографски, КТ и интраоперативно, установихме наличието на синхронни метастази в 19.4% от тях, което наложи преосмисляне на хирургичното поведение. Наличието на

вторични лезии в черния дроб и спешното състояние, налагащо оперативна интервенция, при голяма част от болните доведе до извършването на палиативни оперативни интервенции на първи етап, което от своя страна бе съпроводено от лоша дългосрочна прогноза.

Фиг. 26 *Разпределение на пациентите включени в проучването според наличието на метастази в черния дроб*

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

агресивност към метастатичния чернодробен процес (13). Изборът на едноетапна оперативна интервенция се определя от опита на хирурга, резектабилността на ЧМ, общото състояние на пациента, вида усложнение и интраоперативното протичане на случая. Друг отхвърлящ критерии едноетапните интервенции при тези болни е множествените синхронни метастази.



Фиг. 27 *Процентно разпределение на пациентите според формата на усложнение и наличието на Exo или КТ-данни за М-лезии в черен дроб*

От всички пациенти включени в проучването, се установи статистически значима зависимост между формата на усложнение по класификация и ехографските или КТ-данни за мета лезии в черен дроб (точен критерий на Фишер - P=0.007).

		Вид усложнение по Класификация				Total
		1	2	3	4	
Exo или КТ-данни за М-лезии в черен дроб	1	24,8%	12,5%	20,0%	4,3%	19,0%
	2	75,2%	87,5%	80,0%	95,7%	81,0%
Total		100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Табл. 6 *Разпределение на пациентите включени в проучването според ехографски и КТ данни за метастази в черния дроб*

От таблицата личи, че процента на ехографските данни (4,3% - да и 95,7% - не) доста се различават от процентите в другите три колонки.

Ако временно отстраним усложнение 4(локално авансиралите тумори), ще получим нова таблица, от която се прави заключение, че ехо данните при първите три усложнение не се различават статистически значимо.

		Вид усложнение по Класификация			Total
		1	2	3	
Exo или КТ-данни за М-лезии в черен дроб	1	24,8%	12,5%	20,0%	23,4%
	2	75,2%	87,5%	80,0%	76,6%
Total		100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Табл. 7 *Разпределение на пациентите включени в проучването според ехографски и КТ данни за метастази в черния дроб*

Следователно установената зависимост се изразява в това, че предоперативните ехографски и КТ-данни за усложнение 4(локално авансиралия) се различават статистически значимо от тези за първите три усложнения.

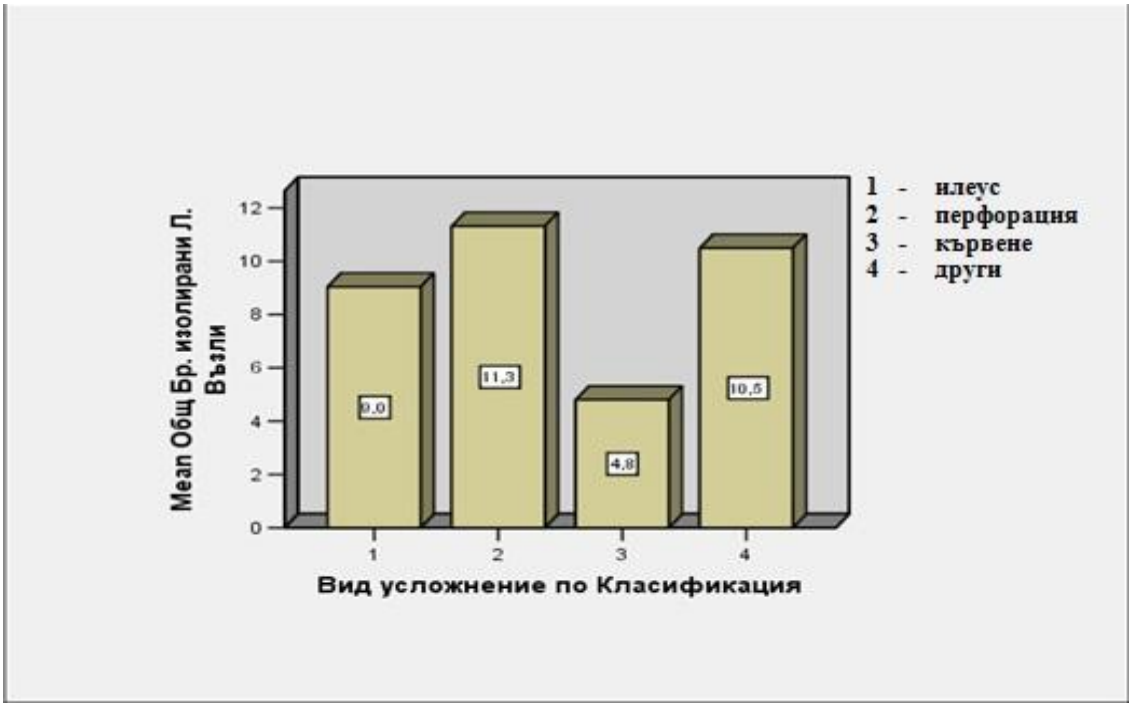
Пациентите с локално авансирал тумор (усложнение 4) са повечето пациенти в стадий на туморна инвазия Т4, което предполага късно поставената диагноза, както и напредналостта на процеса, не само локално а и системно, а иммено далечното метастазиране в черния дроб.

Когато чернодробните метастази са диагностицирани едномоментно с първичния колоректален авансирал карцином, избора на точното време за резекцията им остава нерешен проблем с множество противоречия, без да е ясно дефиниран. Традиционно повечето центрове занимаващи се с проблема са възприели поетапното лечение с първично отстраняване на авансиралия колоректален тумор и последващо извършване на чернодробна резекция. Но напоследък все по-често се наблюдава нарастващ ентусиазъм относно синхронното комбинирано хирургично поведение, а в някои случаи и първично извършване на чернодробната операция преди отстраняване на основния тумор. S. Pathak съпоставя аргументи за и против синхронните резекции за метастази, като отхвърлящи едновременното хирургично поведение доводи, той отстоява твърдението, че традиционно пациентите, които имат синхронно установени чернодробни метастази и първичен напреднал локално колоректален тумор се възприемат като по-неблагоприятна група по отношение на туморната биология. При някои болни дори установяването на хепаталните метастази предхожда диагностицирането на червната туморна формация. Повечето хирурзи, както и ние препоръчваме радикално отстраняване на първичния тумор, последвано от чернодробна резекция, ако през определения между двете операции период заболяването остане операбилно(23;24). Възможно е R0-резекция на първичния локално напреднал рак да е технически изпълнима, но „онкологично радикалната" парциалната хепатектомия да не донесе очакваните ползи, ако в други чернодробни зони, извън резецираните, персистира окултна метастатична болест. Следователно, теоретично възприеманата теза за отлагане на чернодробната резекционна хирургия с 3 до 6 месеца след отстраняването на чревния тумор би дало възможност на окултните метастази да станат клинично диагностицируеми(42;50). Прилагането на този подход ще предпази пациентите, които са станали нерезектабилни през този период, поради

агресивната туморна биология, от излишна и с много усложнения голяма абдоминална хирургия, а ще ги фокусира върху палиативна химиотерапия, която би удължила живота им с задоволително качество. В тази връзка интервала на отлагане на резекционната хирургия на чернодробните метастази ще осигури по-добра оценка на туморното поведение и ще позволи още по прецизно селектиране на пациенти, които реално биха имали полза от отстраняване на метастазите. В допълнение на това неоадювантната терапия (за втората, отложена чернодробна операция), предлагана в този интервал от време, би могла да въздейства върху микрометастазите и да подобри периода на общата преживяемост. Загриженост по отношение на този подход се отдава на факта дали ще бъдат регистрирани новите метастази преди чернодробната рзекция(50). В подкрепа на това е хипотезата, че времето за увеличаване два пъти размера на метастазите от колоректален рак е приблизително 14 седмици и че са необходими поне 30 такива дублиращи размера цикъла, за да станат туморните клетки клинично видими. От това следва, че е по-вероятно новооткритите, при преоценяването след периода на отлагане, допълнителни метастази да са всъщност проява на метастатична болест, неоткрита при първичното изследване и по време на първата операция на болния(42;50). Въпреки това, нарастващата употреба на PRT-CT scan, комбинирано с висококачествено контрастно усилено CT и MRI скениране сигнификантно ще намали риска от „пропускане” на малкообемни окултни метастатични формации. Авторите S. Pathak, G. Sarno и кол. препоръчват синхронните чернодробни метастази, открити при спешна оперативна интервенция по повод усложнен колоректален рак (обструкция, перфорация или кървене) да не бъдат резецирани симултанно с основната хирургична процедура, поради голямата вероятност за пери- и постоперативни усложнения на фона на тежкото състояние на болния.

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

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



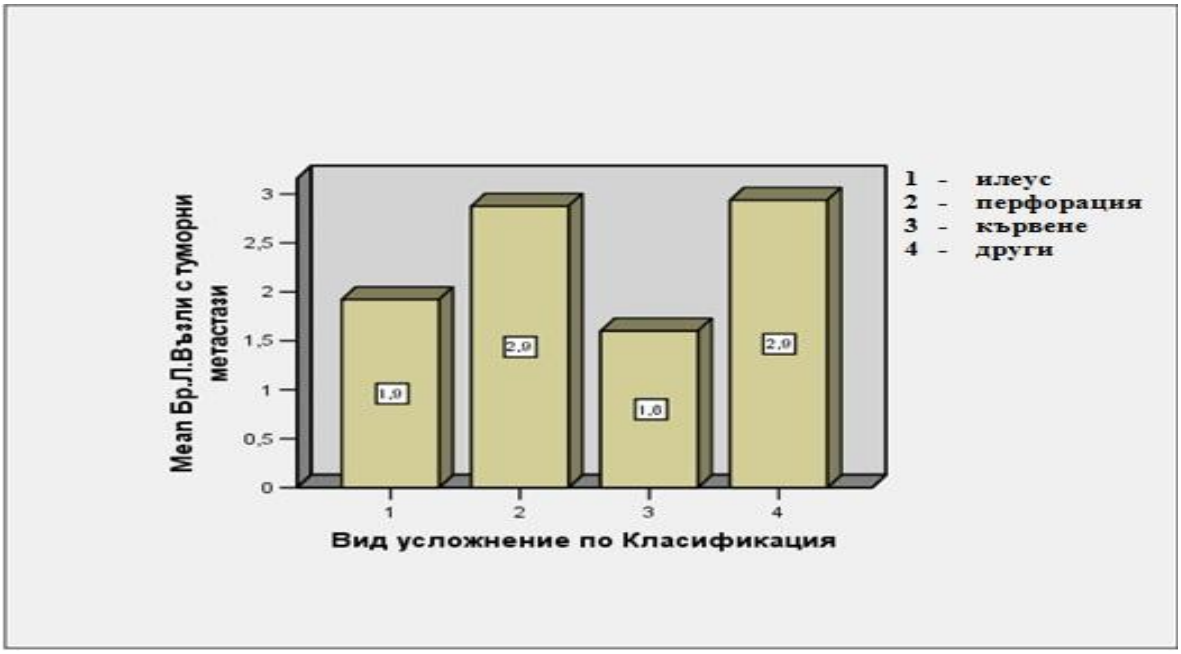
Фиг. 28 *Разпределение на пациентите включени в проучването според броя изолирани лимфни възли и формата на усложнение*

Test Statistics(b,c)			
			Общ Бр. изолирани Л.Възли
Chi-Square			**4,943**
df			**3**
Asymp. Sig.			**,176**
Monte Carlo Sig.	Sig.		**,178(a)**
	99% Confidence Interval	Lower Bound	**,168**
		Upper Bound	**,188**
a Based on 10000 sampled tables with starting seed 126474071.			
b Kruskal Wallis Test			
c Grouping Variable: ВидусложнениепоКласификация Вид усложнение по Класификация			

Табл. 8 *Разпределение на пациентите включени в проучването според общия брой изолирани лимфни възли и формата на усложнение*

Обобщаващите статистически характеристики на общия брой изолирани лимфни възли по формата на усложнение които ние наблюдавахме, съобразно тестът на Крускал-Уолис показха, че няма статистически значими различия между различните форми на усложнен левостранен КРК по отношение на общия брой изолирани лимфни възли (P=0.178).

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



Фиг. 29 *Разпределение на пациентите според броя изолирани лимфни възли с туморни метастази*

Test Statistics(b,c)			
			Бр.Л.Възли с туморни метастази
Chi-Square			**6,616**
df			**3**
Asymp. Sig.			**,085**
Monte Carlo Sig.	Sig.		**,078(a)**
	99% Confidence Interval	Lower Bound	**,071**
		Upper Bound	**,085**
a Based on 10000 sampled tables with starting seed 403768731.			
b Kruskal Wallis Test			
c Grouping Variable: ВидусложнениепоКласификация Вид усложнение по Класификация			

Табл. 9 *Разпределение на пациентите включени в проучването според броя изолирани лимфни възли с метастази и формата на усложнение*

След статтистическия анализ от оперираните и проследени от нас пациенти, не наблюдавахме статистически значими различия между формата

на усложнен левостранен КРК по отношение на брой лимфни възли с туморни метастази (P=0.078).

6.8. Разпределение на болните спрямо изследваните предоперативно нива на туморни маркери

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

Фиг.30 *Разпределение на пациентите включени в зависимост от стойностите на туморния маркер CA-19-9 и формата на усложнен КРК*

Test Statistics(b,c)			
			CA-19-9(U/ml)-до 39
Chi-Square			**8,897**
df			**3**
Asymp. Sig.			**,031**

Monte Carlo Sig.	Sig.		**,026(a)**
	99% Confidence Interval	Lower Bound	**,022**
		Upper Bound	**,030**
a Based on 10000 sampled tables with starting seed 299883525.			
b Kruskal Wallis Test			
c Grouping Variable: ВидусложнениепоКласификация Вид усложнение по Класификация			

Табл. 10 *Разпределение на пациентите включени в проучването според нивата на CA-19-9(U/ml) и формата на усложнение*

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

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

Фиг. 31 *Разпределение на пациентите включени в зависимост от стойностите на туморния маркер CEA и вида усложнение*

Test Statistics(b,c)			
			CEA(ng/ml)-до 5.1
Chi-Square			**17,434**
df			**3**
Asymp. Sig.			**,001**
Monte Carlo Sig.	Sig.		**,000(a)**
	99% Confidence Interval	Lower Bound	**,000**
		Upper Bound	**,001**
a Based on 10000 sampled tables with starting seed 926214481.			
b Kruskal Wallis Test			
c Grouping Variable: Вид усложнение по Класификация			

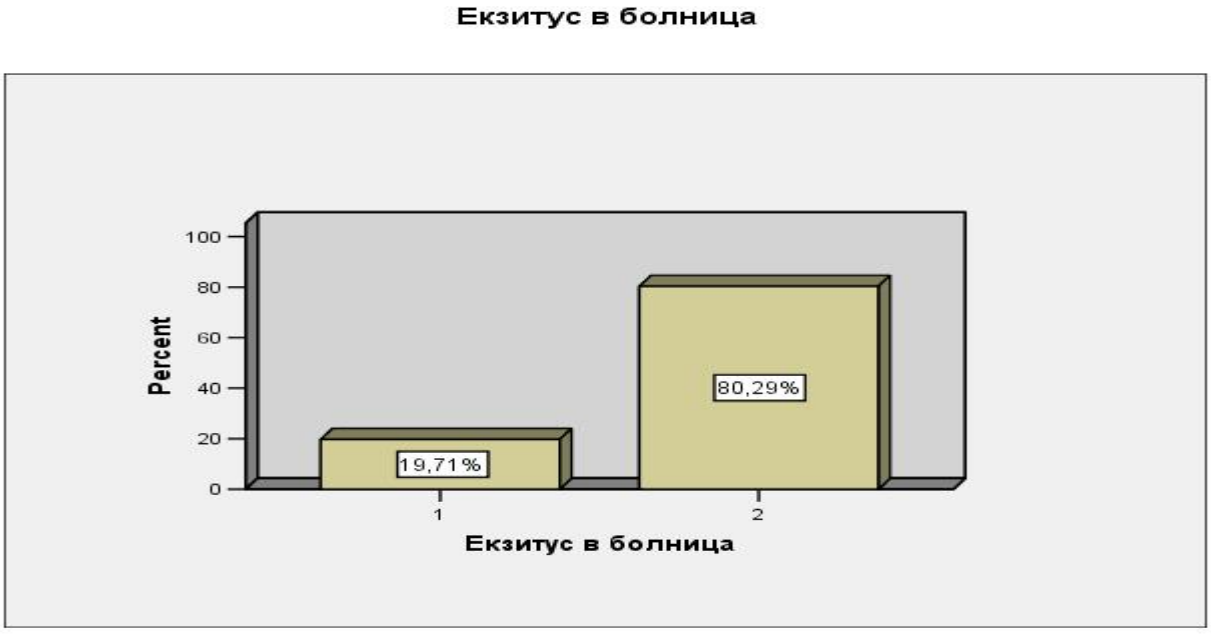
Табл. 11 *Разпределение на пациентите включени в проучването според нивата на CEA(ng/ml) и формата на усложнение*

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

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

6.9. Разпределение на болните починали по време на болничния престой

Поради факта, че голяма част от пациентите постъпвайки в клиниката по хирургия по спешност са в Т3-Т4 стадии и развило се на фона на множеството придружаващи заболявания, някое от усложненията на КРК, наблюдавахме в около 19.7% летален изход от заболяването в периоперативния период още в клиниката. За тези резултати допринася и факта, че повечето от пациентите, освен че бяха в напреднала и старческа възраст с тежка ко-морбидна заболеваемост, а и повечето от тях бяха с напреднал патологичен процес(илеус, перитонит) водещ до тежки нарушения в хомеостазата на организма и нарушаващи нормалното протичане на възстановителния следоперативен период.



Фиг. 32 *Процентно разпределение на пациентите починали в лечебното заведение*

7. РЕЗУЛТАТИ

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

СРАВНЯВАНЕ НА РЕЗУЛТАТИТЕ И ОПРЕДЕЛЯНЕ ПРЕЖИВЯЕМОСТТА ПРИ ОТДЕЛНИТЕ ГРУПИ БОЛНИ

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

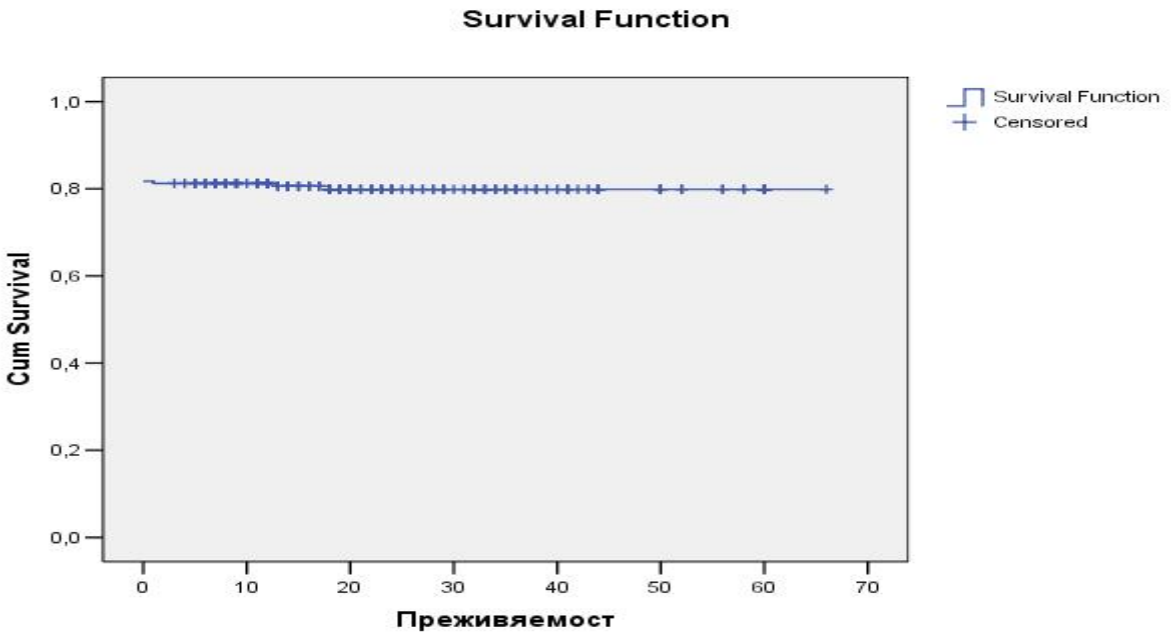
7.1. Сравнителен анализ на общата преживяемост при болните с усложнен левостранен КРК

От пациентите с усложнен левостранен КРК оперирани в клиниката след статистическа обработка данните за общата преживяемост, наблюдавахме следните зависимости. „Общата преживяемост” е дефинирана като период от

датата на операцията до датата на смъртта или на последното клинично оценяване на пациентите.

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

Табл. 12 *Разпределение на пациентите според средна преживяемост*



Фиг. 33 *Графично разпределение на пациентите според функцията на общата преживяемост.*

От анализа на графиката и таблицата се вижда, че средната преживяемост е приблизително равна на 43 месеци (42,939) с 95% доверителен интервал (39 ÷ 47). Числата 39 и 47 са закръглените до цяло число месеци на числата от таблицата 39,356 и 46,522. Ако се използват месеците с три знака след десетичната запетая, то може да се каже, че средната преживяемост е 42,939 месеци 95% доверителен интервал (39,356;46,522).

Според проучване на Clinical Research Center, Sultanah Bahiyah Hospital, извършено между 2008-2013 г. анализиращо прогностичните фактори, периоперативната смъртност и далечните резултати при 4501 пациента с колоректален карцином, от които 593 с дебелочревна обструкция, доказва, че средната 5-годишна преживяемост при пациентите с обструкция е статистически по-неблагоприятна в сравнение с общата група. Авторите изтъкват причините за това с факта, че повечето пациенти с обтуриращ КРК са в напреднала и старческа възраст с тежък ко-морбидитет, напреднал стадии на развитие на карцинома и не на последно място микрометастазите в регионалните лимфни възли останали неразпознати по време на операцията.

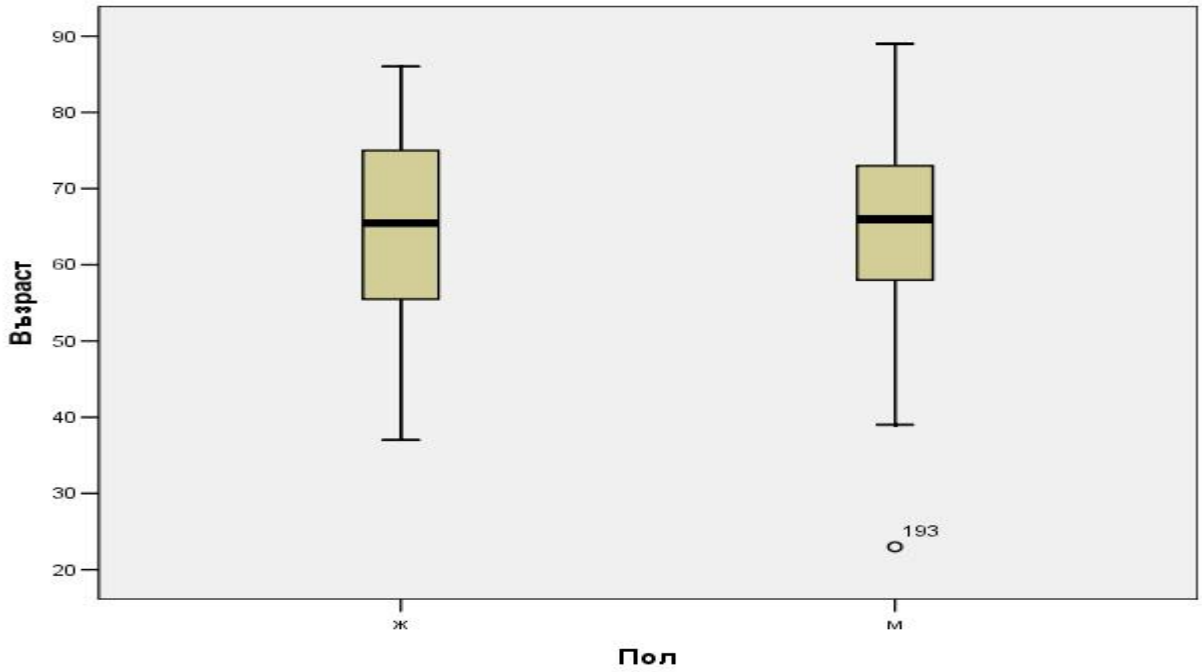
Усложнения левостранен колоректалният карцином е в пряка зависимост от времето на откриване на заболяването, като определящо за дългосрочната прогноза е туморът да е локализиран само в чревната стена и да липсват близки или далечни метастази. Основните причини за високия процент на смъртност и ниска 5-годишна преживяемост се дължът основно на излизането на процеса извън лумена на червото, дисеминирайки и ангажирайки околните тъкани и органи и водещо до развитието на някоя усложнена форма. Въвеждането на дисекцията извън анатомичния план, обграждащ мезоректума – тотална мезоректална ексцизия (TME) в хирургична практика оказва съществено влияние върху следоперативните резултати от хирургичното лечение на усложнения ректалния карцином, особено при дисталната локализация на туморния процес и е основен компонент в менажирането и хирургичното поведение на този вид карцином. Подобряването на резултатите от хирургичното лечение в този аспект, съвместно с утвърждаването на предоперативната радио/химиотерапия, кореспондира в сигнификантно подобрение на локалния туморен контрол и изчислявания на база 5-годишен период, свободен от заболяване интервал. Настоящата съвременна цел за подобряване на хирургичните резултати и

дългосрочна прогноза и при пациентите с усложнен рак на колона се възприема от хирурзите в повечето страни (22;54;84;86;102). Концепцията за TME е трансформирана в модела за пълна ексцизия на мезоколона на засегнатия компартмент от дебелото черво (complete mesocolic excision - CME). CME се описва като техника на разделяне по остър начин на перитонеума на мезоколона, продължаващ в т.нар. „висцерална фасция" от ретроперитонеалния съединително- и мастнотъканен план със задължително запазване на тази висцерална фасция на Toldt, което позволява и осигурява пълна мобилизация на целия мезоколон с интактен фасциален слой. Важен и основен момент тук е задължително да се включва и високото („централно") лигиране и прекъсване на съответните за компартмента кръвоносни съдове, с оглед увеличаване броя на отстранените лимфни възли и предотвратяване на генерализацията на туморни клетки по време на оперативното манипулиране около тумора(88;115;129).

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

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

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



Фиг. 34 *Разпределение на пациентите по възраст и пол*

Пол					
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	ж	**84**	**40,2**	**40,2**	**40,2**
	м	**125**	**59,8**	**59,8**	**100,0**
	Total	**209**	**100,0**	**100,0**	

Табл. 13 *Разпределение на пациентите по пол и възраст*

Вид усложнение по Класификация * Пол Crosstabulation					
			Пол		Total
			ж	м	
ВидусложнениепоКласификация Вид усложнение по Класификация	1	Count	**54**	**86**	**140**
		% within Пол	**65,1%**	**68,8%**	**67,3%**
	2	Count	**4**	**12**	**16**
		% within Пол	**4,8%**	**9,6%**	**7,7%**
	3	Count	**1**	**4**	**5**
		% within Пол	**1,2%**	**3,2%**	**2,4%**
	4	Count	**24**	**23**	**47**
		% within Пол	**28,9%**	**18,4%**	**22,6%**

Total	Count	**83**	**125**	**208**
	% within Пол	**100,0%**	**100,0%**	**100,0%**

Табл. 14 *Честотно разпределение на пациентите по пол и вид усложнение*

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

Разпределението на пациентите с усложнен левостранен КРК включени в проучването по възраст бе следното:

Report Възраст						
ВидусложнениепоКласификация Вид усложнение по Класификация	Mean	N	Std. Deviation	Median	Minimum	Maximum
1	**65,33**	**140**	**11,381**	**67,50**	**23**	**87**
2	**67,13**	**16**	**11,123**	**65,50**	**47**	**89**
3	**65,20**	**5**	**8,955**	**63,00**	**55**	**75**
4	**62,21**	**47**	**10,380**	**63,00**	**40**	**79**
Total	**64,76**	**208**	**11,116**	**66,00**	**23**	**89**

Табл. 15 *Разпределение на пациентите по възраст*

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

7. 3. Сравнителен анализ според локализацията на тумора и формата на усложнение на КРК настъпило при пациентите

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

Локализация на тумора * Вид усложнение по Класификация Crosstabulation

			ВидусложнениепоКласификация Вид усложнение по Класификация				Total
			1	2	3	4	
Локализациянатумора Локализация на тумора	1	Count	**45**	**3**	**4**	**24**	**76**
		% within ВидусложнениепоКласификация Вид усложнение по Класификация	**32,1%**	**18,8%**	**80,0%**	**51,1%**	**36,5%**
	2	Count	**36**	**10**	**1**	**17**	**64**
		% within ВидусложнениепоКласификация Вид усложнение по Класификация	**25,7%**	**62,5%**	**20,0%**	**36,2%**	**30,8%**
	3	Count	**28**	**1**	**0**	**3**	**32**
		% within ВидусложнениепоКласификация Вид усложнение по Класификация	**20,0%**	**6,3%**	**,0%**	**6,4%**	**15,4%**
	4	Count	**25**	**2**	**0**	**3**	**30**
		% within ВидусложнениепоКласификация Вид усложнение по Класификация	**17,9%**	**12,5%**	**,0%**	**6,4%**	**14,4%**
	5	Count	**4**	**0**	**0**	**0**	**4**
		% within ВидусложнениепоКласификация Вид усложнение по Класификация	**2,9%**	**,0%**	**,0%**	**,0%**	**1,9%**
	6	Count	**2**	**0**	**0**	**0**	**2**
		% within ВидусложнениепоКласификац	**1,4%**	**,0%**	**,0%**	**,0%**	**1,0%**

	ия Вид усложнение по Класификация					
Total	Count	**140**	**16**	**5**	**47**	**208**
	% within ВидусложнениепоКласификация Вид усложнение по Класификация	**100,0%**	**100,0%**	**100,0%**	**100,0%**	**100,0%**

Табл. 16 *Разпределение на пациентите по локализация на тумора и вид усложнение*

Chi-Square Tests									
	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Monte Carlo Sig. (2-sided)			Monte Carlo Sig. (1-sided)		
				Sig.	99% Confidence Interval		Sig.	99% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound		Lower Bound	Upper Bound
Pearson Chi-Square	**27,436(a)**	**15**	**,025**	**,062(b)**	**,056**	**,068**			
Likelihood Ratio	**30,263**	**15**	**,011**	**,007(b)**	**,005**	**,009**			
Fisher's Exact Test	**25,190**			**,025(b)**	**,021**	**,028**			
Linear-by-Linear Association	**14,037(c)**	**1**	**,000**	**,000(b)**	**,000**	**,000**	**,000(b)**	**,000**	**,000**
N of Valid Cases	**208**								
a 15 cells (62,5%) have expected count less than 5. The minimum expected count is ,05.									
b Based on 10000 sampled tables with starting seed 299883525.									
c The standardized statistic is -3,747.									

Табл. 17 *Chi-Square Tests е на пациентите по локализация на тумора и вид усложнение*

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

малко хора (4 и 2). Ето защо потърсихме зависимост, като временно отстранихме и изключихме локализации 5 и 6.

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)	Point Probability
Pearson Chi-Square	6,786(a)	3	,079	,077		
Likelihood Ratio	7,077	3	,069	,098		
Fisher's Exact Test	6,521			,085		
Linear-by-Linear Association	,224(b)	1	,636	,659	,342	,045
N of Valid Cases	140					

Табл. 18 *Процентно разпределение на пациентите по локализация*

След анализ точният критерий на Фишер показва, че няма статистически значима разлика между честотите (в проценти) на усложненията между първите две локализации (P=0.085).

			ВидусложнениепоКласификация Вид усложнение по Класификация			Total
			1	2	4	
Локализациянатумора Локализация на тумора	3	Count	28	1	3	32
		% within Локализациянатумора Локализация на тумора	87,5%	3,1%	9,4%	100,0%
	4	Count	25	2	3	30
		% within Локализациянатумора Локализация на тумора	83,3%	6,7%	10,0%	100,0%
Total		Count	53	3	6	62
		% within Локализациянатумора Локализация на тумора	85,5%	4,8%	9,7%	100,0%

Табл. 19 *Процентно разпределение на пациентите по локализация*

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)	Point Probability
Pearson Chi-Square	,439(a)	2	,803	,870		

Likelihood Ratio	,445	2	,800	,870		
Fisher's Exact Test	,601			,870		
Linear-by-Linear Association	,056(b)	1	,814	,870	,460	,120
N of Valid Cases	62					

Табл. 20 *Процентно разпределение на пациентите по локализация*

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

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

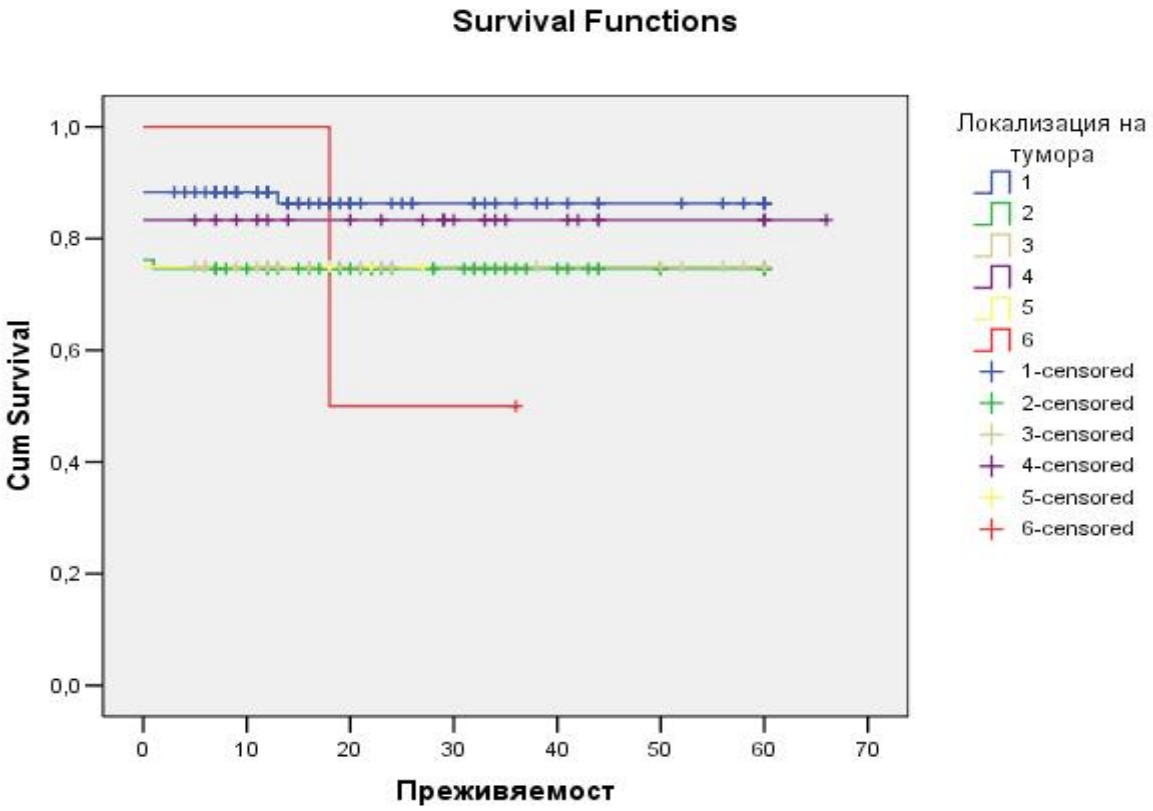
Means and Medians for Survival Time								
Локализациянатумора	Mean(a)				Median			
	Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval		Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
			Lower	Upper			Lower	Upper

			Bound	Bound			Bound	Bound
1	52,044	2,351	47,437	56,651	.	.	.	.
2	44,778	3,287	38,335	51,220	.	.	.	.
3	45,000	4,593	35,998	54,002	.	.	.	.
4	55,000	4,491	46,198	63,802	.	.	.	.
5	20,250	5,846	8,792	31,708	.	.	.	.
6	27,000	6,364	14,527	39,473	18,000	.	.	.
Overall	52,939	1,828	49,356	56,522	.	.	.	.

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

Табл. 21 *Процентно разпределение на пациентите*

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

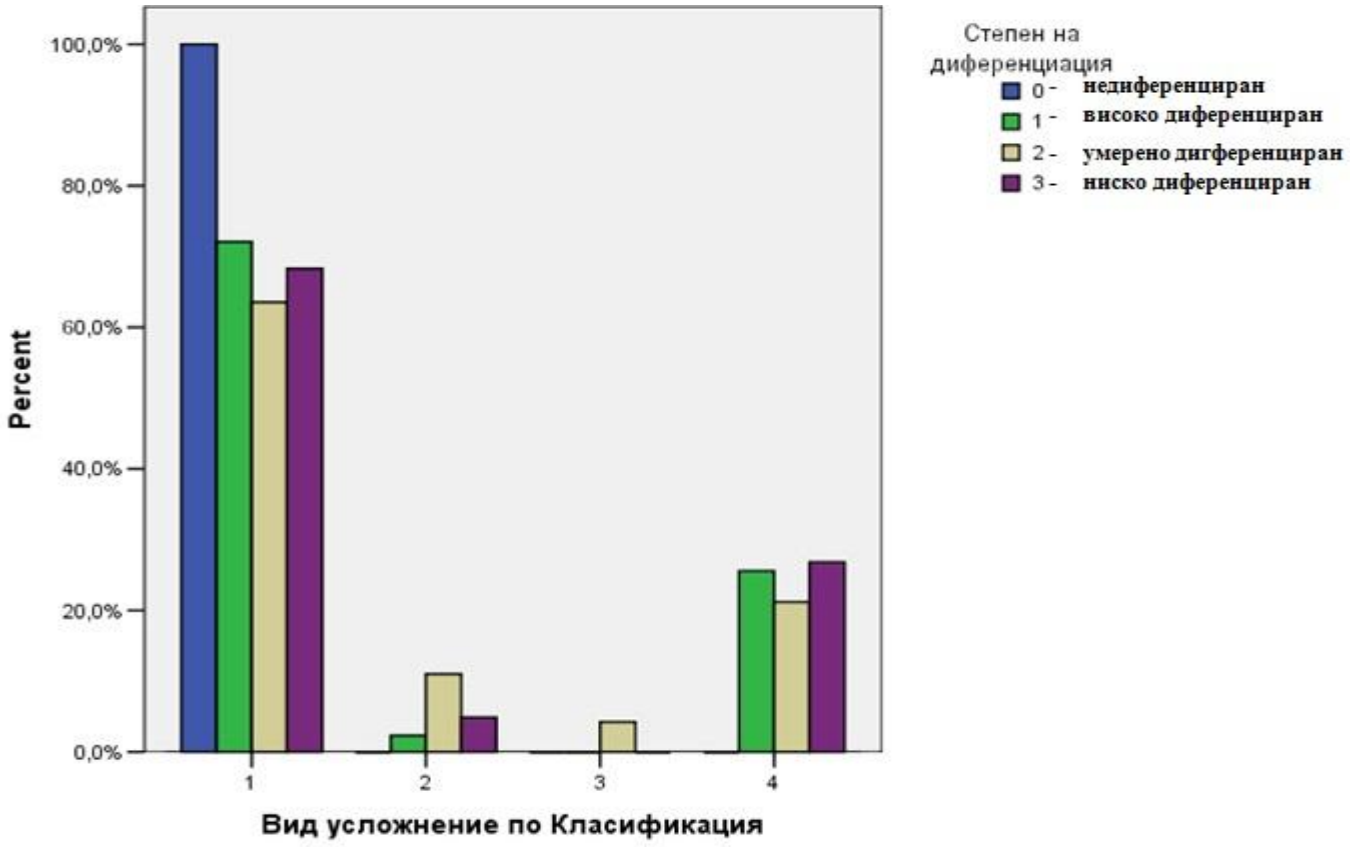


Фиг. 35 *Разпределение на пациентите по локализация и преживяемост*

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

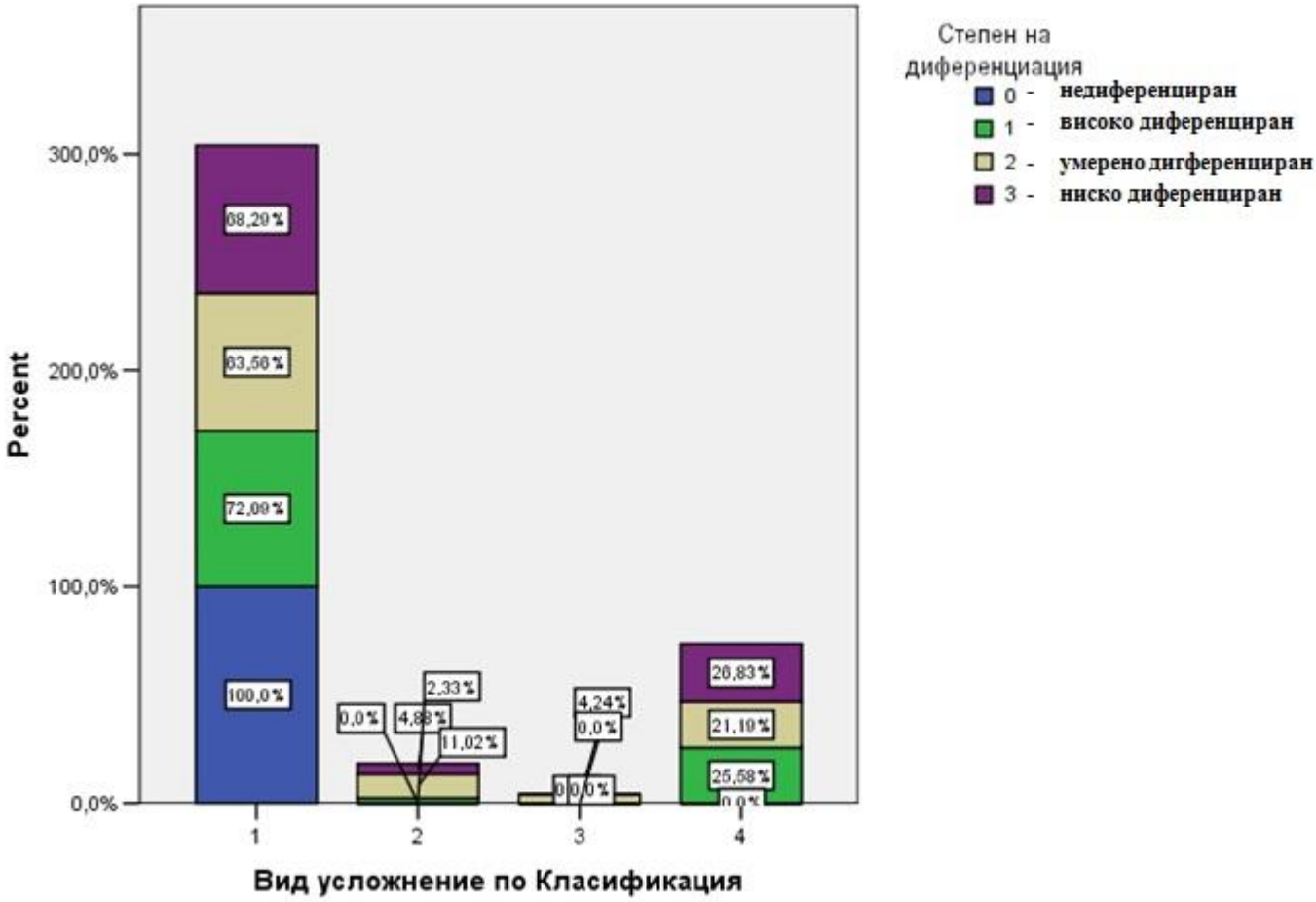
7. 4. Сравнителен анализ на пациентите, съобразно степента на диференциация на тумора и вида на усложнение на КРК

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



Фиг. 36 *Разпределение на пациентите включени в зависимост от оперативна интервенция и степента на диференциация*

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



Фиг. 37 *Процентно разпределение на пациентите включени в зависимост от оперативна интервенция и степента на диференциация*

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

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

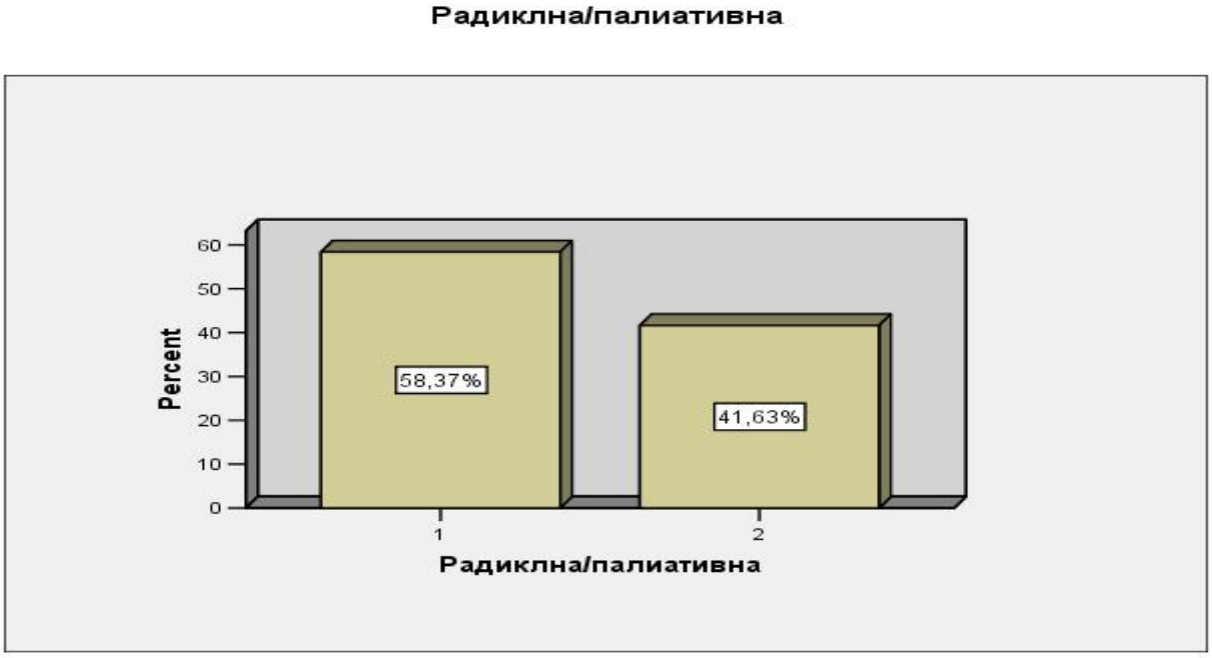
7.5. Сравнителен анализ на пациентите в зависимост от оперативната интервенция радикална/палиативна

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

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

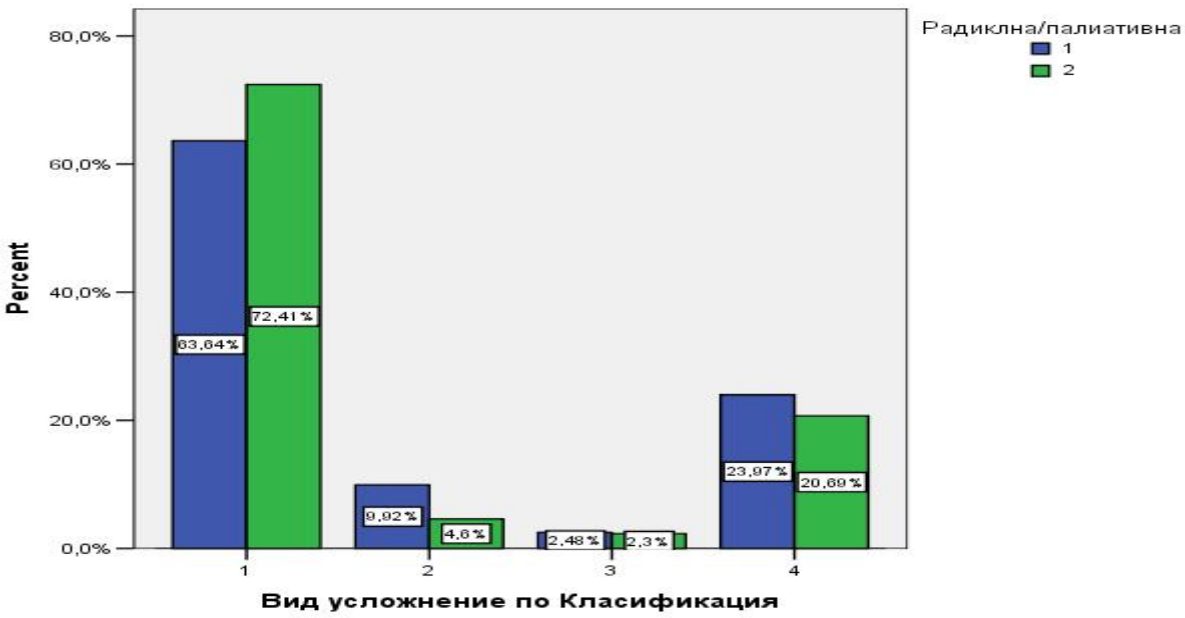
извърши палиативна операция или методът на избор е разширена радикална, понякога мултивисцерална резекция.

Последните години хирургията при усложнения левостранен КРК се прилага в обем широка резекция до свободни от тумор резекциони линии, дори и при пациенти с позитивни лимфни възли. Резултатите от проучването на Passeto et al 2009 г. показват, че радикалната резекция дори в обем субтотална колектомия на локално авансирал КРК, при пациенти с метастази в лимфните възли резултира в сигнификантно увеличаване на преживяемостта в сравнение с резултатите от палиативните или ограничени резекции. Също така преживяемостта на пациентите с палиативни резекции на дебелото черво при нерезектабилни метастази в черен дроб е значително по-висока от тези само с палиативни операции.



Фиг. 38 *Разпределение на пациентите включени в зависимост радикална/палиативна оперативна интервенция*

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



Фиг. 39 *Разпределение на пациентите включени в зависимост радикална/палиативна оперативна интервенция*

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

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

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

Стадий T * Вид усложнение по Класификация Crosstabulation

			ВидусложнениепоКласификация Вид усложнение по Класификация				Total
			1	2	3	4	
СтадийT Стадий T	T3	Count	**60**	**0**	**4**	**2**	**66**
		% within СтадийT Стадий T	**90,9%**	**,0%**	**6,1%**	**3,0%**	**100,0%**
	T4	Count	**80**	**16**	**1**	**45**	**142**
		% within СтадийT Стадий T	**56,3%**	**11,3%**	**,7%**	**31,7%**	**100,0%**

Total	Count	**140**	**16**	**5**	**47**	**208**
	% within СтадийT Стадий T	**67,3%**	**7,7%**	**2,4%**	**22,6%**	**100,0%**

Табл. 22 *Crosstabulation разпределение на пациентите по вид усложнение и Т-стадий*

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

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Monte Carlo Sig. (2-sided)		
				Sig.	99% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Pearson Chi-Square	**37,194(a)**	**3**	**,000**	**,000(b)**	**,000**	**,000**
Likelihood Ratio	**47,167**	**3**	**,000**	**,000(b)**	**,000**	**,000**
Fisher's Exact Test	**42,489**			**,000(b)**	**,000**	**,000**
N of Valid Cases	**208**					

a 2 cells (25,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 1,59.

b Based on 10000 sampled tables with starting seed 1310155034.

Табл.23 *Chi-Square Tests по Стадий Т вид усложнение по класификация*

След анализа на резултатите, се вижда и установява статистически значима зависимост между вида усложнение по класификация и стадий Т (Точен критерий на Фишер – P<0.0001).

При стадий на развитие на тумора Т3 90.9% са с усложнение 1(илеус), докато този вид усложнение се среща при 56.3% при стадии Т4. Установихме също, че в стадий Т4 на развитие на тумора, нараства процента на развитие на другите усложнения по класификацията, а именно локална инвазия в околните тъкани и органи(31.7%) с развитието на перитуморни инфилтрати и абсцеси, фистули и др. Най-често локалното инфилтриране сме наблюдавали с инфилтрация на перитуморни меки тъкани в ретроперитонеум,

мезентериум, мезоколон (с перфорация на покривния висцерален перитонеум). Следват по честота - тънко черво, предна коремна стена, матка, стомах, оментум, влагалище, яйчник и т.н. – поединично или в различни съчетания. При интраоперативната находка и съмнение за широка инфилтрация на първичния авансирал нисък ректален рак извършихме комбинирани резекции, като ампутация в блок с простата (парциална резекция) и дистален прешлен на сакрум, тотална хистеректомия с билатерална аднексектомия, влагалище и сакро-утеринен лигамент, пикочен мехур и парциално-простата.

Анализирайки и сравнявайки преживяемоста на пациентите оперирани от нас в различните Т- стадии на развитие на карциномите на левия колон и ректума наблюдавахме следната зависимост:

Means and Medians for Survival Time

СтадийТ	Mean(a)				Median			
	Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval		Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound			Lower Bound	Upper Bound
T3	**46,364**	**1,762**	**42,910**	**49,818**	.	.	.	.
T4	**38,638**	**2,456**	**33,824**	**43,453**	.	.	.	.
Overall	**42,939**	**1,828**	**39,356**	**46,522**	.	.	.	.

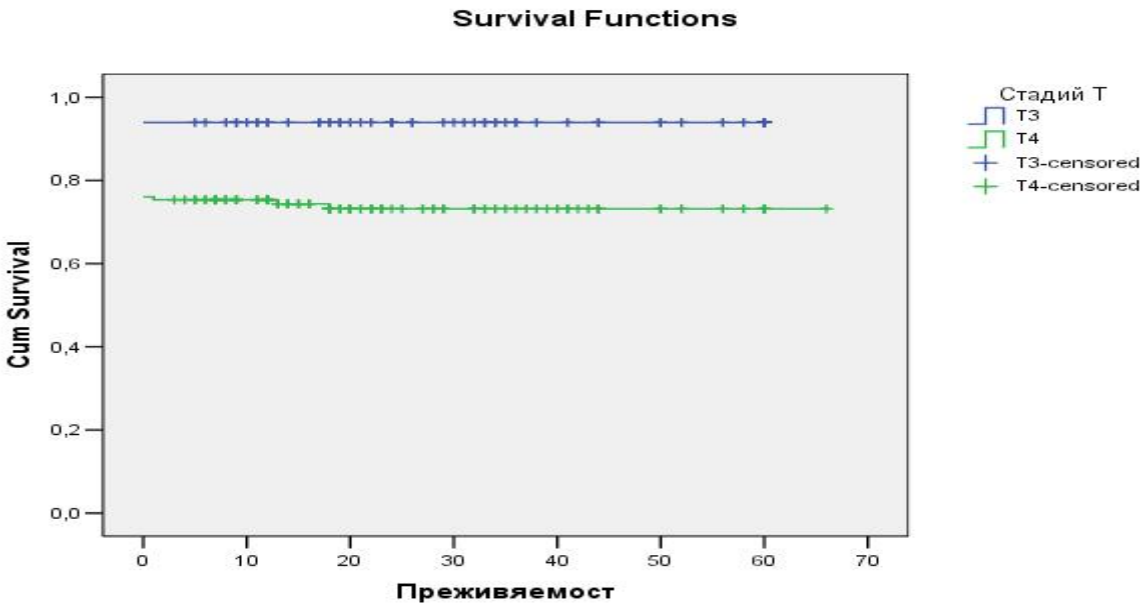
a Estimation is limited to the largest survival time if it is censored.

Pairwise Comparisons

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

Табл.24 *Стадий Т3-Т4 и вид усложнение по класификация*

Log Rank тестът показва, че има статистически значима разлика на преживяемостта между Т3 и Т4 (P=0.001).



Фиг. 40 *Разпределение на пациентите по T3/T4 стадии и преживяемост*

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

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

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

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

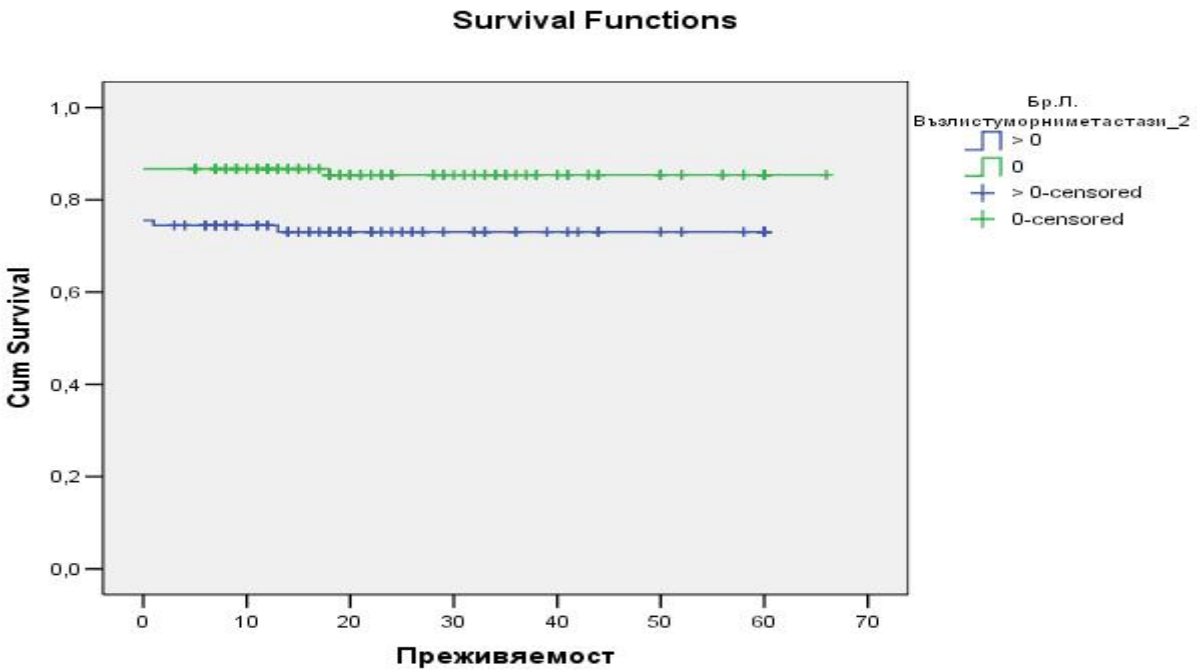
табл. 25 *Функция на преживяемостта и наличието на позитивни лимфни възли*

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

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

табл. 26 *Функция на преживяемостта и наличието на позитивни лимфни възли*

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



фиг. 41 *Графично разпределение на функция преживяемост и наличие на позитивни лимфни възли*

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

Means and Medians for Survival Time

СтадийM	Mean(a)				Median			
	Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval		Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound			Lower Bound	Upper Bound
0	**55,543**	**1,881**	**51,855**	**59,230**	.	.	.	.
1	**23,030**	**2,722**	**17,695**	**28,364**	.	.	.	.
Overall	**52,939**	**1,828**	**49,356**	**56,522**	.	.	.	.

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

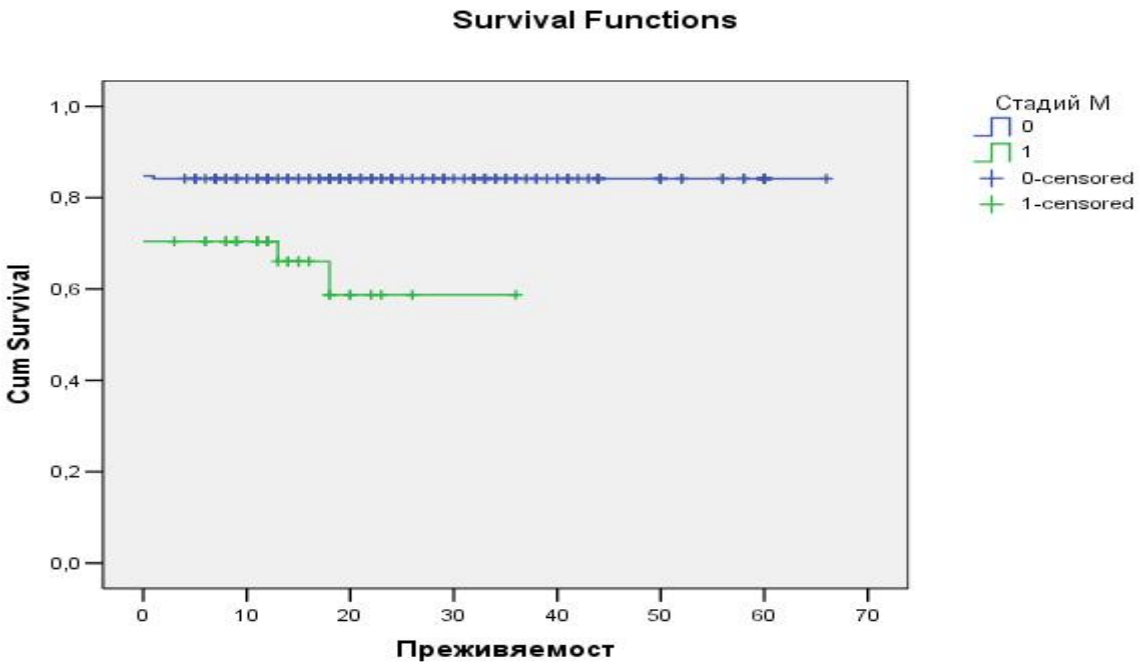
табл. 27 *Функция на преживяемостта и наличието на метастази в черния дроб*

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

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

табл. 28 *Log Rank (Mantel-Cox)и наличието на позитивни лимфни възли*

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



фиг. 42 *Графично разпределение на функция преживяемост и M стадий*

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

анализираните лимфни възли и преживяемостта в Stage II B и II C и Stage III B и IIIC (207;215;218). Въпреки това някои автори противоречат на констатацията, че малък брой от изследвани лимфни възли е маркер за неоптимална операция или хистопатологично изследване. Повечето автори занимаващи се с проблема са съгласни, че увеличаване на броя на отстранените лимфни възли подобрява цялостния изход от заболяването, но и днес остава отворен въпроса и дискусията продължава за оптималния минимален брой на изследваните възли продължава(321;334). Последните проучвания показват, че при по-голям брой на изследваните лимфни възли, повече пациенти биват класифицирани по-точно и като такива с по-висок стадий, феномен, известен като "миграция на стадия" (stage migration) (251). Установява се, че ако бъдат изследвани по-малко от 6 бр. лимфни възли вероятността хистопатолога да стадира пациента като pN0 нараства сигнификантно, в сравнение със случаите когато се оценяват повече възли. Въпреки това, делът на пациентите, класифицирани като III стадий на болестта, не се увеличава значително, ако повече от 11 възли бъдат анализирани. Подобна липса на корелация между по-голям брой на изследваните лимфни възли и нарастване броя на пациентите, de novo класирани като III стадий, се съобщава по-рано в качествено изпълнено проучване, оспорващо информационната стойност и надежността на повече от 12 изследвани възли.

Интересно е да се отбележи, че преживяемостта изглежда постепенно се подобрява с нарастване броя на изследваните лимфни възли, докато делът на „рестадираните" в III стадий на заболяването болни не се увеличава значително след достигнат определен брой на изследваните възли.

Съотношението между броя на метастатични възли и общият брой на изследваните възли (MI-метастатичен индекс) се оценява в случая като решаващия прогностичен фактор, както и че крайната MI стойност,

възлизаща на <0.33 прогнозира по-добра преживяемост в сравнение с по-висока от 0,33стойност. По този начин, при фиксиран брой на метастатични възли, отстраняването и изследването на повече „нормални", т.е. незасегнати от метастази възли подобрява прогнозата.

Повечето проучвания за изследване на сентинелните лимфни възли (SLN) при пациенти с колоректален карцином включват имунохистохимичен анализ само на маркираните и отстранени сентинелни лимфни възли. За да се оцени реално диагностичната точност на процедурата за SLN маркиране и изследване с имунохистохимичен анализ, трябва да се оцени и наличието на окултни туморни клетки във всички хистологично негативни лимфни възли в сравнение с присъствието на тези клетки в сентинелните лимфни възли. От няколко проучвания се потвърждава, че допълнителен имунохистохимичен анализ на хистологично негативни лимфни възли показва окултни туморни клетки при 33% от пациентите, рефлектиращо в реален "upstaging" от 12% при тези пациенти(345). Като цяло окултните туморните клетки се откриват предимно в SN, следователно сентинелното лимфновъзлово маркиране и имунохистохимично анализиране с моноклонални антитела има възможността да прецизира и усъвършенства системата за стадиране на туморите, установявайки реалния стадий на развитие на тумора, особено за пациенти с локално авансирал колоректален рак, диагностицирани като T4 N0 при стандартното хематоксилин-еозин лимфновъзлово оценяване.

7.8. Сравнителен анализ на извършените различни видове оперативни интервенции при нашите болни

При анализираните от нас пациенти с усложнен левостранен КРК извършихме различни по вид и обем оперативни интервенции, които

разделихме в няколко големи групи: радикални хирургични интервенции с R0 и палиативни интервенции.

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

1 - илестома;

2 - трансверзостома;

3 - десцендостома;

4 - сигмостома;

5 - лява хемиколектомия;

6 - субтотална хемиколектомия;

7 - резекция на сигмата;

8 - предна резекция на ректума;

9 - ампутация на ректума;

10 - операция по Хартман;

11- трансверзосигмо анастомоза;

12 - други.

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

1. тежки исхемични и некротични промени на колона;

2. предстояща цекална перфорация;

3. перфорация на колон;

4. тежък напреднал перитонит;

5. множество междугъначни абсцеси;

6. циркулаторна недостатъчност;

7. много тежко общо състояние (ASA IV ст.).

8. септично състояние.

Вид усложнение по Класификация * Вид_операция_групи Crosstabulation

			Вид_операция_групи Вид_операция_групи					
			1 1 - 4	2 5 - 6	3 7 - 9	4 10	5 11 - 12	Total
ВидусложнениепоКласификация Вид усложнение по Класификация	1	Count	**44**	**38**	**8**	**29**	**21**	**140**
		% within Вид_операция_групи Вид_операция_групи	**66,7%**	**80,9%**	**28,6%**	**72,5%**	**77,8%**	**67,3%**
	2	Count	**4**	**4**	**2**	**6**	**0**	**16**
		% within Вид_операция_групи Вид_операция_групи	**6,1%**	**8,5%**	**7,1%**	**15,0%**	**,0%**	**7,7%**
	3	Count	**1**	**0**	**3**	**0**	**1**	**5**
		% within Вид_операция_групи Вид_операция_групи	**1,5%**	**,0%**	**10,7%**	**,0%**	**3,7%**	**2,4%**
	4	Count	**17**	**5**	**15**	**5**	**5**	**47**
		% within Вид_операция_групи Вид_операция_групи	**25,8%**	**10,6%**	**53,6%**	**12,5%**	**18,5%**	**22,6%**
Total		Count	**66**	**47**	**28**	**40**	**27**	**208**
		% within Вид_операция_групи Вид_операция_групи	**100,0%**	**100,0%**	**100,0%**	**100,0%**	**100,0%**	**100,0%**

табл. 29 *Крос таблица вид усложнение спрямо вид извършена оперативна интервенция*

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Monte Carlo Sig. (2-sided)			Monte Carlo Sig. (1-sided)		
				Sig.	99% Confidence Interval		Sig.	99% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound		Lower Bound	Upper Bound
Pearson Chi-Square	**40,962(a)**	**1**	**,000**	**,000(b)**	**,000**	**,000**			
Likelihood Ratio	**40,197**	**1**	**,000**	**,000(b)**	**,000**	**,000**			
Fisher's Exact Test	**35,443**			**,000(b)**	**,000**	**,000**			
Linear-by-Linear Association	**,143(c)**	**1**	**,705**	**,718(b)**	**,706**	**,729**	**,359(b)**	**,347**	**,372**
N of Valid Cases	**209**								

a 9 cells (45,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is ,65.

b Based on 10000 sampled tables with starting seed 1314643744.

c The standardized statistic is -,378.

табл. 30 *Chi-Square Tests вид усложнение спрямо вид извършена оперативна интервенция*

Според нашите проучвания прилагайки точният критерий на Фишер показва, че има статистически значима зависимост между вида на усложнение развило се на базата на усложнен левостранен КРК по класификация и вида операция извършена при него ((P<0.0001).

За по лесното и точно анализиране на резултатите обединихме извършените от нас оперативни интервенции в няколко групи съобразно вида настъпило усложнение и вида оперативна интервенция:

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

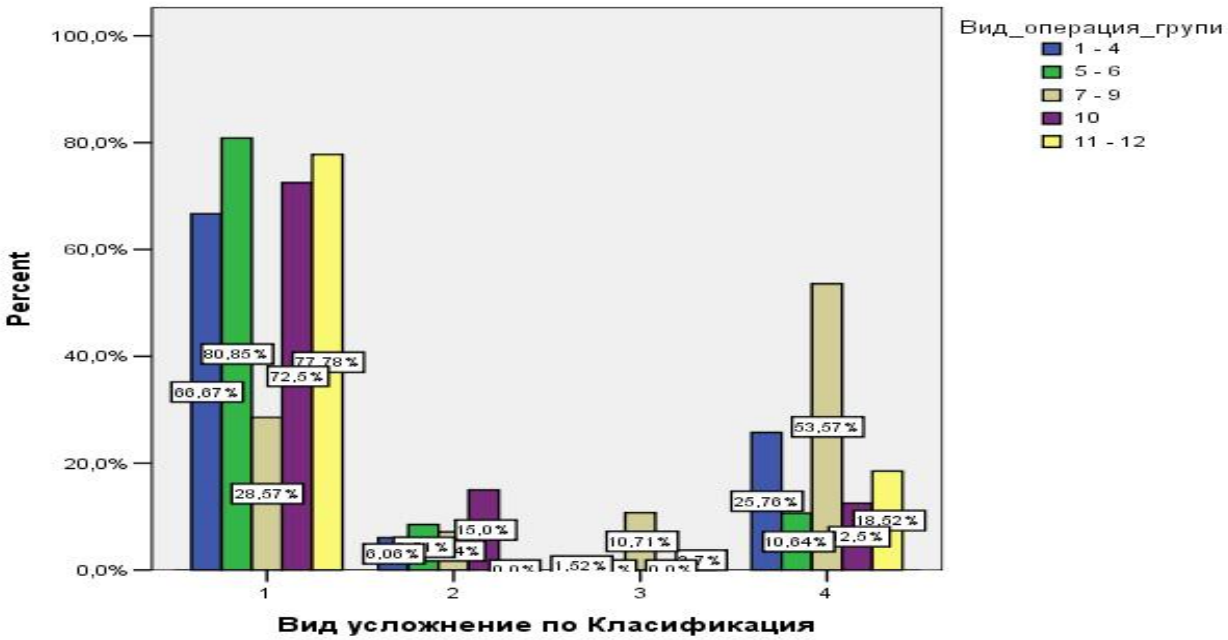
5-6 - са включени радикални резекции на левия колон (лява хемиколектомия, субтотална хемиколектомия);

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

10 - операция по Хартман

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

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



Фиг. 43 *Разпределение на пациентите в зависимост от формата на усложнение на КРК и вида оперативна интервенция извършена при тях*

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

Means and Medians for Survival Time

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

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

табл. 31 *процентно съотношение по вид в различни групи извършени оперативни интервенции*

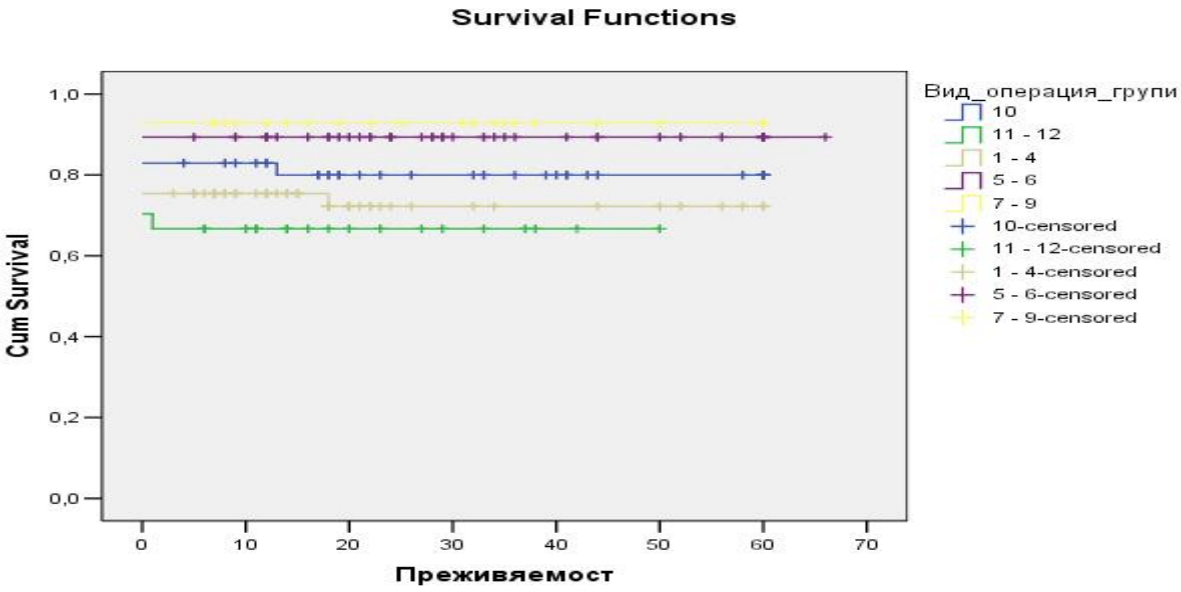
Pairwise Comparisons

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

табл. 32 *Log Rank тест процентно съотношение по вид в различни групи извършени оперативни интервенции*

След обработка на резултатите и статистичвски анализ Log Rank тестът показва, че има статистически значима разлика на преживяемостта

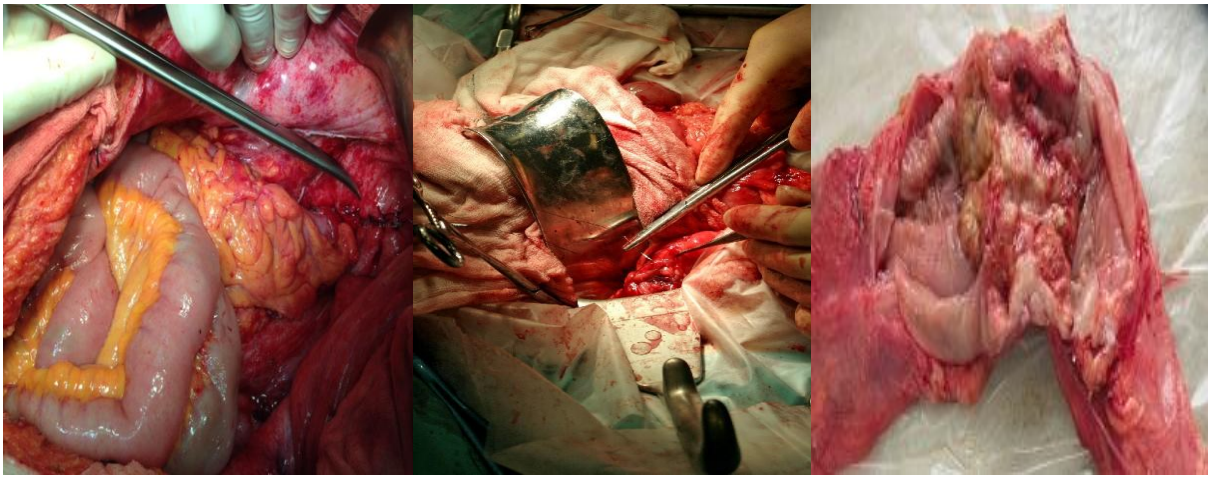
между групи 1-4 и 5-6 (P=0.037); между групи 1-4 и 7-9 (P=0.036); между групи 5-6 и 11-12 (P=0.017) и между групи 7-9 и 11-12(P=0.016).



фиг. 44 *Графично разпределение на функция преживяемост и различните групи оперативни интервенции*

Данните от проучването на тези групи оперативни интервенции извършени при пациентите показват, че има статистически значима разлика в преживяемостта в различните групи, вероятно дължаща се на вида на усложнението настъпило при тях. От разгледаните данни сигнификантно въздействие върху потенциално куративния характер на оперативните интервенции чрез постигането на онкологична радикалност се определя от срока на преживяемост, който от своя страна зависи от наличието на авансиралост на процеса по отношение на локална инвазия и метастазиране в регионалните лимфни възли, чистотата на резекционните линии, хистологичния grading и не на последно място възрастта на болния и неговия ко-морбидитет. Хирургичното лечение на злокачествените тумори на колона и ректума, усложнени с чревна обструкция или перфорация продължава да бъде спорен и нерешен въпрос. Значителен брой хирурзи са приели техниката

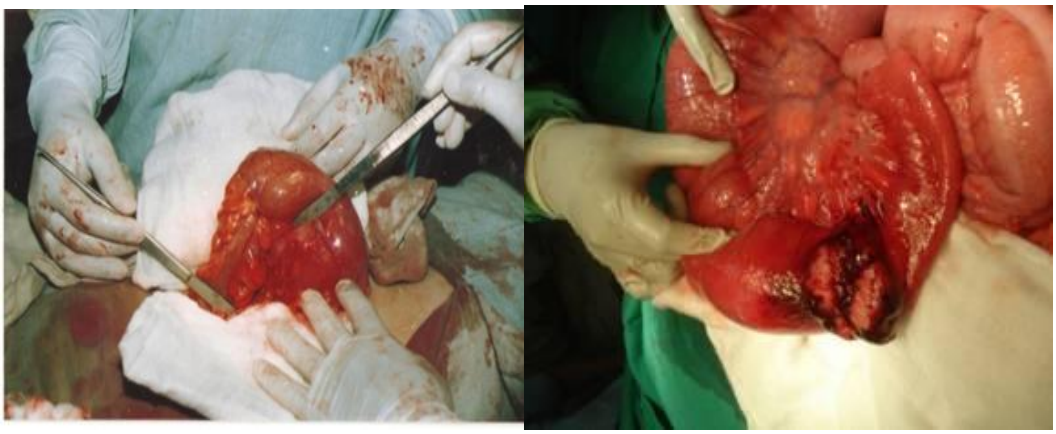
на едноетапната ресторативната радикална субтотална колектомия като предпочитана пред традиционната дву(Hartmann) или дори триетапна(Mickilitz) дисконтинуитетна тактика. Първичната резекция при тези пациенти предоставя предимството на лечение на основната патология в обем една операция, вероятното избягване на стома и също така подобрена дългосрочна преживяемост, въпреки че това не е потвърдено от по-късни проучвания. Трябва да се отбележи също така, че тактиката на първична резекция значително намалява продължителността на болничен престой. Проблемите обаче, свързани с наложената първично анастомоза при неподготвено за това черво, могат да бъдат избегнати чрез прилагането на разширена лява хемиколектомия в комбинация с илеоколична или илеоректална анастомоза. Този подход при тези пациенти има своите предимства и недостатаци, а именно че честотата на изпражненията може да се увеличи до степен, сериозно нарушаваща качеството на живот.



Фиг. 45 *Разширена лява хемиколектомия с наложена първично анастомоза по повод на обтуриращ рак на лява флексура*

Nyam DC, Leong AF и сътр.сравняват техническото изпълнение, усложненията и функционалния резултат между радикална разширена дясна колектомия без дебелочревна интраоперативна декомпресия и радикална

сегментна лява колектомия с интраоперативна декомпресия при при 113 пациенти с авансирали, усложнени с обструкция, левостранно локализирани карциноми. Те не установчват статистически значима разлика между постоперативната функция на остатъчното дебело черво или усложненията в двете групи. Техниката на интраоперативена дебелочревена декомпресия и лаваж позволи на хирурзите да извършват първична анастомоза сравнително безопасно. Въпреки това, въпросът за интраоперативна дебелочревна декомпресия е широко дискутиран поради факта, че редица клинични данни потвърждават тезата, че неадекватната дебелочревна декомпресия е отговорна за анастомозна дехисценция. Разширените дебелочревни резекции сами по себе си могат да доведат до лоши резултати главно поради загубата на дебелочревната абсорбция и/или ректалната резервоарна функция.



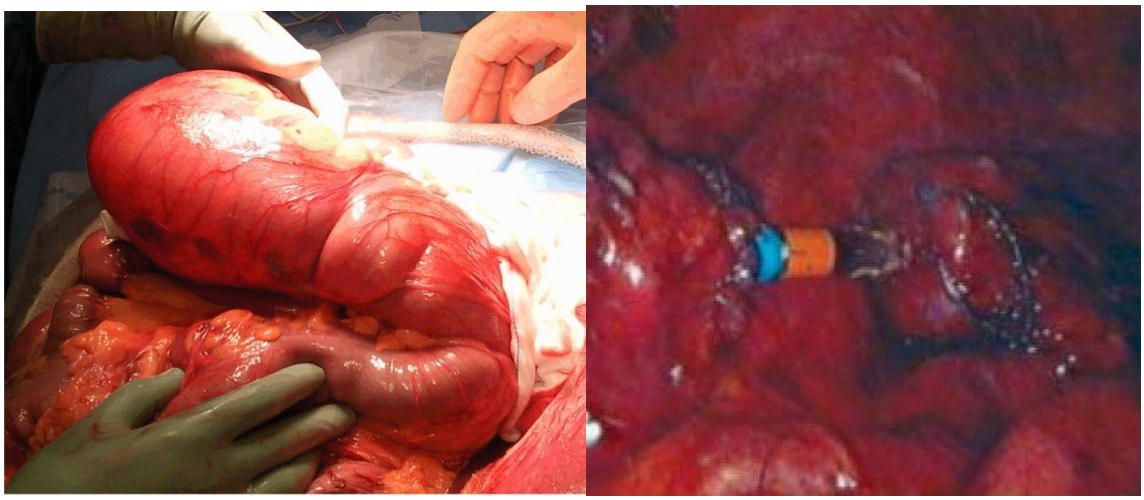
Фиг. 46 *Един случай с обструкция и един случай на обструкция с перфорация на сигмата*

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

че технически трудно изпълнимо мобилизирането му без компрометиране на кръвоснабдяването на чревния участък. Violi V, Costi R и сътр. дават оригинално решение с анти-перисталтична интерпозиция на съхранени сегменти от възходящия / напречния колон сегмент между илеума и ректума, чрез адаптиране на техниката на антиперисталтична цекоректална анастомоза след субтотална колектомия. Според тях, при пациенти, подложени на обширна резекция на дебелото черво(субтотална колектомия), съхраняването на проксимален възможно по-дълъг сегмент на колона може да бъде препоръчително, за да се запази относително добра функция на червата. Очевидно е, че е възможно запазването на много къс ректален остатък, защото проксималния сегмент също може да действа като резервоар на мястото на илеалния пауч. Като има предвид, че анастомозата между цекума и ректума е широко възприет метод, осъществимостта на анастомоза между възходящия или напречния сегмент на дебелото черво и ректума или ануса са рядко прилагани. Подобни технически решения са приложими, когато е възможно при екстензивна колоректална хирургия да се избегне дефинитивната стома или илеалния пауч, въпреки че илеалните паучове, сами по себе си, са достатъчно добро техническо решение. Le T и Gathright J предлагат рядко използвана техника за възстановяване на чревния пасаж след разширена резекция на левия колон, напречния колон и дисталната част на възходящото дебелото черво при авансирал левостранен колонен рак. Тя включва привеждане на проксималната част на колон асценденс през дистално преформиран дефект на илеалния мезентериум, за да се достигне дисталния ректален чукан с оформяне на колоректална анастомоза без напрежение. Manceau G, Karoui M и кол. също описват проблемите на ресторативната фаза след разширена лява хемиколектомия, като често е трудно да се установи добре васкуларизиран сегмент на десния колон, който да бъде мобилизиран и отведен в таза за коло-ректална или колоанална

настомоза без напрежение между двата сегмента. Те използват модифицираната процедура на Deloyers при 48 пациенти, голяма част от тях със синхронни или метахронни карциноми, състояща се в пълна мобилизация и ротация на остатъчния десен колон, като същевременно се запазва илеоколичната артерия за обезпечаване на адекватна дължина на сегмента, избягване на напрежението и осигуряване на добра перфузия на стомата. Резултатите им за проучвателния период 1998-2011г. показват, че процедурата на Deloyers е безопасна, свързана с ниска заболеваемост и добри дългосрочни функционални резултати и представлява безопасна алтернатива на тоталната колектомия и илеоректалната анастомоза.

В някой случаи при пациенти с установена инфилтрация в ретроперитонеалните тъкани като първи етап за радикална операция е показано и създаването на двустволов противоестествен анус, с оглед преодоляването на спешното състояние и корекция на нарушенията в общото състояние и на следващ етап извършване на радикална оперативна интервенция (198;375).



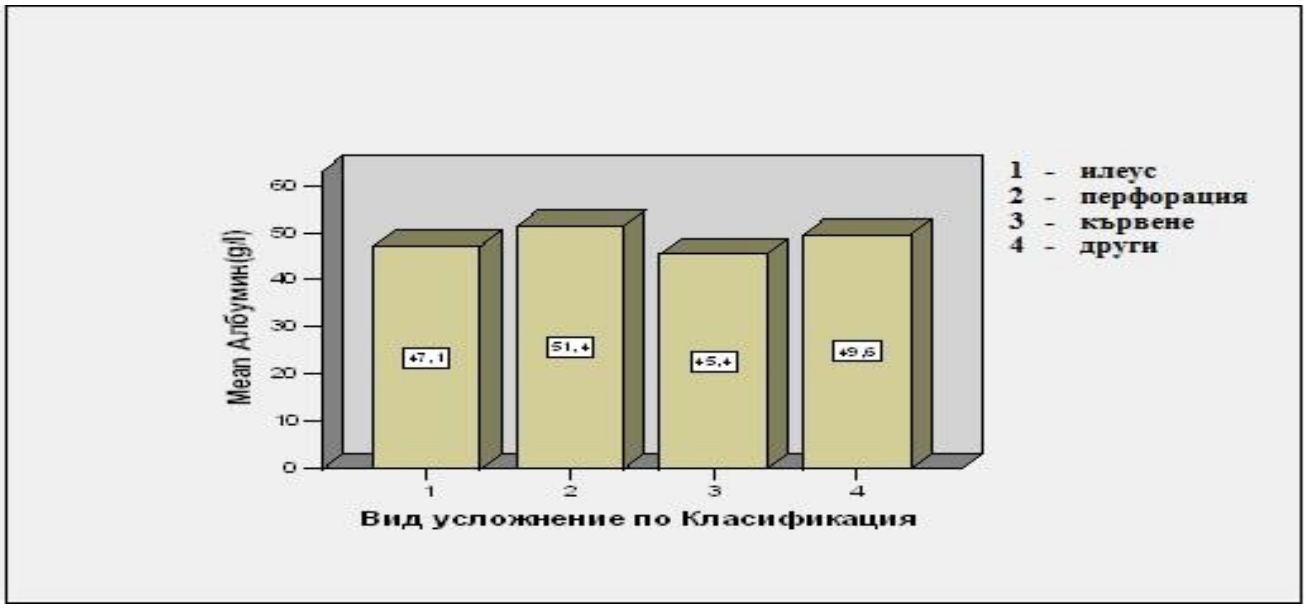
Фиг. 47 *Случай с обструкция на сигмата и извършена операция по Хартман и възстановяване на пасажа с помощта на стаплер на втори етап*

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

Извършването на един или друг вид оперативна интервенция, при всички пациенти оперирани от нас е съобразено с основните фактори влияещи на заболяването и моментното състояние на болния. Индивидуалния подход към всеки един от пациентите оперирани с усложнен левостраннен КРК е от голямо значение и до голяма степен определя, както минималния процент ранни следоперативни усложнения, така и дългосрочната преживяемост при тези болни и не на последно място е продиктувано от опитността на хирурга извършващ оперативната интервенция. Наблюдават се различия в следоперативните заболеваемост и смъртност, както и в преживяемостта, в зависимост от опитността на хирурга (62; 123; 175). Видът на болничното заведение, също оказва съществено влияние върху честотата на извеждане на колостоми и извършване на сфинктер-несъхраняващи операции, както и върху честотата на периоперативна смъртност (73; 171; 198).

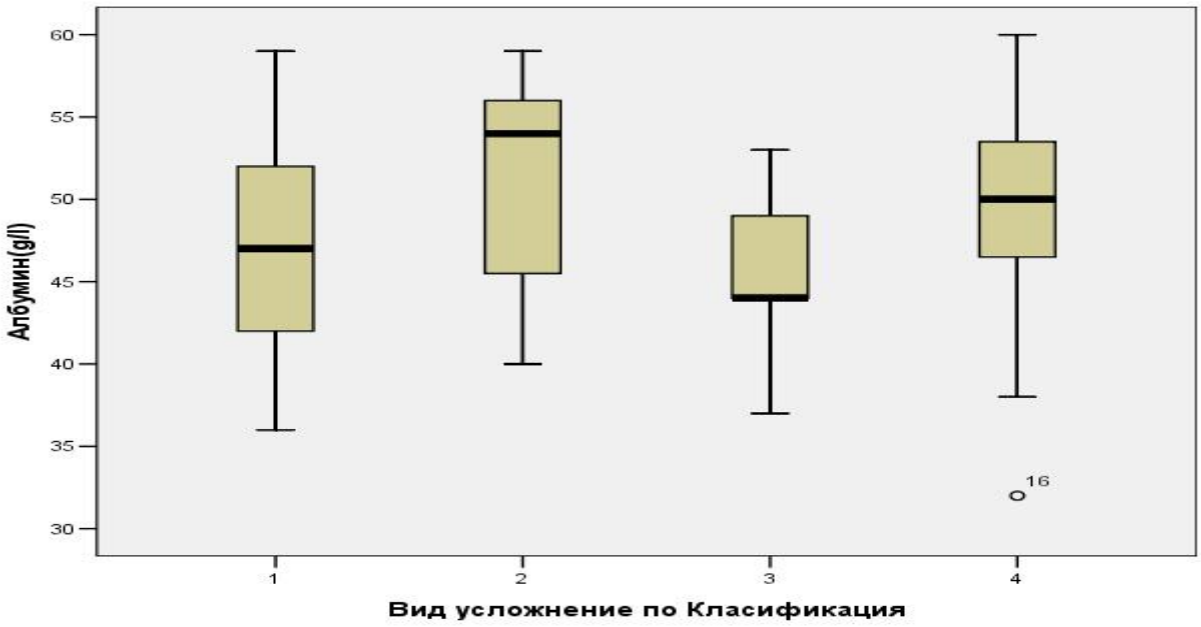
7.9. Сравнителен анализ на болните в зависимост от стойностите на албумина и формата на усложнение на КРК

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



Фиг. 48 *Разпределение на пациентите включени в зависимост от вида усложнение и стойностите на албумина*

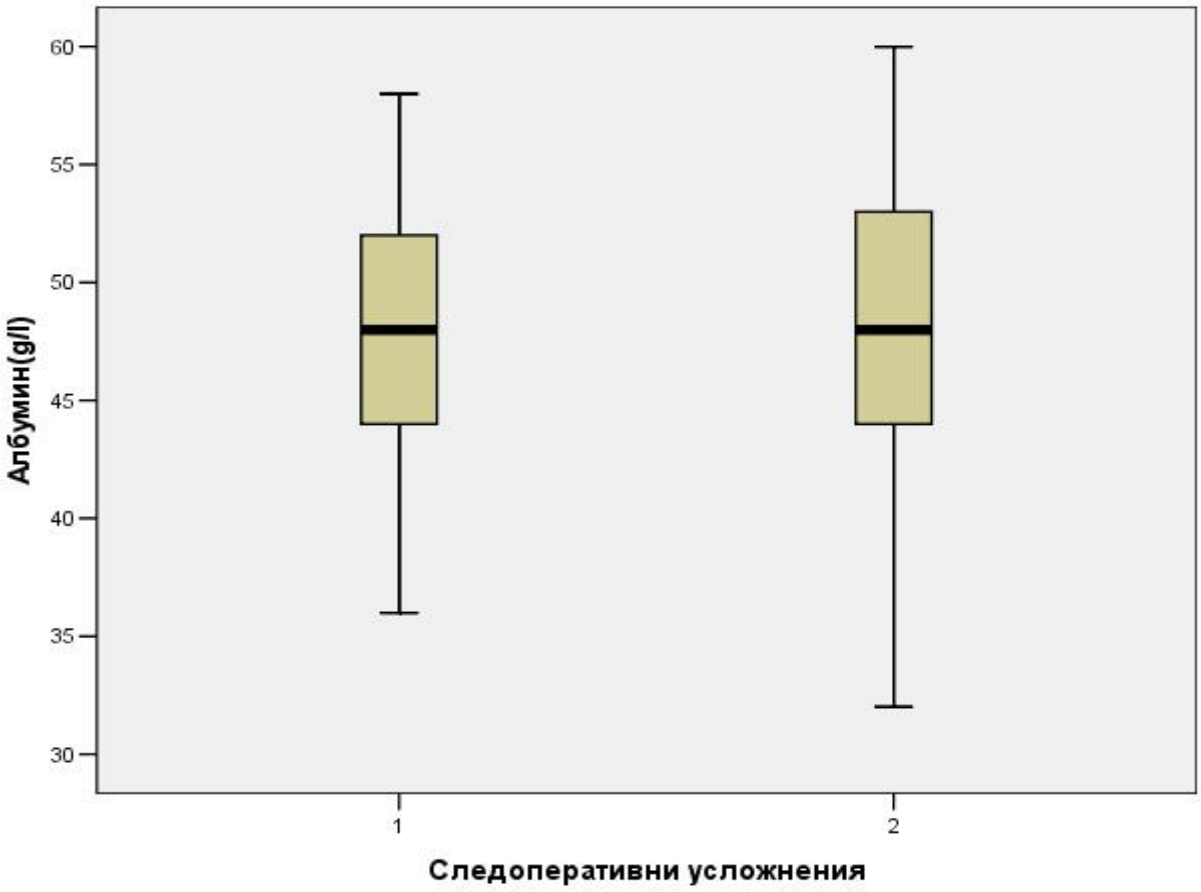
Анализираики резултатите от материала тестът на Крускал-Уолис показва, че е възможно да има статистически значими различия между вида усложнен КРК по класификация и нивата на албумина в серума(P=0.006).



Фиг. 49 *Графично представяне (диаграма бокс-плот) на стойностите на албумина при различните видове усложнения по класификация*

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

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



Фиг. 50 *Графично разпределение на пациентите спрямо нивата на албумина и следоперативните усложнения.*

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

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

като се използва тази точка на деление на две групи:

Means and Medians for Survival Time								
Albumin_gr	Mean(a)				Median			
	Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval		Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound			Lower Bound	Upper Bound
41+	**56,603**	**1,742**	**53,189**	**60,017**	**.**	**.**	**.**	**.**
<41	**30,000**	**5,477**	**19,265**	**40,735**	**,000**	**.**	**.**	**.**
Overall	**53,195**	**1,819**	**49,630**	**56,759**	**.**	**.**	**.**	**.**
a Estimation is limited to the largest survival time if it is censored.								

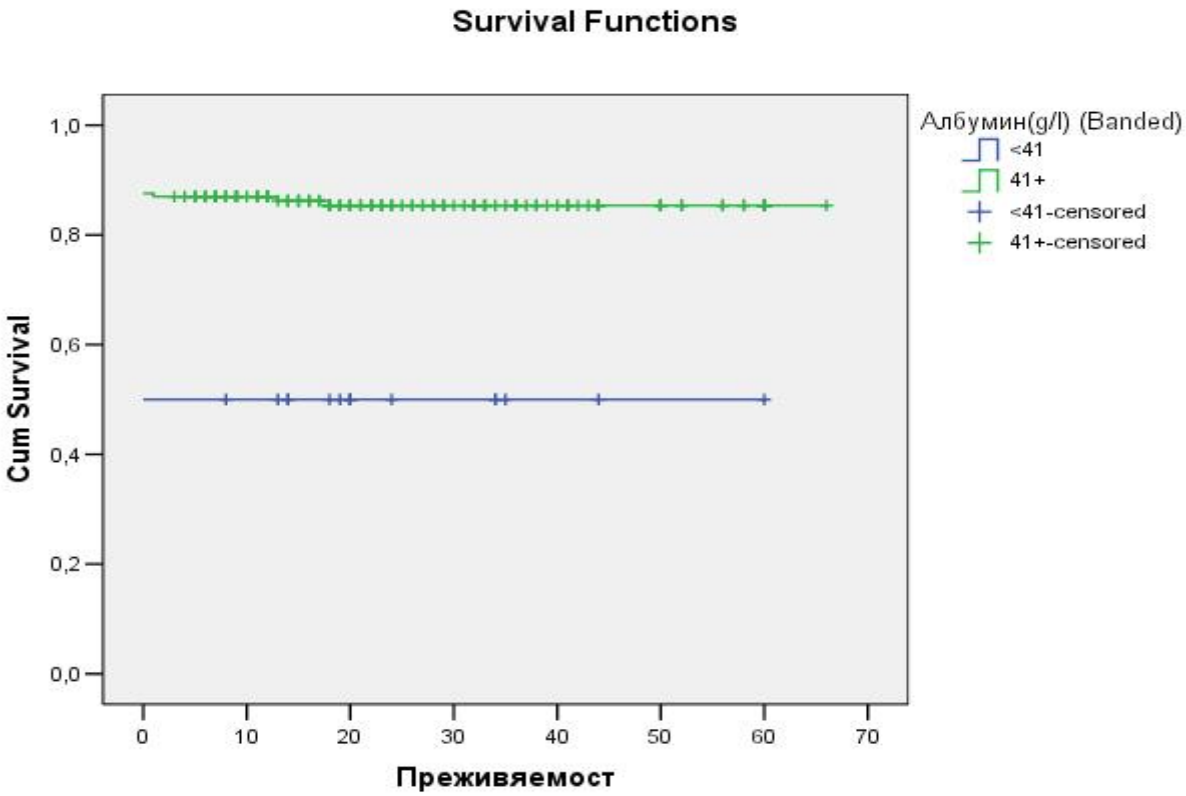
Табл. 33 *Функция на преживяемостта при стойности на албумина под и над 41g/l*

От таблица 33 и 34 се вижда, че в групата с албумин под 41, средната преживяемост 30 месеца е много по-малка от тази в групата със стойности на албумина от 41 и повече 56,6 месеца.

Overall Comparisons			
	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	**21,523**	**1**	**,000**
Test of equality of survival distributions for the different levels of Albumin_gr Албумин(g/l) (Banded).			

Табл. 34 *Функция на преживяемостта и стойностите на албумина*

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



фиг. 51 *Графично разпределение на пациентите на функцията албумина.*

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

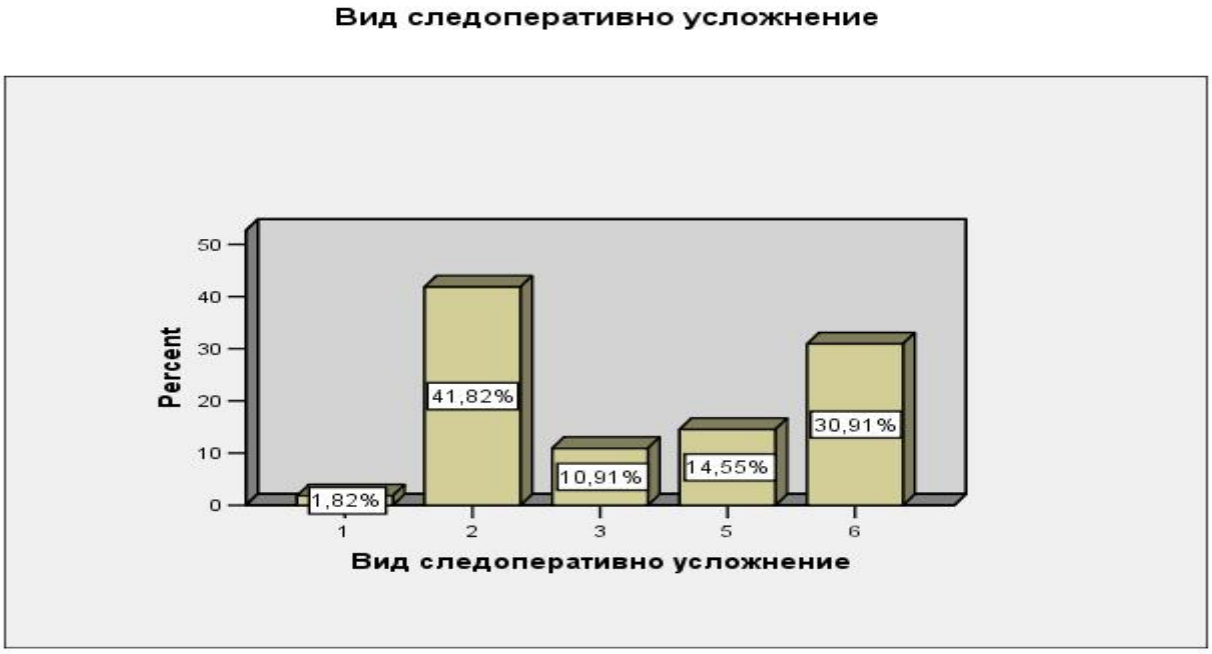
7.10. Сравнителен анализ на болните в зависимост вида оперативно/неоперативно усложнение настъпило при тях

При голяма част от пациентите поради късния етап на заболяването, както и големия процент на пациентите в напреднала и старческа възраст с много придружаващи заболявания, наблюдавахме и голям процент на следоперативни усложнения - 27.3%. При пациенти постъпващи и оперирани по спешност се увеличава риска от възникването на следоперативни усложнения в ранния следоперативен период (57;76;95109). Един от основните рискови фактори за възникване на усложнения в съвременната дебелочревна хирургия е наличието на съпътстващи заболявания, като корелация с възрастта на пациентите с този вид тумор (109). Сред оперираните от нас пациенти едва 43 или 20,4% нямаха съпътстващи заболявания. Най-голям дял сред тях заемат сърдечно-съдовите заболявания - 4,3%, след тях пациентите със захарен диабет - 18,7%, последвани от пациенти с хирургичен ко-морбидитед - 12,4%, като на последно място се нареждат пациентите с обезитас - 13,2% и ХОББ - 3,3%.

Фиг. 52 *Процентно разпределение на пациентите според броя на следоперативните усложнения.*

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

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



Фиг. 53 *Процентно разпределение на пациентите според вида на следоперативните усложнения.*

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

Общият брой на настъпилите ранни постоперативни усложнения е 55, като при част от пациентите се съчетават повече от едно ранно постоперативно усложнение. Това означава, че всъщност броят на усложнените пациенти е по-малък от 55. Супурация на оперативната рана наблюдавахме при 41,8%, кървене при 14,5%, инфекциозни усложнения при 0,27%, постоперативен илеус и др. при 30,9%, дехисценция на оперативната рана при 10.9%, кардио-пулмонални усложнения 1,37% от тях.

Най-честото ранно постоперативно усложнение наблюдавано от нас бе супурацията на оперативната рана. Супурация на оперативната рана е усложнение, свързано най-често с общото състояние и ко-морбидитет на пациента (диабет), както не на последно място и с хирургичната техника и оперативната травма. Значение в тези случаи имат и спешните оперативни интервенции, подходът при възстановяване на предната коремна стена и адекватното дрениране за превенция на постоперативни хематоми и сероми(57;312).

От радикално оперираните по спешност от нас пациенти с усложнен левостранен КРК с наложената първично анастомоза при 12 от тях (16.3%) наблюдавахме инсуфициенция на анастомозата. Инсуфициенцията на анастомозата е едно от най-значимите ранни следоперативни усложнения, водещи до животозастрашаващи състояния, свързани с развитие на сепсис и полиорганна недостатъчност (76;95). Основни причини за инсуфициенция на

анастомозата са напрежение на шевната линия и нарушено кръвоснабдяване на анастомозираните участъци. При инструментални анастомози, като причина се извежда несъответствие между дебелината на чревната стена и височината на прилаганите титаниеви скоби, както и неспазването на технологичните инструкции за ползване на инструмента. От значение е изборът на вида анастомоза, начин на изпълнение, етажност, избор на шевен материал и контаминацията по време на техническото изпълнение. Терапевтичното поведение при болните се определя от степента на инсуфициенция и нерядко включва отклоняване на чревния пасаж чрез извеждането на илеостома. Следоперативното кървене е в резултат на непълна интраоперативна хемостаза, нарушен хемостазиологичен статус и инфекциозни усложнения. Основно значение има интензитета и продължителността на кървене, както и възможността за компенсиране и обемно заместване. Наличието на масивно постоперативно кървене налага оперативна ревизия и извършване на дефинитивна хемостаза.

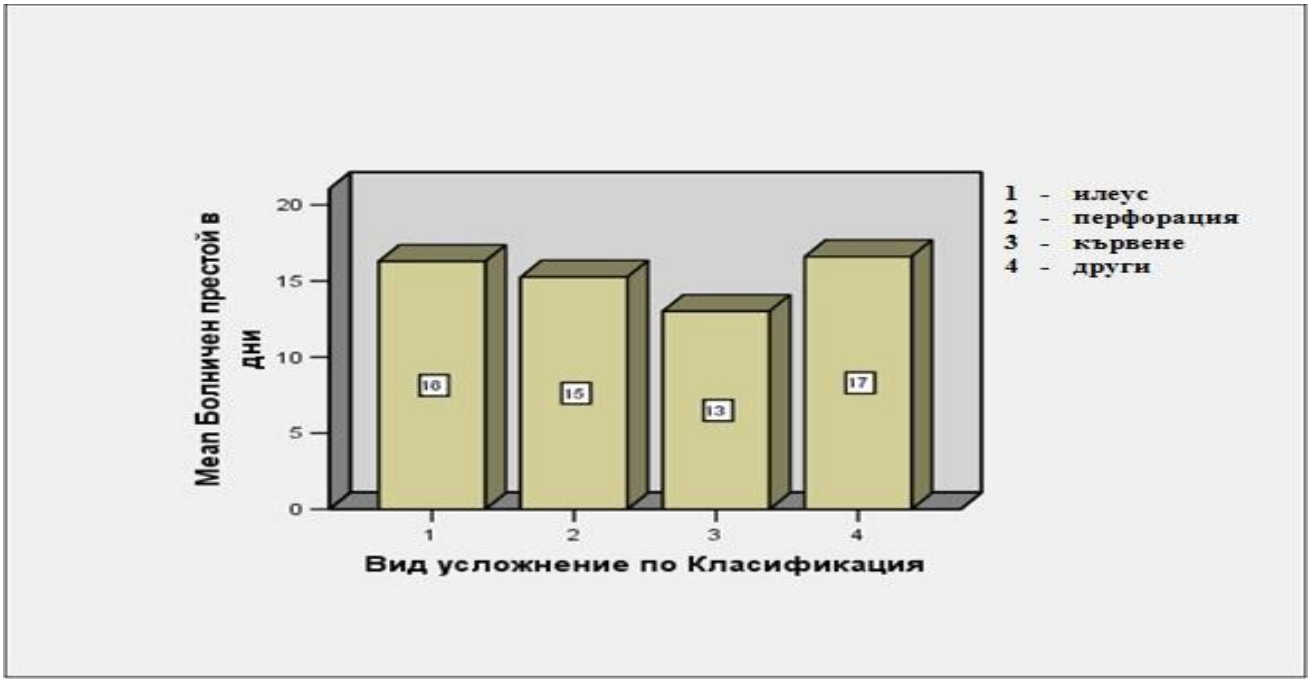
Инфекциозните усложнения (сепсис) най-често са в резултат на оперативни интервенции по спешност, при наличие на усложнен КРК с перфорация и/или развитие на локален или дифузен перитонит, както и при пациенти с диабет, нарушен нутритивен и имунологичен статус. Тези усложнения изискват навременни реанимационни мероприятия и включване на масивна антибиотична терапия.

Постоперативният илеус наблюдаван от нас бе сериозно усложнение вследствие на недобро изпълнение на анастомозата, продължителността на оперативната интервенция, степента на предоперативна чревна обструкция и развитието на инфекциозни усложнения. Като основна причина в ранния постоперативен период за чревна обструкция се явява персистиращия локален или дифузен перитонит, както и развитието на масивни сраствания и хернирания. При данни за механична обструкция пристъпваме към

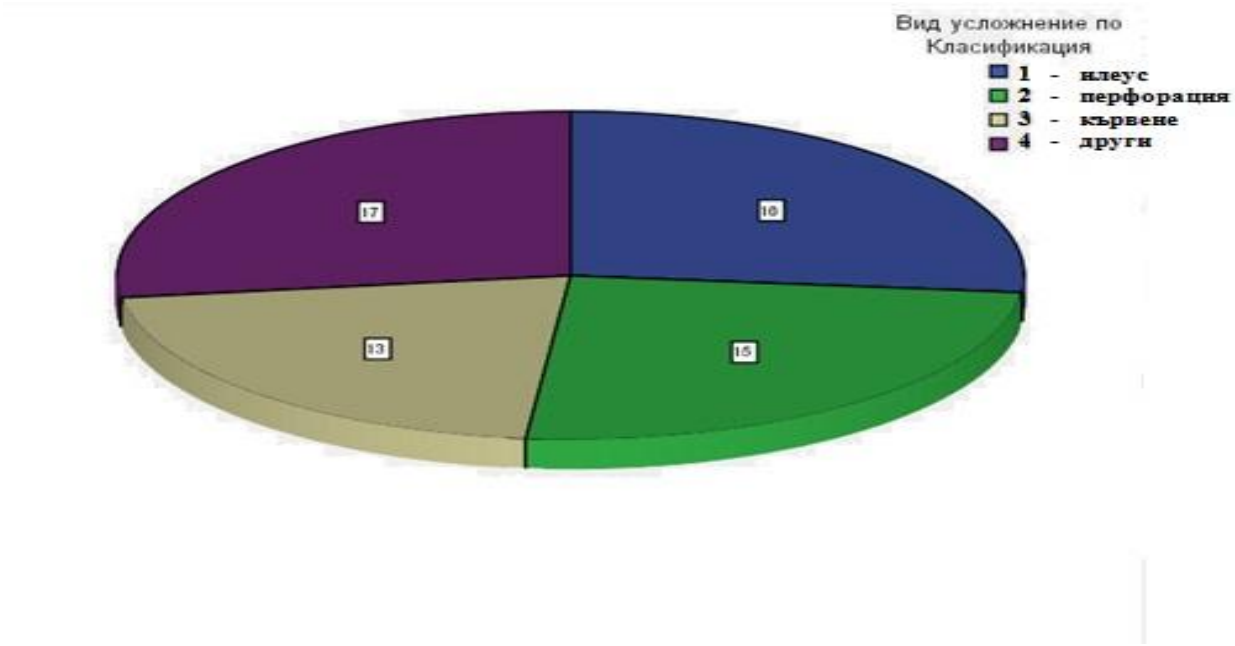
оперативна ревизия още в ранния следоперативен период. При постоперативния паралитичен илеус основното в поведението е провеждане на реанимационни мероприятия в пълен обем и използване на всички възможности за декомпресия на ГИТ. Най-честите кардио-пулмонални усложнения са свързани с развитие на сърдечна недостатъчност, миокарден инфаркт, белодробен тромбоемболизъм и пневмонии. Тези усложнения настъпват на фона на продължителни оперативни интервенции, увредено общо състояние и усложнение на наличните съпътстващи заболявания (212). Рисков фактор за възникване на гореспоменатите усложнения се явява удължеият постоперативен престой, като нашите пациенти най-често са престоявали средно 10 следоперативни дни.

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

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



Фиг. 54 *Процентно разпределение на пациентите според вида усложнение на КРК и средния болничен престой*



Фиг. 55 *Процентно разпределение на пациентите според вида усложнение и средния болничен престой*

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

Report
Болничен престой в дни

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

Табл. 35 *Таблично разпределение на пациентите според средния болничен престой*

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

8. ОБСЪЖДАНЕ НА РЕЗУЛТАТИТЕ

През последните двадесет години въпреки постигнатите сериозни научни и практически постижения в установяването и идентифицирането на интимните механизми на локално развитие и системно разпространение на колоректалния карцином, все още остава открит въпроса с поведението при пациентите с усложнен КРК. Съвременната тенденция за лечението на пациентите с колоректален карцином в някоя от усложнените му форми е твърде разнородна и на този етап все още няма единно становище за хирургичното поведение при тези болни. Несигурността от определянето на единен консенсус и поведение при болните с усложнен колоректален карцином се определя от множеството фактори действащи самостоятелно или в комбинация още при приемането на болните по спешност в хирургичните отделения.

По литературни данни коло-ректалният карцином се нарежда на второ място по честота на разпространение - при мъжете след рака на белия дроб, а при жените - след рака на млечната жлеза. В България честотата на заболяемостта от рак на колона при мъже е 40.4/100 000, а при жените е 32.2/100 000, докато тази за рак на ректума и ануса е, съответно, 30.5/100 000 за мъже и 19.7/100 000 за жени, което ни нарежда в групата на страните с прогресираща тенденция за умерена към висока заболеваемост. Данните за смъртността са при мъже – над 11/100 000 и жени – над 7/100 000, което представлява също тревожна тенденция (20). Най-често засегнатите са на възраст между 50 и 70 години, като нашите резултати посочват пик на заболеваемостта в групата 65 - 75 години. Мъжете боледуват малко по-често от жените, подкрепяно и от данните от нашите изследвания – мъже 58,8% спрямо жени – 40,2%. Възприетото становище и наблюденията върху нашите болни, че общото състояние на по-възрастните пациенти е значително

влошено поради наличния в различна степен ко-морбидитет, както ние така и повечето проучвания доказват, че възрастта е определяща и променя сигнификантно преживяемостта на пациентите с усложнен КРК, особено при напреднало заболяване (системно и локално авансиране). Въпреки значителния напредък на комплексното пред и след оперативно лечение на болните с усложнен КРК, публикуваната в световната литература средна петгодишна преживяемост остава разочароващо ниска - 23% до 48%, а средната продължителност на живота при неосъществено радикално лечение - около 24-30 месеца. След анализа на резултатите от нашите проучвания установихме, че множество фактори играят роля за тази негативна прогноза особено при пациентите с усложнен КРК, но едни от най-важни между тях са напредналия стадий на заболяването при първоначалната диагностика, възрастта на болните с придружаващия ко-морбидитет и не на последно място адекватността на хирургичното лечение. Според нашите данни и проучванията в световен мащаб специфично обусловената петгодишна преживяемост (зависима непосредствено от излекуването или прогресията на колоректалния карцином) след резекционна хирургия при пациенти в I-ви стадий е 90%-95%, при такива във II-ри стадий - 80-90%, при III-ти клиничен стадий е 60-65% и за IV-ти стадии - под 15% . Откривихме и установихме сигнификантни различия в 5-годишната преживяемост в зависимост от радикалността (която е свързана с времето на откриване на първичния тумор) на проведеното хирургично лечение - при R0-резекция (липса на макроскопски и хистологични признаци на остатъчен локален тумор, както и резидуални регионални лимфни метастази) тя е около и над 80%. За разлика от това при R1-резекция (хистопатологично установен резидуален тумор) е само 35% и 0% при R2 (без резекция на тумора или макроскопски данни за резидуален тумор – при циторедуктивна резекция на първична или, най-често, рецидивна формация). Установихме също, че най-честа причина за

нерадикалност на хирургичното лечение и съответно за по-лошата дългосрочна прогноза на заболяването е локално авансиралия с прорастване в околните тъкани и органи (15-20% от всички случаи) или метастатично разпространен (до 30% от всички случаи) колоректален карцином. Неблагоприятното развитие и лошата 5-годишна преживяемост при пациентите оперирани от нас с усложнен колоректален карцином след оперативна интервенция извършена по спешност, в повечето случаи е следствие на неадекватна оценка на туморния статус и прогресията на заболяването преди и по време на самата оперативна интервенция. Тук в съображение влиза и понятието „напреднал колоректален карцином" концентрирал в себе си усилията за определяне на разделителната линия между възможността за радикално и не радикално лечение, в частност – хирургична резекция R0. Съвременните онкологични стандарти определят обуславят няколко фактора, от които зависи радикалноста при дебелочревната резекция - стадий на тумора без инвазия извън анатомичните граници на първичната локализация (от практическа гледна точка много хирурзи изключват от това условие прорастването в субсерозата или периколичната тъкан - Т3); операция извършена в обем R0 - отстраняване на такава част от дебелото или право черво с прилежащата лимфно-мастна и съединителна тъкан (мезоколон, мезоректум), която отговаря на нивото на анатомично обусловената васкуларизация на съответния сегмент (кръвоснабдяващи съдове и съответно дрениращи спесимена лимфни съдове и лимфни възли).

При такава фаза на развитие на онкологичното заболяване са необходими специални познания и опит за прецизно разграничаване на резектабилността и възможно най-точно определяне на прогнозата, както и за адекватно планиране на хирургичните процедури, за оценката на необходимостта и извършването на системна терапия за унищожаване на

раковите клетки из цялото тяло, чрез което да се цели оптимизиране на резултата или модифициране обема на хирургичното лечение. Тук се поставя и въпроса за екзактно провеждания процес на предоперативно стадиране на развилия се патологичен процес. От нашите проучвания и анализи многократно бе подчертано дотук, че предоперативното определяне на болния като такъв с напреднало заболяване и развило се някое от усложненията (илеус, перитонит и др.) често е трудно, но е ключов момент в планувaнето на вида и обема на операцията извършена по спешност. В световен мащаб процеса на диагностика включва и изисква целия ресурс на образни диагностични методи – според възприетите протоколи (guidelines) - ***National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines in oncology: colon cancer National Comprehensive Cancer Network (NCCN); 2012 Nov 26.***

От анализа на нашите данни и публикуваните голям брой проучвания, чиито резултати в значителна степен изясняват вероятността за радикално хирургично лечение, възникването на рецидиви или метастази и прогресиращо протичане на колоректалния карцином, все още няма ясен и точен алгоритъм на поведение при болните с усложнен левостранен КРК. Въпреки, че хирургичното лечение при болните с усложнен КРК остава основен метод на избор, окончателният подход към заболяването се промени драматично в последните 20 години. Хирургичната техника се прецизира и подобрява чрез усъвършенстване и модифициране до достигане на максимална радикалност и агресивност при необходимост. Съвременната мултимодална терапия индивидуализира поведението на хирурга към тези болни, предлагайки най-доброто възможно лечение за всеки отделен пациент с усложнен КРК. Регионалният и системен статус и определят решението за прилагане на адювантна и неоадювантна терапия.

Според нас и нашите данни основният показател за успешна петгодишната преживяемост без признаци на рецидив ("disease free survival"), при болните оперирани по спешност с усложнен КРК е радикалността (R0-резекция), която по време на първоначалната оперативна интервенция в повечето случаи е трудно разграничима и изпълнима. При тези болни оперирани по спешност изборът на тактика за лечебния подход се постулира от диалектичното единство на два основни принципа:

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

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

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

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

- обема на резекция на засегнатото черво;

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

- комбинирана резекция при локално авансиралите усложнени КРК.

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

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

От наблюденията ни установихме, че при пациентите в 2-3 стадии на развите на карцинома оперирани в планов порядък, процента на 5-годишна преживяемост е много по-голям, в сравнение с пациентите подложени на спешна оперативна интервенция в същия стадии на развитие на злокачественото заболяване. Така целите на операцията при пациентите в 3-4

стадий на развитие с обструкция или перфорация от усложнен левостранен КРК са две основни:

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

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

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

Според нашите данни развитието на рецидив или на вторични лезии в черния дроб са най-честите причини за неуспех при тези болни след оперативно или комбинирано лечение на усложнения колоректалния карцином. Основния път за далечно дисеминиране и прогресиране на патологичния процес при тези пациенти е чрез лимфната система. Лимфогенното метастазиране по време на първоначалната диагностика и последващото радикално лечение има определящо значение за прогнозата изобщо, както и за дефиниране на напреднал колоректален карцином, особено при случаите без далечни метастази в черния дроб. Установихме, че коректното определяне на N статуса на пациентите е възможно само при адекватна лимфна резекция и осъществено изследване на минимум поне 12 лимфни възли. Съмнението за коректно стадиране и последваща адекватна

химо/лъчетерапия е съществен проблем, тъй като при до 40% от изследваните резекционни препарати, не е наличен необходимия брой лимфни възли, което може да доведе до подценяване на стадия на развитие на заболяването. Некоректното отчитане на лимфновъзловия статус води до погрешно окончателно стадиране на пациентите и неадекватно решение при разглеждането му от специализирани онкологични комисии по отношение на адювантната му терапия. Няма убедителни факти, които да очертаят причините за регресията или развитие на метастазите и прогностичната им стойност, но данните от нашите изследвания показват, че при 17-18% от пациентите с установени микрометастази и радикална операция в рамките на 2 - 3 години следоперативно се развиват метахронни метастази, 80% от които са локализирани в черния дроб. Това е важен момент при пациентите оперирани по спешност с извършена операция по Хартман и последващо възстановяване на чревния континуитет. Наличието на метастази в черния дроб на 6-9 месец след първоначалната операция, развили се на базата на неоткрити микрометастази при нашите пациенти, предопределиха и невъзможността за извършването на втория рестуитивен етап на оперативната интервенция.

Средният престой на болните наблюдавани от нас в лечебното заведение и оперирани по повод усложнен КРК било то в интензивното отделение или клиниката е бил 16 дни, докато процента на починалите болни в ранния следоперативен период е бил 19.7%. Следоперативният период според нас при болните с извършени оперативни интервенции по спешност с усложнен левостранен колоректален карцином е в зависимост от няколко различни фактори:

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

2. вид и обем на извършената оперативна интервенция;

3. адекватна пери и следоперативна реанимация;

4. техническо изпълнение на оперативната интервенция;

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

6. наличие на интраоперативно и следоперативно усложнение и др.

Въпреки подобрените съвременните хирургични и реаниматологични възможности и прецизираната селекция на пациентите с усложнен левостранен КРК, при едноетапните колоректални резекции следоперативните усложнения, не са сигнификантно повече отколкото при извършваните палиативни оперативни интервенции – 27.3%.

Според анализа на нашите резултати най-чести и най-тежки са интраперитонеалните инфекции поради инсуфициенция на анастомозата (5 – 16.3% от всички едноетапни колоректални резекции) или друга причина за развитието на перитонит – в нашето проучване – 20% от всички значими компликации. Следоперативният леталитет 19.7% наблюдаван при нашите болни е "приемлив" и значимо по-висок, отколкото при оперираните болни с колоректални резекции извършени в планов порядък 5- 10.2% по повод на КРК.

Нашите данни посочват 19.7% обща ранна следоперативна смъртност, което съвпада с публикуваните от други автори данни. Усложненията и леталитетът при блокови резекции за локално напреднал колоректален карцином са по-високи при палиативни операции, отколкото при потенциално куративни резекции. Като се вземе предвид, че половината от усложненията и причините за летален изход са от нехирургични усложнения, вероятно значение за подобрените резултати има съвременната селекция на пациенти. Наличието на разгърнат неопластичен синдром и

множеството придружаващи заболявания, напредналата възраст и някои други фактори свързани с индивидуалността на пациентите, очевидно играят голяма роля за непосредствения изход от оперативното лечение. Изтъква се и значението на опитността на хирурзите за коректна оценка на индивидуалните условия и правилен избор на по-агресивна или по-ограничена хирургична процедура. Разширени операции резекции от обема на т.нар. „екстремна хирургия", се предприемат рядко при напреднал колоректален рак, поради високия постоперативен леталитет, категорично по-високия постоперативен морбидитет, съмнителната дългосрочна прогноза и последвало лошо качество на живот. Въпреки това някои в световната литература автори съобщават за добри ранни резултати (усложнения под 20% и леталитет редуциран до 0%), както и 5 - годишна преживяемост от над 60%. Анализът на усложненията при нашите болни показва интраоперативна смъртност под 1%. Ранната следоперативна смъртност, обусловена от хирургични усложнения е 11.9%.

От решаващо значение при такива обстоятелства, а именно развилите се усложнения са в обсега на възможностите на хирургичния екип и медицинската институция. Допреди 10 - 15 години опитът и качествата на хирурзите се изтъкваха като по- значим фактор за по-добри ранни и късни постоперативни резултати, съвременните проучвания изтъкват ролята на специализацията на институциите (high volume center).

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

- вида на настъпилото усложнение;
- вида на оперативна интервенция извършена при тези болни;

- броя на позитивните лимфни възли и съотношение общ брой/метастаични (метастатичен индекс);
- възрастта и придружаващите заболявания на болните;
- нивото на серумен албумин в периоперативния период, особенно в следоперативния.

9. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение след изчерпателен анализ на нашите данни от това проучване, можем да обобщим, че лечението на усложнения левостранен колоректален карцином е тежка, отговорна и трудоемка задача изискваща от всички хирурзи занимаващи се с тези болни, детайлното познаване на интимните механизми на развитие и разпространение на заболяването, познаване на детайлите на неговите усложнени форми, както и не на последно място опитът им в такива ситуации. Познавайки в детайли клиничното протичане и развитие на усложнените форми на левостраннен КРК, би могло да допринесе за оптималното лечение при тези болни, включващо ранна диагностика, адекватна по обем и вид оперативна интервенция и последваща адювантна лъче и химиотерапия. При повечето пациенти установяването на някое от усложненията от левостранен КРК, изисква спешна оперативна интервенция за елиминирането опасността за живота на болните, свързани с вида компликация, както и отстраняване на първичния патологичен процес. Обемът и видът на оперативно лечение се определят до голяма степен от локализацията на първичния туморен процес, както и от вида развило се усложнение. Голяма част от болните са в напреднала и старческа възраст с множество тежки придружаващи заболявания и решението за вида и метода на оперативна интервенция при тях се определя до голяма степен от напрегнатостта на процеса и соматичния статус на болния. Срокът за извършването на една или друга оперативна интервенция, също зависи от ефективността на предоперативната подготовка, както и от вида усложнение развило се на базата на туморния процес. Агресивността в подхода при тези пациенти с извършването на големи по обем едноетапни оперативни интервенции, нараства последните години. В повечето си проучвания голяма част от авторите занимаващи се с този проблем, застъпват тезата за извършването на едноетапни оперативни интервенции първо с оглед близките

следоперативни резултати в сравнение с многоетапните и второ избягване на всички опасности свързани с втора оперативна интервенция при тези болни.

Въз основна на нашия опит и наблюдение при тези пациенти и съобразно напредналоста на процеса, извършихме един или друг вид оперативна интервенция по спешност:

- Първи стадий - умерено раздут проксимално от обструкцията колон.

оперативна тактика: първична сегментна резекция с анастомоза.

- Втори стадий - силно раздут колон при компетентна илео-цекална клапа, наличие на нетрансмурални диастатични лезии обикновено в проксималната част на колона.

оперативна тактика: първична субтотална колектомия с анастомоза или сегментна резекция с анастомоза и протективна илеостомия.

- Трети стадий - силно раздут колон с инсуфициенция на Баунихиевата клапа и тънкочревен илеус

оперативна тактика: субтотална колектомия с анастомоза или едноствовлов илеален анус в зависимост от тежестта на тънкочревния илеус или операция по Хартман.

- Четвърти стадий - наличие на перфорация на колона (диастатична или некротична) и последващ фекулентен перитонит.

оперативна тактика: най-често изискваше външна деривация на пасажа с или без резекция(съобразно напредналостта на процеса) .

След цялостен анализ на представените резултати от оперативното лечение на болните оперирани от нас и обработените статистически данни създадохме примерен алгоритъм на поведение при пациентите с усложнен левостранен КРК.

Фиг. 56 *Алгоритъм на поведение при усложнения левостранен КРК*

Спазването на алгоритъма на поведение и индивидуализирането на подхода при болните с усложнен левостранен КРК са основните критерии за успех в овладяването на спешното състояние и радикалното лечение на тези болни. Сегментарната резекция с първична анастомоза е метод на избор при пациенти с левостранна малигнена дебелочревна непроходимост, когато процесът е ограничен само в ляво дебело черво. Субтоталната колектомия с наложена първична анастомоза е метод на избор при пациенти с обтурационен дебелочревен илеус и представлява едноетапна процедура която предоставя възможност за премахване на тумора с достатъчна

онкологична радикалност. Редуцира болничния престой и скъсява продължителността на оздравителния процес при пациентите. Далечните резултати след субтотална колектомия са по-добри и се осигурява по-добро качество на живот. Също така субтоталната колектомия трябва да се има предвид при тези пациенти, при които дебелочревната непроходимост е усложнена от перфорация на цекум, синхронни лезии в черния дроб или дебелочревна исхемия. Разнопосочни са мненията в световната литература, като някои експерти смятат, че операцията на Хартман е „излязла от мода" като оперативна интервенция, което би могло да се каже за усложнената дивертикулоза на дебелото черво, но не и за болните оперирани по спешност с усложнен колоректален карцином. Операцията на Hartmann е операция на избор при пациентите с висок пери и следоперативен риск, при които риска от извършването на едноетапна оперативна интервенция е голям, както и при пациентите с перфорация на червото и развил се вече перитонит с ендотоксичен шок. Ендолуменното стентиране се прилага или като палиативна мярка, или като „мост" към хирургична интервенция отложена във времето. Обикновената колостома вече няма друга роля, освен като палиативна мярка при пациенти с авансирал КРК, които не биха преживели друга оперативна интервенция.

Индивидуализирането на подхода към болните с усложнен левостранен КРК е ключът към постигането на максимални резултати и дълготрайна прогноза при тях.

10. ИЗВОДИ

1. Болните с КРК у нас нарастват и неговите усложнени форми остават относително висок процент, което представлява тактическо и техническо предизвикателство за хирурзите, съпроводено от редица ненапълно решени от научна и практическа гледна точка проблеми, налагащо необходимостта от реализация на тези пациенти в специализирани университетски клиники.

2. Екзактната предоперативна диагностика и стадиране на усложнения левостраннен колоректален карцином изискват използване на целия наличен ресурс от параклинични, образни и други изследвания. Важен момент в цялостния подход към тези болни от една страна е индивидуализирането му, а от друга участието на мултидисциплинарен екип в цялостното лечение на болните, с оглед подобряването на близките и далечни резултати.

3. Окончателното решение за вида (потенциално радикална или палиативна операция) и обема на резекция се взема от хирурга интраоперативно чрез преценка на спешното състояние, конкретния туморен статус, ко-морбидитета и техническата възможност на екипа, като основна цел е постигане на максимална R0-резекция.

4. По-голяма част от пациентите са в напреднала и старческа възраст и относително влошен performance-status (множеството придружаващи заболявания) в повечето случи са с противопоказания за извършването на едноетапни големи по обем оперативни интервенции. Метод на избор при тях остават дву/триетапните оперативни интервенции.

5. Съвременните принципи за поведение при болните с усложнен левостранен КРК е извършването на едномоментни радикални оперативни интервенции с налагането на първична анастомоза, но само след строгото прецизиране

на степеннта на развитие на тумора, стадия на заболяването, промените в чревната стена и липсата на перитонит.

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

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

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

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

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

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

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

11. ПРИНОСИ

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

12. ПУБЛИКАЦИИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИЯТА

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

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

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

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

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

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

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

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

Участия в международни научни форуми и конгреси:

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

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

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

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

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

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

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

13. БИБЛИОГРАФИЯ

1. Ванев Ю. Напреднали и усложнени колоректални карциноми. XIII Нац. Конгрес по хир. С межд. участ., 2010 Октомври, София, Докл 481-500 – 417.
2. Белев, Н., Славчев, М., Трифонов, А., Русев, П. Хирургично лечение на колоректалния рак при възрастни. Влияние на възрастта и лапароскопската хирургия върху постоперативните резултати. XIII Национален Конгрес по Хирургия, Доклади, 2010
3. Дамянов Д, Костадинов Е, Кънева Р, Кадийска Т, Танкова Л, Пенчев П, Големанов Б. Наследствен неполипозен рак в българската популация – обобщени характеристики и резултати от лечението. XIII Нац. Конгрес по хир. С межд. участ., 2010 Октомври, София, Докл 424-428 – 414.
4. Иванов К, Нови насоки в диагностиката и лечението на колоректалния карцином – дисертация, Варна 2007.
5. Дамянов Д, Коруков Б, Пенков Н, Парунев М, Желев Г, Кермедчиев М, Костадинов Е. Хирургично лечение на пациенти с дебелочревен карцином в напреднала възраст – резултати. XIII Нац. Конгрес по хир. с межд. участ., 2010 Октомври, София, Докл 446-450 – 416.
6. Дамянов Д**,** Темелков Т Проблеми на колоректалната хирургия в България. „Етикет принт", Варна 2001: 3-10.
7. Тодоров Г, „Хирургични болести" глава лапроскопска хирургия „Арсо",София 2007.
8. Иванов К**,** Колев Н, Игнатов В, Тонев А, Златаров А. Мултимодален подход при IV стадий на колоректален рак – погледа на хирурга. XIII Нац. Конгрес по хир. С межд. участ., 2010 Октомври, София, Докл 438-445 – 415.
9. Маджов Р, П. Арнаудов, И. Плачков, В. Божков, Пл. Чернополски – Авансирал и усложнен колоректален рак при възрастни – XII Национална конференция по колопроктология, 29.IX-01.X.2011, Варна**.**
10. Маджов Р. Хирургично поведение при обструктувен колоректален карцином, МОРЕ 2011, 112-118.
11. Пожарлиев Т, Радионов М, Благов Й, Зия Д, Петров Б, Григоров И и кол. Анализ и съпоставяне на резултатите при хирургичното лечение на КРК преди 30 години и сега. X Нац. Конференция по колопроктология, 2007, Октомври .
12. Яръмов Н. „Усложнен колоректален рак" монография, „Планета",София 2001
13. Владов Н, Василевски И, Такоров И, Арнаудов Ст. Агресивно хирургично поведение при мултимодалното лечение на чернодробните колоректални метастази. В Дамянов Д. (редактор): Сборник научни трудове "Онкологична хирургия – съвременен стандарт", издателство "МЕДАРТ" 2009, стр. 319-322.
14. Vladov N, Vasilevski I, Takorov I, Mutafchiyski V, Sergeev S Current approach in the surgical treatment of colorectal liver metastases Department of hepato-pancreatic surgery and transplantology**,** XII Национална конференция по колопроктология, 29.IX-01.X.2011, Варна.
15. Аноректални и чревни тумори, Диагностика и лечение. Под редакцията на проф. В. Димитров, РИК"Славяни", София 2002.
16. Биостатистика и биоматематика – концепции, методи, приложения. Под редакцията на Г. Ранчов, „Еко Принт", София 2008.
17. Колопроктология. Под редакцията на И. Виячки, Т. Темелков, София 1998.
18. Онкологична хирургия – съвременен стандарт – Рак на млечна жлеза; Рак на стомаха; Рак на колон и ректум. Под редакцията на чл.-кор. Проф. Д. Дамянов, „Медарт" Съюз на учените в България, София 2009.

19. Поведение при колоректален и анален карцином – клинично ръководство, основано на доказателства. Национален експертен борд МОРЕ 2011, под редакцията на Д. Калев, „Танграм медия ООД", Варна 2011.
20. Bulgarian national cancer registry: Cancer incidence in Bulgaria 2009. Editor: Valerianova Z., Dimitrova N., Vukov M. , AVIS-24, Sofia, 2010.
21. Andreoni B, Chiappa A, Bertani E, Bellomi M et al. Surgical outcomes for colon and rectal cancer over a decade: results from a consecutive monocentric experience in 902 unselected patients. Worl J Surg Oncol 2007.
22. Adenis A, Conroy T, Lasser P, et al: Standards, Options and Recommendations: Carcinoma of the colon. *Electronic Journal of Oncology* 2001; 1: 83-89.
23. Adam R, Delvart V, Pascal G, Valeanu A, Castaing D, Azoulay D, et al. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict longterm survival. *Ann Surg* 2004; 240: 644-658.
24. Adam R, Haas RJ, Wicherts D, et al. Concomitant extrahepatic in patients with colorectal liver metastases: when is there a place for surgery? *Ann Surg* 2011.
25. Adam R, Bhangui P, Poston G, Mirza D, Nuzzo G, Barroso E, et al. Is Perioperative Chemotherapy Useful for Solitary, Metachronous. Colorectal Liver Metastases? *Ann Surg* 2010; 252: 774-787.
26. Alvarez JA, Baldonedo RF, Bear IG, Truán N, Pire G, Alvarez P. Presentation, treatment, and multivariate analysis of risk factors for obstructive and perforative colorectal carcinoma. Am J Surg. 2005;190:376-82.
27. Alves A, Panis Y, Mathieu P, et al. Postoperative mortality and morbidity in French patients undergoing colorectal surgery: results of a prospective multicenter study. Arch Surg 2005; 140:278.
28. Alves A, Panis Y, Mantion G, Slim K, Kwiatkowski F, Vicaut E: The AFC score: validation of a 4-item predicting score of postoperative mortality after colorectal resection for cancer or diverticulitis: results of a prospective multicenter study in 1049 patients. *Ann Surg* 2007, 246**:**91-96
29. Arnaud, J-P, Bergamaschi, R (1994) Emergency subtotal/total colectomy with anastomosis for acutely obstructed carcinoma of the left colon. Dis Colon Rectum 37: pp. 685
30. Ansaloni L, Andersson RE, Bazzoli F, Catena F, Cennamo V, Di Saverio S, Fuccio L, Jeekel, Sugarbaker PH, Tuech JJ. Guidelenines in the management of obstructing cancer of the left colon: consensus conference of the world society of emergency surgery (WSES) and peritoneum and surgery (PnS) society. World J Emerg Surg. 2010 Dec 28;5:29.
31. Anthony T, Simmang C, Hyman N, et al: Practice parameters for the surveillance and follow-up of patients with colon and rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 47: 807-817, 2004 Colorectal Cancer Surveillance Guideline *www.jco.org* 8519.
32. Artinyan A, Nunoo-Mensah JW, Balasubramaniam S, Gauderman J, Essani R, Gonzalez-Ruiz C, Kaiser AM, Beart RW Jr: Prolonged postoperative ileus-definition, risk factors, and predictors after surgery. *World J Surg* 2008, 32:1495-1500.
33. Alvarado MD, Jensen EH, Yeatman TJ: The potential role of gene expression in the management of primary and metastatic colorectal cancer. Cancer Control 2006, 13:27-31. 10.
34. Astler VB, Coller FA (1954) The prognostic significance of direct extension of carcinoma of the colon and rectum. Ann Surg 139:846–852.Medline.
35. Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland. Guidelines for the Management of Colorectal Cancer. London: Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland, 2007.
36. Athreya S, Moss J, Urquhart G, Edwards R, Downie A, Poon FW. Colorectal stenting for colonic obstruction: the indications, complications, effectiveness and outcome - 5 year review. Eur J Radiol. 2006;60:91-4.

37. American Cancer Society. Cancer: facts & figures 2011. Atlanta: American Cancer Society; 2011.
38. Au HJ, Mulder KE, Fields AL. Systematic review of management of colorectal cancer in elderly patients. *Clin Colorectal Cancer* 2003; 3: 165-171.
39. Bakx R, Visser O, Josso J et al (2008) Management of recurrent rectal cancer: a population based study in greater Amsterdam. World J Gastroenterol 14;6018-6023.
40. Basdanis G, Papadopoulos VN, Michalopoulos A, Fahantidis E, Apostolidis S, Berovalis P, et al. Colorectal cancer in patients over 70 year of age: determinants of outcome. Tech Coloproctol. 2004;8 Suppl.:S112-5.
41. Baron TH, Kozarek RA. Endoscopic stenting of colonic tumours. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2004;18:209–29.
42. Benoist S, K. Pautrat, E. Mitry, P. Rougier, C. Penna, and B. Nordlinger. Treatment strategy for patients with colorectal cancer and synchronous irresectable liver metastases. *British Journal of Surgery* 2005; 92: 1155-1160.
43. Bellows CF, Webber LS, Albo D, Award S, Berger DH**:** Early predictors of anastomotic leaks after colectomy. *Tech Coloproctol* 2009, 13**:**41-47.
44. Bannura GC, Cumsille MA, Barrera AE, et al. Predictive factors of stenosis after stapled colorectal anastomosis: prospective analysis of 179 consecutive patients. World J Surg 2004; 28:921
45. Bielecki K; Kaminski P; Klukowski M., Large bowel perforation: morbidity and mortality., *TechColoproctol* 2002 Dec;**6**(3):177-82.
46. Biondo S; Jaurrieta E; Marti Rague J., Role of resection and primary anastomosis of the left colon inthepresence of peritonitis., *Br J Surg* 2000 Nov;**87**(11):1580-4.
47. Biondo S, Parés D, Frago R, Martí-Ragué J, Kreisler E, De Oca J, et al. Large bowel obstruction: predictive factors for postoperative mortality. Dis Colon Rectum. 2004;47:1889-97.
48. Biondo, S, Ramos, E, Deiros, M (2000) Prognostic factors for mortality in left colonic peritonitis: a new scoring system. J Am Coll Surg 191: pp. 635-42.
49. Birgisson H, Talback M, Gunnarsson U, Pahlman L, Glimelius B. Improved survival in cancer of the colon and rectum in Sweden. *Eur J Surg Onco* 2005; 31: 845- 53.
50. Bismuth H, Castaing D, Traynor O. Surgery for synchronous hepatic metastases of colorectal cancer. Scand J Gastroenterol Suppl 1998;149:144-149.
51. Bhardwaj, R, Parker, MC (2003) Palliative therapy of colorectal carcinoma: stent or surgery?. Colorectal Dis 5: pp. 518-2
52. Blend M J, Abdel-Nabi H. New methods for the staging of colorectal cancer using noninvasive techniques. Semin Surg Oncol. (1996);12:252–263.
53. Braendengen M, Tveit KM, Berglund Å, et al. A randomized phase III study (LARCS) comparing preoperative radiotherapy alone versus chemoradiotherapy in non-resectable rectal cancer. J Clin Oncol. 2008;26:3687-94.
54. Breitenstein S, Rickenbacher A, Berdajs D, Puhan M, Clavien PA, Demartines N. Systematic evaluation of surgical strategies for acute malignant left-sided colonic obstruction. Br J Surg. 2007;94:1451-60.
55. Breitenstein S, Kraus A, Hahnloser D, Decurtins M, Clavien PA, Demartines N: Emergency left colon resection for acute perforation: primary anastomosis or Hartmann's procedure? A case-matched control study. *World J Surg* 2007, 31**:**2117-2124.
56. Bresalier RS. Early detection of and screening for colorectal neoplasia. Gut Liver. 2009;3:69-80.
57. Blumetti J, Luu M, Sarosi G, Hartless K, McFarlin J, Parker B, Dineen S, Huerta S, Asolati M, Varela E, Anthony T: Surgical site infections after colorectal surgery: do risk factors vary depending on the type of infection considered? *Surgery* 2007, 142**:**704-711

58. Brown SCW, Walsh S, Abraham JS, Sykes PA. Risk factors and operative mortality in surgery for colorectal cancer. Ann R Coll Surg Engl. 1991;73:269-72.
59. Boey J, Cheung H C, Lai C K, Wong J. A prospective evaluation of serum carcinoembryonic antigen (CEA) levels in the management of colorectal carcinoma. World J Surg. 1984;8:279–286. [PubMed].
60. Bokey EL, Chapuis PH, Dent OF, Mander BJ, Bissett I.,Pewland RC. Surgical technique and survival in patients having a curative resection for colon cancer. *Dis Colon Rectum* 2003; 46: 860-6.
61. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND. WHO classification of tumours, vol. 3. IARC WHO Classification of Tumours, No. 3; 2010. Washington.
62. Borowski DW, Kelly SB, Bradburn DM, et al. Impact of surgeon volume and spe-cialization on short-term outcomes in colorectal cancer surgery. *Br J Surg* 2007; 94: 880-889.
63. Boyle KM, Sagar PM, Chalmers AG, Sebag-Montefiore D, Cairns A, Eardley I (2005) Surgery for locally recurrent rectal cancer. Dis Colon Rectum 48:929-937.
64. Burton S, Norman AR, Brown G, et al.: Predictive poor prognostic factors in colonic carcinoma. Surg Oncol 2006;15:71–78.
65. Cancer Research UK. Bowel cancer statistics. 2009. http:// info.cancerresearchuk.org/cancerstats/types/bowel/ index.htm (accessed June 2010).
66. Cady B, Stone MD. The role of surgical resection of liver metastases in colorectal carcinoma. Semin Oncol 1991;18:399-406.
67. Capusotti L, Ferrero A, Vigano L, et al. Major liver resections synchronous with colorectal surgery. Ann Surg Oncol 2007:14:196-202.
68. Carlsson U, Lasson A. Ekelund G. Recurrence rates after curative surgery for rectal carcinoma with special reference to their accuracy. Dis Colon Rectum 1987; 30:431-434.
69. Carraro PG, Segala M, Orlotti C, Tiberio G. Outcome of large-bowel perforation in patients with colorectal cancer. Dis Colon Rectum. 1998 Nov; 41(11):1421-6.
70. Chang GJ, Rodriguez-Bigas MA, Skibber JM, Moyer VA. Lymph node evaluation and survival after curative resection of colon cancer: systematic review. *J Nail Cancer Ins 2007;* 99: 433-4l.
71. Chen HS, Chen S. Total Pelvic Exenteration for Primary Local Advanced Colorectal Cancer World J Surg 2001; 25: 1546-1549.
72. Chen HS, Sheen-Chen SM. Obstruction and perforation in colorectal adenocarcinoma: an analysis of prognosis and current trends. Surgery. 2000;127:370-6.
73. Christopher G Willett, Miguel A Rodriguez-Bigas, David P Ryan: Treatment of locally advanced unresectable or recurrent rectal cancer, © 2012 UpToDate, Inc. [ecapp1005p.utd.com-78.83.108.232-42BE3AC996-14].
74. Chua TC, Saxena A, Schellekens JF, et al. Morbidity and mortality outcomes of cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy at a single tertiary institution: towards a new perspective of this treatment. Ann Surg 2010;251:101-106.
75. Chen HS, Sheen-Chen SM. Obstruction and perforation in colorectal adenocarcinoma: an analysis of prognosis and current trends. Surgery. 2000;127:370-6. 3. Lee YM, Law WL, Chu KW, Poon RT.
76. Chambers WM, Mortensen NJ: Postoperative leakage and abscess formation after colorectal surgery. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004,865-880
77. Compton CC, Fielding LP, Burgard LJ, Conley B at al. Prognostic factors in colorectal cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. Arch Pathol Lab Med 2000;124:979-994.
78. Compton CC, Greene FL: The staging of colorectal cancer: 2004 and beyond. CA Cancer J Clin 54 (6): 295-308, 2004 Nov-Dec.

79. Copeland EM, Miller LD, Jones R, (1968) Prognostic factors in carcinoma of the colon and rectum. Am J Surg 116:875–881.CrossRefMedline.
80. Claudio Coco, Alessandro Verbo, Alberto Manno, Claudio Mattana, Marcello Covino et. al. Impact of Emergency Surgery in the Outcome of Rectal and Left Colon Carcinoma. World J Surg (2005) 29: 1458–1464.
81. Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD, de SE, Pekolj J, Slankamenac K, Bassi C, Graf R, Vonlanthen R, Padbury R, Cameron JL, Makuuchi M: The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience.
82. Costi R, Mazzeo A, di Mauro D, *et al*.: Palliative resection of colorectal cancer: does it prolong survival? *Ann Surg Oncol* 2007, 14**:**2567-2576.
83. Colon cancer - MayoClinic.com, Colon cancer - Comprehensive overview, covers, signs, symptoms and treatment of colon and rectal cancers.
84. Caiazzo P, Di Palma R, Pesce G, Pede A. Obstructing colon cancer—what's the surgical strategy?. Ann Ital Chir. 2004; 75:455-60.
85. Chan K, Dassanayake B, Deen R,et al. Young patients with colorectal cancer have poor survival in the first twenty months after operation and predictable survival in the medium and long-term: analysis of survival and prognostic markers. World J Surg Oncol 2010; 8(82): 20840793
86. Cook AD, R. Single, and L. E. McCahill. Surgical resection of primary tumors in patients who present with stage IV colorectal cancer: an analysis of surveillance, epidemiology, and end results data, 1988 to 2000. Annals of Surgical Oncology 2005; 12: 637-645.
87. Choti MA, Bowman HM, Pitt HA, Sosa JA, Sitzmann JV, Cameron JL, et al. Should hepatic resections be performed at highvolume referral centers? *J Gastrointest Surg* 1998; 2: 11-20.
88. Crucitti F, Sofo L, Doglietto GB, Bellantone R, Ratto C, Bossola M, et al. Prognostic factors in colorectal cancer: current status and new trends. J Surg Oncol. 1991;48 Suppl 2:76-82.
89. Curley SA, Izzo F, Abdalla E, Vauthey JN, Surgical treatment of colorectal cancer metastasis. *Cancer Metastasis Rev* 2004; 23 (1-2): 165-182.
90. Cuffy M, Abir F, Audisio RA, Longo WE. Colorectal cancer presenting as surgical emergencies. Surg Oncol. 2004;13: 149-57.
91. Coleman MP, Quaresma M, Berrino F, et al. Cancer survival in five continents: a worldwide population-based study (CONCORD). *Lancet Oncol* 2008; 9: 730-756.
92. Clark AJ, Stockton D, Elder A, et al. Assessment of outcomes aft er colorectal cancer resection in the elderly as a rationale for screening and early detection. *Br J Surg* 2004; 91: 1345-1351.
93. Chandler PJ, Orkin BA. Rectal carcinoma: operative treatment. In: Beck DE, Wexner SD, editors. *Fundamentals of anorectal surgery. 2nd ed*. London (U.K.): Saunders Co.; 1998. p. 301-367.
94. Choi HK, Law WL, Ho JW. Leakage after resection and intraperitoneal anastomosis for colorectal malignancy: analysis of risk factors. Dis Colon Rectum 2006; 49:1719.
95. Chambers WM, Mortensen NJ. Postoperative leakage and abscess formation after colorectal surgery. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2004; 18:865.
96. Chen, W., Tan, X. P., Ye, J. W., Liu, Q., Zeng, Q., Wang, L., et al. Effect of bowel obstruction on stage IV colorectal cancer. Molecular and Clinical Oncology 2014; 2(2), 308- 312
97. Clinical Outcomes of Surgical Th erapy Study Group. A comparison of laparo-scopically assisted and open colectomy for colon cancer. N Engl J Med 2004; 350: 2050-2059.
98. Corman, ML. Carcinoma of the Rectum. In: Colon and Rectal Surgery 5th edition, Corman, ML (Ed), Lippincott, Williams, and Wilkins, Philadelphia 2005. p. 100.
99. Connolly PT, Teubner A, Lees NP, et al. Outcome of reconstructive surgery for intestinal fistula in the open abdomen. Ann Surg 2008; 247:440.
100. Curley S A, Carlson G W, Shumate C R, et al. Extended resection for locally advanced colorectal carcinoma. Am J Surg. 1992;163:553–559. [PubMed].

101. Dahlberg M, Glimelius B, Graf W, Pahlman L. Preoperative irradiation affects functional results after surgery for rectal cancer: results from a randomized study. Dis Colon Rectum 1998;41:543-549.
102. De Haas-Kock DF, Baeten CG, Jager JJ, et al. Prognostic significance of radial margins of clearance in rectal cancer. Br J Surg 1996;83:781-785.
103. De Santibanes E, Lassalle FB, McCormack L, et al. Simultaneous colorectal and hepatic resections for colorectal cancer: post operative and longterm outcomes. J Am Coll Surg 2002:195:196-202.
104. Derwinger K, Carlsson G, Gustavsson B. Stage migration in colorectal cancer related to improved lymph node assessment. *Bur J Surg Onco* 2007; 33: 849-53.
105. De Salvo GL, Gava C, Pucciarelli S, Lise M. Curative surgery for obstruction from primary left colorectal carcinoma: primary or staged resection? Cochrane Database Syst Rev. 2004:CD002101.
106. Desai DC, Brennan EJ, Reilly JF, Smink RD: The utility of the Hartmann procedure. *Am J Surg* 1998, 175**:**152-154.
107. Dietz, DW, Bailey, HR. Postoperative complications. In: ASCRS Textbook of Colon and Rectal Surgery, Church, JM, Beck, DE, Wolff, BG, Fleshman, JW, Pemberton, JH, (Eds), Springer-Verlag New York, LLC, New York 2006. p.141
108. Di Gregorio C, Benatti P, Losi L, Roncucci L, Rossi G, Ponti G, et al. Incidence and survival of patients with Dukes' A (stages T1 and T2) colorectal carcinoma: a 15 year population-based study. Int J Colorectal Dis. 2005;20:147-54.
109. Dindo D, Demartines N, Clavien PA: Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004, 205-213
110. Dorudi S, Wilson N, Heddle R: Primary restorative colectomy in malignant left-sided large bowel obstruction. Ann R Coll Surg Engl. 1990 November; 72(6): 393–395.
111. Dudley HAF, Radcliffe AG, McGeehan D. Intraoperative irrigation of the colon to permit primary anastomosis. Br J Surg 1980;67:80-81.
112. Eldar S, Kemeny MM, Terz JJ. Extended resections for carcinoma of the colon and rectum. *Surg Gynecol Obstet* 1985; 161: 319-322.
113. Duff SE, Wood C, McCredie V, Levine E, Saunders MP, O'Dwyer ST. Waiting times for treatment of rectal cancer in North West England. J R Soc Med 2004;97: 117-18. [PMC free article] [PubMed].
114. Durdey P, Williams NS, Brown DA. Serum carcinoembryonic antigen and acute phase reactant proteins in the pre-operative detection of fixation of colorectal tumours. Br J Surg 1984;71:81-4.
115. Edler D, Ohrling K, Hallstrom M, Karlberg M, Ragnhammar P. The number of analyzed lymph nodes - a prognostic factor in colorectal cancer. *Acta Onco12007;* 46: 975-8l.
116. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, editors. AJCC cancer staging manual. London: Springer; 2010.
117. Elias D, Liberale G, Vernerey D, Pocard M, Ducreux M, Boige V, et al. Hepatic and extrahepatic colorectalmetastases: when resectable, their localization does not matter, but their total number has a prognostic eff ect. *Ann Surg Oncol* 2005; 12: 900-909
118. Eisenberg SB, Kraybill WG, Lopez MJ. Long-term results of surgical resection of locally advanced colorectal carcinoma. *Surgery* 1990; 108: 779-785; discussion 785-786.
119. Eisenberg SB, Kraybill WG, Lopez MJ: Long-term results of surgical resection of locally advanced colorectal carcinoma.Surgery 1990.
120. Elias D, Goere D, Di Pietrantonio D, et al. Results of systematic second-looc surgery in patients at high risk of developing colorectal peritoneal carcinomatosis. Ann Surg 2008;247:445-450.

121. Elias D, Raynard B, Farkhondeh F, et al. Peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. Gastroenterol Clin Biol 2006;30:1200-1204.
122. Eriksen TF, Lassen CB, Gögenur I. Treatment with corticosteroids and the risk of anastomotic leakage following lower gastrointestinal surgery: a literature survey. Colorectal Dis 2014; 16:O154
123. Fazio VW, Tekkis PP, Remzi F, Lavery IC. Assessment of operative risk in colorectal cancer surgery: the Cleveland Clinic Foundation colorectal cancer model. Dis Colon Rectum 2004; 47:2015
124. Farouk R, Nelson H, Radice E, Mercill S, Gunderson L. Accuracy of computed tomography in determining resectability for locally advanced or recurrent colorectal cancer. Am J Surg. (1998);175:283–287.
125. F. Meyer, F. Marusch and A. Coch, "Emergency Operation in Carcinomas of the Left Colon: Value of Hartmann's Procedure," Technology of Coloproctology, Vol. 8, Supplement 1, 2004, pp. S226-S229. doi:10.1007/s10151-004-0164
126. Finan P, Smith JJ, Morris E, et al. *National Bowel Cancer Audit,* 2009. Leeds: Th e NHS Information Centre, 2009
127. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from:http://globocan.iarc.fr, accessed on 13/12/2013.
128. Ferenschild FT, Vermaas M, Verhoef C, Dwarkasing RS, Eggermont AM, de Wilt JH. Abdominosacral resection for locally advanced and recurrent rectal cancer. Br J Surg. 2009 Nov;96(11):1341-7.
129. Fielding LP, Phillips RK, Fry JS, et al.: Prediction of outcome after curative resection for large bowel cancer. Lancet 1986;2:904–907.
130. Fielding LP, Wells BW. Survival after primary and after staged resection for large bowel obstruction caused by cancer. BrJ7 Surg 1974;61:16-18.
131. Fielding LP, Stewart-Brown S, Blesovsky L. Large-bowel obstruction caused by cancer: a prospective study. BMJ. 1979;2:515-7.
132. Figueredo A, Coombes ME, Mukherjee S. Adjuvant Therapy for completely resected Stage II Colon Cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 3. Art. No.: CD005390. DOI: 10.1002/14651858.CD005390.
133. Filella X, Molina R, Grau JJ, et al.: Prognostic value of CA 19.9 levels in colorectal cancer. Ann Surg 216 (1): 55-9, 1992.
134. Fielding LP, Stewart-Brown S, Blesovsky L: Large bowel obstruction caused by cancer: a prospective study. *BMJ* 1979**:**517-519.
135. Frago, R., Biondo, S., Millan, M. et al, Differences between proximal and distal obstructing colonic cancer after curative surgery. *Colorectal Dis*. 2011;13:e116–e122
136. Fiori E, Lamazza A, De Cesare A, Bononi M, Volpino P, Schillaci A, *et al*.: Palliative management of malignant rectosigmoidal obstruction. Colostomy vs. endoscopic stenting. A randomized prospective trial. *Anticancer Res* 2004, 24**:**265-268.
137. Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg* 1999; 230: 309-138.
138. Fujita S, Yamamoto S, Akasu T, Moriya Y. Lateral pelvic lymph node dissection for advanced lower rectal cancer. Br J Surg 2003;90:1580-1585.
139. Galandiuk S, Wieand HS, Moertel CG, et al. Patterns ofrecurrence after curative resection ofcarcinoma ofthe colon and rectum. Surg. Gynecol Obstet 1992.

140. Garcia-Aguilar J., Cromwell J., Marra C., Suk-Hwan Lee, Madoff R., Rothenberger D. Diseases of the Colon & Rectum Volume 44, Number 12 (2001).
141. Gandrup P, Lund L, Balslev I. Surgical treatment of acute malignant large bowel obstruction. Eur J Surg. 1992;158:427-30.
142. Gallardo-Valverde JM, Calanas-Continente A, Baena-Delgado E, Zurera-Tendero L, Vazquez-Martinez C, Membrives-Obrero A, et al. Obstruction in patients with colorectal cancer increases morbidity and mortality in association with altered nutritional status. Nutr Cancer 2005; 53(2): 169-76
143. George S, Primrose J, Talbot R *et al.* Will Rogers revisited: prospective observational study of survival of 3592 patients with colorectal cancer according to number of nodes examined by pathologists, *Br J Cance* 2006; 95: 841-7.
144. Gorissen KJ, Benning D, Berghmans T, et al. Risk of anastomotic leakage with non-steroidal anti-inflammatory drugs in colorectal surgery. Br J Surg 2012; 99:721
145. Gingras D, Béliveau R. Colorectal cancer prevention through dietary and lifestyle modifications. Cancer Microenviron. 2011;4:133-9.
146. Glass RL, Smith LE, Cochran RC. Subtotal colectomy for obstructing carcinoma of the left colon. Am 7 Surg 1983;145:335-6.
147. Glimelius B, Pahlman L, Cervantes A, et al. Rectal cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21 (Suppl 5): v82-86
148. Glimelius B. Multidisciplinary treatment of patients with rectal cancer: Development during the past decades and plans for the future. Ups J Med Sci. 2012;117:225-36.
149. Goligher JC, Smiddy FG. The treatment of acute obstruction or perforation with carcinoma of the colon and rectum. BrJ Surg 1957;45:270-4.
150. Goyal A; Schein M. Current practices in left-sided colonic emergencies: a survey of US gastro intestinal surgeons., *Dig Surg* 2001;**18**(5):399-402.
151. Govindarajan A, Coburn NG, Kiss A, Rabeneck L, Smith AJ, Law CHL (2006) Population-based assessment of the surgical management of locally advanced colorectal cancer. J Natl Cancer Inst 98:1474–148.
152. Guyatt, C.H., Oxman, A.D., Vist, G.E. et al, GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strenght of recommendations. *Br J Med*. 2008;336:924–926
153. Guenaga KF, Matos D, Castro AA, Atallah AN, Wille-Jorgensen P: Mechanical bowel preparation for elective colorectal surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2005, CD001544
154. Gryfe R, Kim H, Hsieh ET, et al.: Tumor microsatellite instability and clinical outcome in young patients with colorectal cancer. N Engl J Med 342 (2): 69-77, 2000.
155. Gunderson LL, Jessup JM, Sargent DJ, Greene FL, Stewart A: TN categorization for rectal and colon cancers based on national survival outcome data: for AJCC 7th Ed'n Hindgut Taskforce (HTF). J Clin Oncol 26: 2008 (May 20 suppl; abstr 4020).
156. Gunderson LL, Sargent DJ, Tepper JE, et al.(2004) Impact of T and N stage and treatment on survival and relapse in adjuvant rectal cancer: A pooled analysis. J Clin Oncol 22:1785–1796.
157. In Kyu Lee, Na Young Sung, Yoon Suk Lee, Sang Chul Lee,Won Kyung Kang The survival rate and prognostic factors in 26 perforated colorectal cancer patients. International Journal of Colorectal Disease May 2007, Volume 22, Issue 5, pp 467-473.
158. Dalal KM, Gollub MJ, Miner TJ, Wong WD, Gerdes H, Schattner MA, Jaques DP, Temple LK. Management of patients with malignant bowel obstruction and stage IV colorectal cancer. J Palliat Med. 2011 Jul;14(7):822-8. Epub 2011 May.
159. D. Williams,1 R. Law,2 and A. M. Pullyblank. Colorectal Stenting in Malignant Large Bowel Obstruction: The Learning Curve. International Journal of Surgical Oncology.vol 2011 (2011), Article ID 917848, 4 pages doi:10.1155/2011/917848.

160. De Salvo GL, Gava C, Lise M, Pucciarelli S: Curative surgery for obstruction from primary left colorectal carcinoma: Primary or staged resection? *Cochrane Database Syst Rev* 2004**:**CD002101.
161. Doat S1, Thiébaut A2, Samson S3, Ricordeau P3, Guillemot D4, Mitry E5.:Elderly patients with colorectal cancer: treatment modalities and survival in France. National data from the ThInDiT cohort study: *Eur J Cancer. 2014 May.*
162. International Agency for research on cancer: GLOBOCAN 2012 data. [Accessed 2012 Nov 16]. Available from: http://www-dep.iarc.fr.
163. Farncombe, M "Management of bleeding in a patient with colorectal cancer: a case study" Support Care Cancer 1993 1: 159-160
164. Haq Al, Schneeweiss J, Kalsi V, Arya M. The Dukes staging system: a cornerstone in the clinical management of colorectal cancer. Lancet Oncol 2009.
165. Han-Shiang Chen,Shyr-Ming Sheen-Chen: Obstruction and perforation in colorectal adenocarcinoma: An analysis of prognosis and current trends:Surgery: Volume 127, Issue 4, Pages 370–376
166. Hamilton SR, Aaltonen LA: Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2000.
167. Hamilton W, Sharp D. Diagnosis of colorectal cancer in primary care: the evidence base for guidelines.Fam Pract. 2004;21:99–106.
168. Harris GJC, Senagore AJ, Lavery IC, Fazio VW: The management of neoplastic colorectal obstruction with colonic endoluminal stenting devices. *Am J Surg* 2001**:**499-506.
169. Heriot AG, Tekkis PP, Smith JJ, Cohen CR, Montgomery A, Audisio RA, Thompson MR, Stamatakis JD: Prediction of postoperative mortality in elderly patients with colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2006**:**816-824.
170. Hennekinne-Mucci S, Tuech JJ, Brehant O, Lermite E, Bergamaschi R, Pessaux P, *et al*.:Emergency subtotal/total colectomy in the management of obstructed left colon carcinoma**.** *Int J Colorectal Dis* 2006**:**538-541.
171. Hüser N, Michalski CW, Erkan M, et al. Systematic review and meta-analysis of the role of defunctioning stoma in low rectal cancer surgery. Ann Surg 2008; 248:52.
172. Hohenberger W, Reingruber B, Merkel S: Surgery for colon cancer. Scandinavian Journal of Surgery 2003 92: 45–52
173. Hohenberger W, Weber K, Matzel K, Papadopoulos T, Merkel S. Standardized surgery for colonic cancer: complete mesocolic excision and central ligation -technical notes and outcome. *Colorectal Dis* 2009; 11: 354-64.
174. Holzer B; Schiessel R., Single and multiple interventions in ileus of the large intestine due to carcioma., *Chirurg* 2001 Aug;**72**(8):905-9.
175. Hartley MN, Sagar PM: The surgeon's 'gut feeling' as a predictor of post-operative outcome. *Ann R Coll Surg Engl* 1994, **76:**277-278.
176. Hughes E,A.Guthnerson. Subtotal colectomy for obstructing carcinoma of the upper left colon. *Dis.Col.&Rect.*,1965,**8**,411-412.
177. Hsu TC: Comparison of one-stage resection and anastomosis of acute complete obstruction of left and right colon. *Am J Surg* 2005**:**384-387
178. Huang TJ, Wang JY, Lee LW, Chen FM, Chuan CH, Chan HM, Hou MF, Huang CJ, Huang YS, Hsieh JS. Emergency one-stage surgery for obstructing left-sided colorectal carcinomas. Kaohsiung J Med Sci. 2002;18:323-8.
179. Hyman N, Manchester TL, Osler T, et al. Anastomotic leaks after intestinal anastomosis: it's later than you think. Ann Surg 2007; 245:254

180. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin*. 2006; 56: 106 - 130 Colorectal Cancer Collaborative Group. Surgery for colorectal cancer in elderly patients: a systematic review. *Lancet* 2000; 356: 968 -974.

181. Irvin TT, Greaney MG. The treatment of colonic cancer presenting with intestinal obstruction. *Br_J Surg 1977;64:741-4.*

182. Iversen LH:Aspects of survival from colorectal cancer in Denmark: *Dan Med J. 2012 Apr; 59(4):B4428.*

183. Ito H, Chandrakanth A, Gonen M, et al. Effect of postoperative morbidity on long-term survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer. Ann Surg 2008

184. Jacquet P, Elias D, Sugarbaker PH. [Tumor implantation in cicatrization sites following surgery for digestive cancers]. J Chir (Paris) 1996.

185. Jestin P, Pahlman L, Glimelius B, Gunnarsson U. Cancer staging and survival in colon cancer is dependent on the quality of the pathologists' specimen examination. *Bur J Cance* 2005; 41: 2071-8

186. Jessup JM, Gunderson LL, Greene FL, et al.(2002) in AJCC Cancer Staging Manual, Colon and rectum, eds Greene FL, Page AL, Fleming ID, et al. (Springer, New York, NY),

187. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin. 2011;61:69-90.

188. Jullumstrø E, Wibe A, Lydersen S, Edna TH. Colon cancer incidence, presentation, treatment and outcomes over 25 years. Colorectal Dis 2010

189. Frago R, Biondo S, Millan M, Kreisler E, Golda T, Fraccalvieri D, Miguel B, Jaurrieta E . Differences between proximal and distal obstructing colonic cancer after curative surgery. Colorectal Dis 2011 Jun; 13(6):e116-22.

190. Kam MH, Tang CL, Chan E, Lim JF, Eu KW**:** Systematic review of intraoperative colonic irrigation vs. manual decompression in obstructed left-sided colorectal emergencies. ***I****nt J Colorectal Dis* 2009**:**1031-103.

191. Kesisoglou I1, Pliakos I, Sapalidis K, Deligiannidis N, Papavramidis S. :Emergency treatment of complicated colorectal cancer in the elderly. Should the surgical procedure be influenced by the factor 'age'?: Eur J Cancer Care (Engl). 2010 Nov;19(6):820-6**.**

192. Kelly, S, Nugent, K "Formalin Instillation for Control of Rectal Haemorrhage in Advanced Pelvic Malignancy" Dis Colon Rectum 2002; 45: 121-122.

193. Kingham TP, Pachter HL. Colonic anastomotic leak: risk factors, diagnosis, and treatment. J Am Coll Surg 2009; 208:269.

194. Konishi T, Watanabe T, Kishimoto J, Nagawa H. Risk factors for anastomotic leakage after surgery for colorectal cancer: results of prospective surveillance. J Am Coll Surg 2006; 202:439.

195. Kleespies, A., Fuessl, K.E., Seeliger, H. et al, Determinants of morbidity and survival after elective non-curative resection of stage IV colon and rectal cancer. *Int J Colorectal Dis*. 2009;24:1097–1109

196. Klatt GR, Martin WH, Gillespie JT. Subtotal colectomy with primary anastomosis without diversion in the treatment of obstructing carcinoma of the left colon. Am J Surg 1981;141:577-88

197. Konyalian VR, Rosing DK, Haukoos JS, *et al*.: The role of primary tumour resection in patients with stage IV colorectal cancer. *Colorectal Dis* 2007**:**430-437

198. Kozol RA, Hyman N, Strong S, Whelan RL, Cha C, Longo WE: Minimizing risk in colon and rectal surgery. *Am J Surg* 2007, 194**:**576-587

199. Kemal I Deen, MD, Rob ert D Madoff., Surgical Management of Left Colon Obstruction: The University of Minnesota Expe rience, *Jou nal of the American Col lege of Surgeons*,December 1998, Volume 187 Number 6.

200. Klabunde CN, Lanier D, Nadel MR, McLeod C, Yuan G, Vernon SW. Colorectal cancer screening by primary care physicians: recommendations and practices, 2006-2007. Am J Prev Med. 2009;37:8-16.
201. Kingsley C Ekwueme, Malcolm A West, Paul S Rooney. Emergency first presentation of colorectal cancer following air travel: a case series J R Soc Med Sh Rep May 2011 2:36; doi:10.1258/shorts.2011.011002.
202. Koruth NM, Krukowski ZH, Youngson GG et al. Intra-operative colonic irrigation in the management of large bowel emergencies. Br J Surg 1985;72:708-1
203. Ko WF, Helzlsouer KJ, Comstock GW. Serum albumin, bilirubin, and uric acid and the anatomic site-specific incidence of colon cancer. J Natl Cancer Inst 1994.
204. Kim J, Mittal R, Konyalian V, King J, Stamos MJ, Kumar RR: Outcome analysis of patients undergoing colorectal resection for emergent and elective indications**.** *Am Surg* 2007**:**991-993.
205. Khan S, Pawlak SE, Eggenberger JC, Lee CS, Szilagy EJ, Margolin DA. Acute colonic perforation associated with colorectal cancer. Am Surg. 2001 Mar; 67(3):261-4.
206. Kruschewski M, Runkel N, Buhr HJ. Radical resection in obstructing colorectal carcinomas. Int J Colorectal Dis. 1998; 13:247-50.
207. Kukreja *SS,* Esteban-Agusti E, Velasco JM, Hieken TJ. Increased lymph node evaluation with colorectal cancer resection: does it improve detection of stage III disease? *Arch Sur* 2009; 144: 612
208. Kronborg O: *Int J Colorectal Dis* 1995 Acute obstruction from tumour in the left colon without spread. A randomised trial of emergency colostomy versus resection.**:**1-5.
209. Kube R, Granowski D, Stübs P, Mroczkowski P, Ptok H, Schmidt U, Gastinger I, Lippert H : Surgical practices for malignant left colonic obstruction in Germany. Euro J Surg Oncol Vol 36 Iss1(2010):65-71
210. Landmann R, Weiser, M (2005) Surgical Management of Locally Advanced and Locally Recurrent Colon Cancer. Clin Colon Rectal Surg. 2005 August; 18(3): 182–189
211. Liver metsurvey. International registry of liver metastases of colorectal cancer. [2010 Mar]. Available from: http://www.livermetsurvey.org.
212. Law W, Choi H, Lee Y, et al. The impact of postoperative complications on long-term outcomes following curative resection for colorectal cancer. Ann Surg Oncol 2007;
213. Lipska MA, Bissett IP, Parry BR, Merrie AE. Anastomotic leakage after lower gastrointestinal anastomosis: men are at a higher risk. ANZ J Surg 2006; 76:579.
214. Lim JF, Tang CL, Seow-Choen F, Heah SM: Prospective, randomized trial comparing intraoperative colonic irrigation with manual decompression only for obstructed left-sided colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2005, 48**:**205-209
215. Le Voyer T, Sigurdson E, Hanlon A et al. Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analysed: a secondary survey of intergroup trial INT- 0089. Journal of Clinical Oncology 2003;21:2912-2919 – 35-351.
216. Lee YM; Law WL., Emergency surgery for obstructing colorectal cancers: a comparison between right-sided and left-sided lesions., *J Am Coll Surg* 2001 Jun;192:719-25.
217. Lopez-Kostner F, Hool GR, Lavery IC. Management and causes of acute large-bowel obstruction. Surg Clin North Am. 1997;77:1265-90.
218. Le Voyer T, Sigurdson E, Hanlon A et al. Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analysed: a secondary survey of intergroup trial INT- 0089. Journal of Clinical Oncology 2003;21:2912-2919
219. Longo WE, Virgo KS, Johnson FE, Oprian CA, Vernava AM, Wade TP, Phelan MA, Henderson WG, Daley J, Khuri SF: Risk factors for morbidity and mortality after colectomy for colon cancer. *Dis Colon Rectum* 2000 **:**83-91

220. Luca Ansaloni , Roland E Anderssonet al Guidelines in the management of obstructing cancer of the left colon: consensus conference of the world society of emergency surgery (WSES) and peritoneum and surgery (PnS) society . World Journal of Emergency Surgery 2010, 5:29.
221. Madoff R. Extended resections for advanced rectal cancer Br J Surg(2006) 93:1311–1312
222. Martin R, Paty P, Fong Y, et al. Simultaneous liver and colorectal resections are safe for synchronous colorectal liver metastases. J Am Coll Surg 2003;197:233-242
223. Maurer CA. Colon cancer: resection standards. Tech Coloproctol 2004; 8(Suppl 1):s29-32
224. McGillicuddy EA, Schuster KM, Davis KA, Longo WE: Factors predicting morbidity and mortality in emergency colorectal procedures in elderly patients. *Arch Surg* 2009,**:**1157-1162.
225. Maggiori L, Elias D: Curative treatment of colorectal peritoneal carcinomatosis: Current status and future trends. Euro J Surg Oncol Vol 36 Iss7(2010):599-60
226. McArdle CS, McKee RF, Findlay IG, Wotherspoon H, Hole DJ. Improvement insurvival following surgery for colorectal cancer. British Journal of Surgery 2005;92(8):1008-13
227. Matthiessen P, Hallböök O, Rutegård J, et al. Defunctioning stoma reduces symptomatic anastomotic leakage after low anterior resection of the rectum for cancer: a randomized multicenter trial. Ann Surg 2007; 246:207.
228. Mirnezami A, Mirnezami R, Chandrakumaran K, et al. Increased local recurrence and reduced survival from colorectal cancer following anastomotic leak: systematic review and meta-analysis. Ann Surg 2011; 253:890
229. Mäkelä JT, Kiviniemi H, Laitinen S. Risk factors for anastomotic leakage after left-sided colorectal resection with rectal anastomosis. Dis Colon Rectum 2003; 46:653.
230. Macdonald S, Macleod U, Mitchell E, et al. Factors influencing patient and primary care delay in the diagnosis of cancer: a database of existing research and its implications for future practice. Final report to Department of Health. Glasgow: University of Glasgow; 2004.
231. Mascitelli E1, Vene ML, Tauro A, Sigismondi G, Picardi N.: Complicated colon cancer: the experience at an Operative Surgery Unit: Ann Ital Chir. 2003 May-Jun;74(3):327-31.
232. Masaichi Ogawa, Michiaki Watanabe, Ken Eto, Takahiro Omachi, Makoto Kosuge et al. Clinicopathological features of perforated colorectal cancer. Anticancer Research (2009) Volume: 29, Issue: 5, Pages: 1681-1684.
233. Markogiannakis H, Messaris E, Dardamanis D, Pararas N, Tzertzemelis D, Giannopoulos P, et al. Acute mechanical bowel obstruction: clinical presentation, etiology, management and outcome. World Journal of Gastroenterology 2007; 13(3): 432
234. Min Sang Kim, Seung Woo Lim, Sung Jin Park, Geumhee Gwak,et al. Survival Rate and Prognostic Factors in Perforated Colorectal CancerPatients: A Case-Control Study. J Korean Soc Coloproctol: Vol. 26, No. 1, 69-75, 2010.
235. Minsky BD, Guillem JG. Multidisciplinary management of resectable rectal cancer: new developments and controversies. *Oncology* (Williston Park) 2008; 22: 1430-1437.
236. Meyer F, Grundmann RT. Hartmann's procedure for perforated diverticulitis and malignant left-sided colorectal obstruction and perforation. Zentralbl Chir. 2011 Feb; 136(1):25-33. Epub 2011 Feb 18.
237. Mentha G, Majno P, Terraz S, et al. Treatment strategies for the management of advanced colorectal liver metastases detected synchronously with the primary tumour. Eur J Surg Oncol 2007;33:576-583
238. Mirnezami A., Sagar P., Surgery for recurrent rectal cancer: technical notes and management of complications, Tech Coloproctol, Vol. 14, Number , 09.2010, 209-216
239. Meyer F, Marusch F, Coch A, Meyer L, Fuhrer S, Köckerling F, Lippert H, Gastinger I, the German Study Group 'Colorectal Carcinoma (Primary Tumor)': Emergency operation in carcinomas of the left colon: value of Hartmann's procedure. *Tech Coloproctol* 2004, **8**(Suppl 1)**:**S226-S229.

240. Mella J, Biffin A, Radcliffe AG, Stamatakis JD, Steele RJC: Population-based audit of colorectal cancer management in two UK health regions. *Br J Surg* 1997, 84:1731-1736.
241. Mulcahy HE, O'Donoghue DP. Duration of colorectal cancer symptoms and survival: the effect of confounding clinical and pathological variables. Eur J Cancer. 1997;33(9):1461–1467.
242. Morris EJ, Jordan C, Th omas JD, et al. Comparison of treatment and outcome information between a clinical trial and the National Cancer Data Repository. *Br J Surg* 2011; 98: 299-307.
243. Minagawa M, Maltuuchi M, Torzilli G, Takayama T, Kawasaki S, Kosuge T, et al. Extension of the frontiers metastases from colorectal cancer: Long-term results. *Ann Surg* 2000; 231: 487-499.
244. Mohd azri mohd suan Intestinal Obstruction: Predictor of Poor Prognosis in Colorectal Carcinoma?
245. Morgan WP, Jenkins N, Lewis P, Aubrey DA. Management of obstructing carcinoma of the left colon by extended right hemicolectomy. Am j Surg 1985;149:327-9
246. Medina-Franco H, García-Alvarez MN, Ortiz-López LJ, Cuairán JZ. Predictors of adverse surgical outcome in the management of malignant bowel obstruction. Rev Invest Clin. 2008 May-Jun;60(3):212-6.
247. Mentha G, Majno P, Terraz S, Rubbia-Brandt L, Gervaz P, Andres A, et al. Treatment strategies for the management of advanced colorectal liver metastases detected synchronously with the primary tumour. *EJSO* 2007; 33: 76-83.
248. Mulcahy HE, Skelly MM, Husain A, O'Donoghue DP. Long-term outcome following curative surgery for malignant large bowel obstruction. Br J Surg. 1996;83:46-50.
249. National Statistics. Cancer registration statistics, England 2002 — first release.
250. National Institute for Health and Clinical Excellence. Referral guidelines for suspected cancer. London: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2005.
251. Namm J, Ng M, Roy-Chowdhury S, Morgan JW, Lum SS, Wong JH. Quantitating the impact of stage migration on staging accuracy in colorectal cancer. *J Am Coli Sur 2008;* 207: 882-7.
252. Nelson H, Petrelli N, Carlin A, et al. Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 583-596.
253. Nunoo-Mensah JW, Kaiser AM, Wasserberg N, et al. Management of acquired rectourinary fistulas: how often and when is permanent fecal or urinary diversion necessary? Dis Colon Rectum 2008; 51:1049.
254. Neil Mandava, Surya Kumar, Walter F. Pizzi, I. Jospeh Aprile:Perforated colorectal carcinomas:American journal of surgery Volume 172, Issue 3, Pages 236–238
255. Nemes R, Vasile I, Curca T, Paraliov T, Pasalega M, Mesina C, Dinca N, Valcea D. Acute bowel obstruction - the main complication of colorectal cancer. Therapeutical options. Rom J Gastroenterol. 2004;13:109-12.
256. Nyam DC, Leong AF, Ho YH, Seow-Choen F.: Comparison between segmental left and extended right colectomies for obstructing left-sided colonic carcinomas. Dis Colon Rectum. 1996 Sep;39(9):1000-3
257. NHS Connecting for Health. OPCS Classifi cation of Interventions and Procedures Version 4.5. Volume I - Tabular index. London: Th e Stationery Offi ce, 2009.
258. NHS Connecting for Health. *OPCS Classifi cation of Interventions and Procedures Version 4.5. Volume II* - Alphabetical index. London:Th e Stationery Offi ce, 2009.
259. O'Connor B, Creedon B. Pharmacological treatment of bowel obstruction in cancer patients. Expert Opin Pharmacother. 2011 Oct;12(14):2205-14. Epub 2011 Jun 30.
260. O`Connell JB, Maggard AM, Ko CY. Colon cancer survival rates with the new American Joint Committee on Cancer Sixth Edition Staging. JNCI. J Nati Cancer Inst 2004;96:1420-1425
261. Otchy D, Hyman NH, Simmang C *et al.* Practice parameters for colon cancer. *Dis Colon Recta* 2004; 47: 1269-84

262. P. P. Tekkis, J. D. Poloniecki, M. R. Thompson, J. D. Stamatakis. Operative mortality in colorectal cancer: prospective national study. British Medical Journal, vol. 327, no. 7425, pp. 1196–1199, 2003.
263. Paun BC, Cassie S, MacLean AR, et al. Postoperative complications following surgery for rectal cancer. Ann Surg 2010; 251:807.
264. Park YJ, Park KJ, Park J-G, Lee KU, Choe KJ, Kim J-P. Prognostic factors in 2230 Korean colorectal cancer patients: analysis of consecutively operated cases. World J Surg 1999; 23(7): 721-6
265. Palmer G, Martling A, Cederrnark B, Holm T. Preoperative tumour staging with multidisciplinary team assessment improves me outcome in locally advanced primary rectal cancer. *Colorectal Dis* 2011; 13: 1361-9
266. Pearce N, Scott S, Karran S: Timing and method of reversal of Hartmann's procedure. British Journal of Surgery August 1992,Vol 79, Iss 8, pp 839–841
267. Patriti A, Contine A, Carbone E, Gulla N, Donini A: One-stage resection without colonic lavage in emergency surgery of the left colon. *Colorectal Dis* 2005, 332-338
268. Prystowsky JB, Bordage G, Feinglass JM. Patient outcomes for segmental colon resection according to surgeon's training, certification, and experience. Surgery 2002; 132:663.
269. Peeters KC, Marijnen CA, Nagtegaal ID, et al. Dutch Colorectal Cancer Group. The TME trial after a median follow-up of 6 years increased local control but no survival benefit in irradiated patients with resectable rectal carcinoma. Ann Surg 2007;246:693-701
270. Periera J, Mancini I, Bruera E. The management of bleeding in patients with advanced cancer. In: Portenoy RK, Bruera E eds. Topics in Palliative Care, Volume 4. New York: Oxford University Press, 2000: 163-183.
271. Periera J, Phan T. Management of bleeding in patients with advanced cancer. Oncologist 2004 9;561-570.
272. Pettersson D et al. (2008) The Stockholm III trial – a randomised multicentre trial of different regimens of radiotherapy in rectal cancer: an interim analysis [abstract]. *Colorectal Dis* 10
273. Petersen VC, Baxter KJ, Love SB, Shepherd NA. Identification of objective pathological prognostic determinants and models of prognosis in Dukes' B colon cancer. Gut.2002
274. Peregudov SI, Sinenchenko GI, Kurygin AA, Pirogov AV. Experience in surgery of diastatic ruptures of the colon. Vestn Khir Im I I Grek. 2008; 167(3):49-53.
275. Platell C, Barwood N, Dorfmann G, Makin G. The incidence of anastomotic leaks in patients undergoing colorectal surgery. Colorectal Dis 2007; 9:71
276. Pisanu A; Piu S; Altana ML., One-stage treatment of obstructing colorectal cancer., *Chir Ital* 2002 May-Jun;**54**(3):267-74.
277. Phillips RK, Hittinger R, Fry JS, Fielding LP. Malignant large bowel obstruction. Br J Surg. 1985;72:296-302.
278. Prandi M, Lionetto R, Bini A, et al.: Prognostic evaluation of stage B colon cancer patients is improved by an adequate lymphadenectomy: results of a secondary analysis of a large scale adjuvant trial. Ann Surg 235 (4): 458-63, 2002.
279. Poggio JL, Quah KM, Weiser MR et al (2007) Rectal cancer resection with in-continuity prostatectomy and/or seminal vesiculectomy and total mesorectal excision.[Abstract] Ann Mtg Am Soc Colon Rectal Surg St Louis
280. Poon RT, Law WL, Chu KW, Wong J. Emergency resection and primary anastomosis for left-sided obstructing colorectal carcinoma in the elderly. Br J Surg. 1998;85:1539-42.
281. Polk HC, Jr.: Extended resection for selected adenocarcinomas of the large bowel. Ann Surg 1972;175:892–899.

282. Rubbia-Brandt L, Auard V, Sartoretti P, et al. Severe hepatic sinusoidal obstruction associated with Oxaliplatin-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. Ann Oncol 2004:15:460-466

283. Rowe VL, Frost DB, Huang S. Extended resection for locally advanced colorectal carcinoma. Ann Surg Oncol 1997;4:131-136

284. Rottoli M, Stocchi L, Dietz DW. T4N0 colon cancer has oncologic outcomes comparable to stage III in a specialized center. Ann Surg Oncol. 2012 Aug;19(8):2500-5. Epub 2012 Mar 7

285. Rutkowski A. , Nowacki M. P., Chwalinski M., Oledzki J. , Bednarczyk M., Liszka-Dalecki P., Gornicki A, Bujkot K. : Acceptance of a 5-mm distal bowel resection margin for rectal cancer: is it safe?, Colorectal Disease, Vol. 14,Numb. 1, 01.2012, pages 71-78

286. Ragg JL, Watters DA, Guest GD. Preoperative risk stratification for mortality and major morbidity in major colorectal surgery. Dis Colon Rectum 2009; 52:1296.

287. Regnard C, Makin W. Management of bleeding in advanced cancer - a flow diagram. Palliative Medicine 1992 6: 74-78.

288. Reddy SK, Pawlik TM, Zorzi D, et al. Simultaneous resections of colorectal cancer and synchronous liver metastases: a multi-institutional analysis. Ann Surg Oncol 2007;14(12):3481.

289. Rasool A, Bari S-u, Rashid S, Wani A, Wani R, Peer G. Outcome Of Patients With Acute Intestinal Obstruction Due To Colorectal Carcinoma. The Internet Journal of Surgery 2008; 20(1)

290. Ripamonti C, Twycross R, et al. Clinical-practice recommendations for the management of bowel obstruction in patients with end-stage cancer. Support Care Cancer 2001; 9(4): 223-233

291. Renzulli P, Lowy A, Maibach R, Egeli RA, Metzger U, Laffer UT: The influence of the surgeon's and the hospital's caseload on survival and local recurrence after colorectal cancer surgery. *Surgery* 2006, 139:296-304.

292. Renoux B, Herbault GF, Jean E. Diastatic perforations of the colon of neoplastic origin. Apropos of 15 cases. J Chir (Paris). 1986 Nov; 123(11):644-50.

293. Ryan J Jr, Oakley WC (1985) Cecoproctostomy. Am J Surg 149:636–639

294. Runkel, N.S., Hinz, U., Lehnert, T. et al, Improved outcome after emergency surgery for cancer of the large intestine. Br J Surg. 1998;85:1260–1265.

295. Sasaki K, Kazama S, Sunami E, Tsuno NH, Nozawa H.Onestage segmental colectomy and primary anastomosis after intraoperative colonic irrigation and total colonoscopy for patients with obstruction due to left-sided colorectal cancer. Dis Colon Rectum. 2012 Jan;55(1):72-8.

296. Slieker JC, Komen N, Mannaerts GH, et al. Long-term and perioperative corticosteroids in anastomotic leakage: a prospective study of 259 left-sided colorectal anastomoses. Arch Surg 2012; 147:447.

297. Sarli L, Costi R, Sarli D, Roncoroni L (2001) Pilot study of subtotal colectomy with antiperistaltic cecoproctostomy for the treatment of chronic slow-transit constipation. Dis Colon Rectum 44:1514–1520

298. SCOTIA Study Group: Single-stage treatment for malignant left-sided colonic obstruction: a prospective randomized clinical trial comparing subtotal colectomy with segmental resection following intraoperative irrigation. *Br J Surg* 1995,1622-1627

299. Schrag D, Weiser M, Schattner M, et al. An increasingly common challenge: management of the complete responder with multi-focal metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 2005;23:1799–1802

300. S. Hennekinne-Mucci, J. J. Tuesch and O. Brehant, "Emergency Subtotal/Total Colectomy in the Management of Obstructed Left Colon Carcinoma," International Journal of Colorectal Disease, Vol. 21, No. 6, 2006, pp. 538-541. doi:10.1007/s00384-005-0048-7.

301. Saliangas K, Economou A, Nikoloudis N, Andreadis E, Prodromou K, Chrissidou M, Topsis D, Chrissidis T. Treatment of complicated colorectal cancer. Evaluation of the outcome. Tech Coloproctol. 2004;8 Suppl 1:s199-201.

302. Segelman J, Singnomkao T, Hellborg H, Martling A. Differences in multidisciplinary team assessment and treatment between patients with stage IV colon and rectal cancer. Colorectal Dis 2009; 11: 768-74
303. Selvachandran SN, Hodder RJ, Ballal MS, Cade D. Prediction of colorectal cancer by a patient consultation questionnaire and scoring system: a prospective study. Lancet. 2002;360:278–283.
304. Serpell JW, McDermott FT, Katrivessis H, Hughes ESR: Obstructing carcinomas of the colon. *Br J Surg* 1989.
305. Sendenaa K., I. Tasdernir I., I. Nesvikt I., Undheimt S., Brut T., Vetrhust M., Eider G. Oncological outcome in patients treated for rectal carcinoma and followed up for 20 years was associated with local recurrence and a new primary cancer, Colorectal Disease, Vol. 14,Numb. 5, 05.2012, pages 643-644.
306. Schrock TR, Deveney CW, Dunphy JE. Factors contributing to leakage of colonic anastomoses. Ann Surg 1973;177:513-18
307. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of Colorectal Cancer.
308. Sharma V, Kerr SH, Kawar Z, Kerr DJ. Challenges of cancer control in developing countries: current status and future perspective. Future Oncol. 2011
309. Slim K, Vicaut E, Panis Y, Chipponi J: Meta-analysis of randomized clinical trials of colorectal surgery with or without mechanical bowel preparation. *Br J Surg* 2004
310. Slim, K., Nini, E., Forestier, D. et al, Methodological index for non-randomized studies (minors): development and validation of a new instrument. ANZ J Surg. 2003
311. Smithers BM, Theile D.E., Cohen JR.,et al. Emergency surgery for obstructing colorectal cancers: a comparison between right-sided and left-sided lesions. J AM Coll Surg 2001; 193(6): 717.
312. Smith RL, Bohl JK, McElearney ST, Friel CM, Barclay MM, Sawyer RG, Foley EF: Wound infection after elective colorectal resection**.** *Ann Surg* 2004, 239:599-605.
313. Smothers L, Hynan L, Fleming J, Turnage R, Simmang C, Anthony T: Emergency surgery for colon carcinoma. *Dis Colon Rectum* 2003, 46:24-30
314. Sprangers MAG, Taal BG, Aaronson NK, et al. Quality of life in colorectal cancer: stoma vs. nonstoma patients. *Dis Colon Rectum* 1995; 38: 361-369.
315. Sjo OH, Larsen S, Lunde OC, et al. Short term outcome aft er emergency and elective surgery for colon cancer. *Colorectal Dis* 2008; 11: 733-739.
316. Smith D, Ballal M, Hodder R, et al. Symptomatic presentation of early colorectal cancer. Ann R Coll Surg Engl. 2006;88(2):185–190.
317. Stipa S, Noclanti V, Botti C, et al. Local recurrence after curative resection for colorectal cancer: frequency, risk factors and treatments. J Surg OncoL Suppl. 1991;2:155–160
318. Steinberg SM, Barkin JS, Kaplan RS, et al.: Prognostic indicators of colon tumors. The Gastrointestinal Tumor Study Group experience. Cancer 57 (9): 1866-70, 1986
319. Staib L, Link KH, Blatz A, Beger HG. Surgery of colorectal cancer: surgical morbidity and five-year- and ten-year results in 2400 patients – monoinstitutional experience. World J Surg 2002;26(1):59-66
320. Schwartz S et al. Principles of Surgery**.** Ed I , Teora 2005.pp. 1066-1072.
321. Swanson RS, Compton CC, Stewart AK, et al.: The prognosis of T3N0 colon cancer is dependent on the number of lymph nodes examined. Ann Surg Oncol 10 (1): 65-71, 2003 Jan-Feb.
322. Smith RA, von Eschenbach AC, Wender R, et al.: American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer: update of early detection guidelines for prostate, colorectal, and endometrial cancers. Also: update 2001--testing for early lung cancer detection. CA Cancer J Clin 51 (1): 38-75; quiz 77-80, 2001 Jan-Feb.

323. Tan E, Tilney H, Thompson M, Smith J, Tekkis PP. Association of coloproctology of Great Britain and Ireland, The United Kingdom national bowel cancer project - epidemiology and surgical risk in the elderly. Eur J Cancer. 2007;43:2285-94.
324. Tan KK, Sim R. Surgery for obstructed colorectal malignancy in an Asian population: predictors of morbidity and comparison between left- and right-sided cancers. J Gastrointest Surg. 2010;14:295-302.
325. Tanaka K, Nojiri K, Kumamoto K, Takeda K, Endo I: R1 resection for aggressive or advanced colorectal liver metastases is justified in combination with effective prehepatectomy chemotherapy. Euro J Surg Oncol Vol 37 Iss4(2011):336-343
326. Taylor W E, Donohue J H, Gunderson L L, et al. The Mayo Clinic experience with multimodality treatment of locally advanced or recurrent colon cancer. Ann Surg Oncol. 2002;9:177–185
327. Tsikitis VL, Larson DL, WolffBG *et al.* Survival in stage III colon cancer is independent of the total number of lymph nodes retrieved. *J Am Coli Sur* 2009; 208: 42-7.
328. Tobaruela E, Camunas J, Enriquez-Navascues JM, Diez M, Ratia T, Martin A, Hernandez P, Lasa I, Martin A, Cambronero JA, Granell J: Medical factors in the morbidity and mortality associated with emergency colorectal cancer surgery. *Rev Esp Enferm Dig* 1997, 89**:**13-22.
329. Torralba JA, Robles R, Parrilla P, Lujan JA, Liron R, Pinero A, *et al*.: Subtotal colectomy vs. intraoperative colonic irrigation in the management of obstructed left colon carcinoma. *Dis Colon Rectum* 1998, 41**:**18-2.
330. Trésallet C, Royer B, Godiris-Petit G, Menegaux F. Effect of systemic corticosteroids on elective left-sided colorectal resection with colorectal anastomosis. Am J Surg 2008; 195:447
331. Tekkis PP, Poloniecki JD, Th ompson MR, et al. Operative mortality in colorectal cancer: prospective national study. *BMJ* 2003; 327: 1196-1201.
332. Tekkis PP, Kinsman R, Thompson MR, Stamatakis JD: The Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland study of large bowel obstruction caused by colorectal cancer. *Ann Surg* 2004, 204:76-81.
333. Tentes AA, Mirelis CG, Kakoliris S, Korakianitis OS, Bougioukas IG, Tsalkidou EG, et al. Results of surgery for colorectal carcinoma with obstruction. Langenbecks Arch Surg. 2009;394:49-53.
334. Tepper JE, O'Connell MJ, Niedzwiecki D, et al.: Impact of number of nodes retrieved on outcome in patients with rectal cancer. J Clin Oncol 19 (1): 157-63, 2001. [PUBMED Abstract]
335. Townsley C, Pond GR, Peloza B, et al. Analysis of treatment practices for elderly cancer patients in Ontario, Canada. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3802-3810.
336. Tornroos A, Garvin S, Olsson H. The number of identified lymph node metastases increases continuously with increased total lymph node recovery in pT3 colon cancer. *Acta Onco* 2009; 48: 1152-6.
337. Tominaga T, Sakabe T, Koyama Y, et al. Prognostic factors for patients with colon or rectal carcinoma treated with resection only. Five-year follow-up report. Vancer 1996;78;403-408
338. Thorson AG, Knezetic JA, Lynch HT: A century of progress in hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome). Dis Colon Rectum 42 (1): 1-9, 1999. [PUBMED Abstract]
339. Turk P S, Wanebo H J. Results of surgical treatment of nonhepatic recurrence of colorectal carcinoma. Cancer. (1993);71:4267–4277.
340. Turan M, Ok E, Sen M, Koyuncu A, Aydin C, Erdem M, *et al*.: A simplified operative technique for single-staged resection of left sided colon obstructions: report of a 9-year experience. *Surg Today* 2002**,** 32:959-964
341. Twelves C, Wong A, Nowacki MP, et al.: Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. N Engl J Med 352 (26): 2696-704, 2005.

342. Ueno H, Hashiguchi Y, Omata J, Mochizuki H:Oncologic emergencies in colorectal cancer patients:Nihon Geka Gakkai Zasshi. 2004 Apr;105(4):286-91.
343. Umpleby HC, Williamson RCN: Survival in acute obstructing colorectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 1984, 27:299-304.
344. Vassilopoulos PP, Yoon JM, Ledesma EJ, Mittleman A. Treatment of recurrence of adenocarcinoma of the colon and rectum at the anastomotic site. Surg Gynecol Obstet 1981; 152:777-780.
345. Van der Zaag E, Kooij N, Van de Vijver M, Bemelman W, Peters H, Buskens C: Diagnosing occult tumour cells and their predictive value in sentinel nodes of histologically negative patients with colorectal cancer. Euro J Surg Oncol Vol 36 Iss4(2010):350-357
346. Van Cutsern E, Dicato M, Haustennans K et al. The diagnosis and management of rectal cancer: expert discussion and recommendations derived from the 9th World Congress on Gastrointestinal Cancer, Barcelona, 2007. Ann Oncol 2008; 19(5uppl. 6): vil-8
347. Villar JM, Martinez AP, Villegas MT, Muffak K, Mansilla A, Garrote D, *et al*.: Surgical options for malignant left-sided colonic obstruction. *Surg Today* 2005**:**275-281.
348. Verhoef C, van der Pool AE, Nuyttens JJ, Planting AS, Eggermont AM, de Wilt JH.The "liver-first approach" for patients with locally advanced rectal cancer and synchronous liver metastases.Dis Colon Rectum. 2009 Jan;52(1):23-30
349. Vermaas M, Ferenschild FT, Verhoef C et al (2007) Total pelvic exenteration for primary locally advanced and locally recurrent rectal cancer. Eur J Surg Oncol 33:452-458
350. Verwaal VJ, van Ruth S, Witkamp A, et al. Long-term survival of peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. Ann Surg Oncol 2005;12:65-71
351. Watson P, Lin KM, Rodriguez-Bigas MA, et al.: Colorectal carcinoma survival among hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma family members. Cancer 83 (2): 259-66, 1998.
352. Wauters H, Van Casteren V, Buntinx F. Rectal bleeding and colorectal cancer in general practice: diagnostic study. BMJ. 2000;321(7267):998–999.
353. Weiss EG, Lavery I. Colon Cancer Evaluation and Staging in the Colon and Rectal Surgery. Springler Science and Business Media 2007, LLC: 385-394 – (27)
354. Wang J, Kulaylat M, Rockerte H *et al.* Should total number of lymph nodes be used as a quality of care measure for stage III colon cancer? *Ann Sur* 2009; 249: 559-63
355. Weiser M, Sun M: Multivisceral Resection in Rectal Cancer. Coloproctology (2010);14:13-20 http://www.springer.com/978-1-84882-755-4
356. Welch JP, Donaldson GA. Management of severe obstruction of the large bowel due to malignant disease. AmJ Surg 1974;127:492-9.
357. Wille-Jorgensen P, Guenaga KF, Matos D, Castro AA: Pre-operative mechanical bowel cleansing or not? an updated meta-analysis. *Colorectal Dis* 2005, **7:**304-310.
358. Wiig J., Søreide O., Locoregional recurrence of rectal cancer, © 2001, W. Zuckschwerdt Verlag GmbH.,ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK6972/Bookshelf ID: NBK6972
359. Williams TJ, Quirke P, Shepherd NA. RCPath Cancer Services Working Group. Dataset for colorectal cancer 2nd Edition. September 2007. www.rcpath.org.uk
360. World Cancer Report 2014
361. Winawer SJ. Screening for colorectal cancer. Cancer: Principles and Practice of Oncology Updates 2(1): 1-16, 1987.
362. Wolmark N, Bryant J, Smith R, et al.: Adjuvant 5-fluorouracil and leucovorin with or without interferon alfa-2a in colon carcinoma: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocol C-05. J Natl Cancer Inst 90 (23): 1810-6, 1998. [PUBMED Abstract]
363. White,C.M.,J.Macfie.Immediate colectomy and primary anastomosis for acute obstruction due to car cinoma of the left colon and rectum. *Dis.Col.&Rect.*,1985,155-157.

364. West NP, Hohenberger W, Weber K, Perrakis A, Finan PJ, Quirke P. Complete mesocolic excision with central vascular ligation produces an oncologically superior specimen compared with standard surgery for carcinoma of the colon. *J Clin Onco12010;* 2: 272-8

365. Wexner SD, Rotholtz NA. Surgeon influenced variables in resectional rectal cancer surgery. Dis Colon Rectum. 2000; 43:1606-27.

366. Xinopoulos D, Dimitroulopoulos D, Theodosopoulos T, Tsamakidis K, Bitsakou G, Plataniotis G, *et al*.: Stenting or stoma creation for patients with inoperable malignant colonic obstructions? *Surg Endosc* 2004, 18**:**421-426.

367. Yoo PS, Mulkeen AL, Frattini JC, Longo WE, Cha CH: Assessing risk factors for adverse outcomes in emergent colorectal surgery. *Surg Oncol* 2006,**:**85-89

368. Yuan Y, Li M-D, Hu H-G, Dong C-X, Chen J-Q, Li X-F, et al. Prognostic and survival analysis of 837 Chinese colorectal cancer patients. World J Gastroenterol 2013; 19(17): 2650.

369. U.S. Cancer Statistics Working Group. U.S. cancer statistics: 1999–2009 incidence and mortality web-based report USDHHS, CDC, Atlanta GA (2013) www.cdc.gov/uscs

370. Zaheer S, Pemberton JH, Farouk R, Dozois RR, Wolff BG, Ilstrup D. Surgical treatment of adenocarcinoma of the rectum. *Ann Surg* 1998; 227: 800-811.

371. Zhang MS, Mao WZ, Zhou YB, Wang PG, Zhang BY. Surgical treatment and prognostic factors for obstructing left colorectal cancer. Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi 2011 Aug; 14(8):620-622.

372. Zhang S, Gao F, Luo J, Yang J. Prognostic factors in survival of colorectal cancer patients with synchronous liver metastasis. Colorectal Disease 2010;12(8):754-61

373. Zavoral M, Suchanek S, Zavada F, Dusek L, Muzik J, Seifert B, et al. Colorectal cancer screening in Europe. World J Gastroenterol. 2009;15:5907-17.

374. Zielinski MD, Merchea A, Heller SF, You YN. Emergency Management of Perforated Colon Cancers: How Aggressive Should We Be? Journal of Gastrointestinal Surgery (Sep 2011).

375. Zorcolo L, Covotta L, Carlomagno N, Bartolo DC. Safety of primary anastomosis in emergency colo-rectal surgery. Colorectal Dis. 2003;5:262-9.

376. Zorcolo L, Covotta L, Carlomagno N, Bartolo DC: Toward lowering morbidity, mortality and stoma formation in emergency colorectal surgery: the role of specialization. *Dis Colon Rectum* 2003, 46**:**1461-1468.

377. Zmora O, Mahajna A, Bar-Zakai B, Hershko D, Shabtai M, Krasusz MM, Ayalon A: Is mechanical bowel preparation mandatory for left-sided colonic anastomosis? Results of a prospective randomize trial. *Tech Coloproctol* 2006, **10:**131-135.

378. Zucchetti F, Negro F, Matera D, Bolognini S, Mafucci S. Colorectal cancer: obstruction is an independent negative prognostic factor after radical resection. Ann Ital Chir. 2002; 73:421-5.

379. N. Howlader, A.M. Noone, M. Krapcho et al. SEER cancer statistics review, 1975–2009 (Vintage 2009 Populations)National Cancer Institute, Bethesda MD (2012).