

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ – СОФИЯ
КАТЕДРА ПО ОБЩА И ОПЕРАТИВНА ХИРУРГИЯ
УМБАЛ „АЛЕКСАНДРОВСКА” – ЕАД

Д-Р САШО ГЕОРГИЕВ БОНЕВ

**ХИРУРГИЧНО ЛЕЧЕНИЕ НА
ИНОПЕРАБИЛНИТЕ КАРЦИНОМИ НА
ПАНКРЕАСА**

**А В Т О Р Е Ф Е Р А Т
НА ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД**

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

Научна специалност
„Обща хирургия”, код 03.01.37

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

Официални рецензенти: Проф. Д-р В. Димитрова, дмн
Проф. Д-р Р. Гайдарски, дмн

София, 2012

Дисертационният труд е написан на 177 стандартни страници. От тях на 35 страници са представени използваните литературни източници. Библиографската справка включва 789 автора - 58 на кирилица и 731 на латиница. Материалът е онагледен с 53 фигури и 25 таблици.

Дисертационният труд е обсъден, приет и насочен за защита от Катедрения съвет на Катедра по обща и оперативна хирургия, Медицински университет – София.

Дисертантът е главен асистент и работи като главен административен лекар в Клиника по обща и чернодробно-панкреатична хирургия към УМБАЛ „Александровска” – София, Катедра по обща и оперативна хирургия, МУ – София.

Публичната защита на дисертационния труд ще се състои на 26.10.2012г. от 12.00 ч. в Аулата на СБАЛССЗ „Света Екатерина”, гр. София, бул. П. Славейков № 52А, съгласно чл. 76 и 77 от Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в Медицински университет – София и въз основа на Заповед № РК 36 – 1031/25.06.2012г. на МУ – София, пред научно жури в състав:

Председател:

Проф. Д-р Виолета Димитрова Маринова, дмн

Членове:

Проф. Д-р Радослав Ненков Гайдарски, дмн

Проф. Д-р Тома Петров Пожарлиев, дмн

Доц. Д-р Петьо Георгиев Токов, дм

Доц. Д-р Кирил Василев Драганов, дм

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

С Ъ К Р А Щ Е Н И Я

ГЕА – гастроентеростомия

ГИТ – гастроинтестинален тракт

ДХПЕ – дуоденохемипанкреатектомия

ДПЕ – дистална панкреатектомия

ЕЕА – ентоеростомия

ЕРХПГ – ендоскопска ретроградна холангиопанкреатография

ЕУЗД – ендоскопска ултразвукова диагностика (ехография)

КОЧПХ – Клиника по обща и чернодробно-панкреатична хирургия,

УМБАЛ „Александровска” - София

КТ – компютърна томография

ЛХПЕ – лява хемипанкреатектомия

МРТ – магнитно-резонансна томография

МРХПГ – магнитно-резонансна холангиопанкреатография

НПС – негативна предиктивна стойност

НСПВС – нестероидни противовъзпалителни средства

ПЕТ – позитронно-емисионна томография

ППС – позитивна предиктивна стойност

ПТХГ – перкутанна трансхепатална холангиография

РЧТА – радиочестотна термоаблация

САН – средно артериално налягане

СТПЕ – субтотална панкреатектомия

ТПЕ – тотална панкреатектомия

УЗД – ултразвукова диагностика (ехография)

ХДА – холедоходуоденостомия

ВМІ – body mass index (индекс на телесна маса)

Ps – пулс

СЪДЪРЖАНИЕ

I. Въведение.....	5
II. Цел и задачи.....	6
III. Материал и методи.....	7
Материал.....	7
Използвани методи.....	10
1. Предоперативна диагностика и стадиране.....	10
2. Оперативни методи.....	10
3. Хистологични изследвания.....	12
4. Микробиологични изследвания.....	12
5. Статистически методи.....	13
6. Оценка на качеството на живот.....	13
IV. Собствени резултати.....	15
➤ Демографска характеристика на пациентите.....	15
➤ Анамнестични, образно- и лабораторно-диагностични данни.....	19
➤ Предоперативна подготовка.....	24
➤ Клинико-морфологични данни.....	24
• Локализация на тумора в панкреаса.....	24
• Стадий на заболяването.....	26
• Хистоморфологична характеристика и степен на диференциация на тумора.....	27
➤ Оперативни намеси и ранен следоперативен период.....	29
➤ Следоперативни резултати.....	36
➤ Болничен престой.....	40
➤ Преживяемост.....	40
V. Обсъждане.....	57
VI. Изводи.....	69
VII. Приноси.....	71
VIII. Публикации, свързани с дисертационния труд.....	72

I. ВЪВЕДЕНИЕ

Туморите на екзокринния панкреас са с изключително лоша прогноза, тъй като 5-годишната преживяемост след диагностицирането им е под 5%. Единствено хирургичното лечение има адекватен лечебен потенциал, но 5-годишната преживяемост след радикално лечение все още е незадоволителна – около 29%-33% за водещите клиници. Трудности създава предимно фактът, че само 5-25% от случаите са подходящи за радикална хирургия. Петдесет процента от пациентите с аденокарцином на панкреаса имат далечни метастази в момента на диагностициране и само при 10% от тях туморът е ограничен в жлезата. При останалите 40% се намира локално авансирал процес с масивно засягане на съдовете. Васкуларната реконструкция при тези пациенти е възможна при приемлив постоперативен леталитет и морбидитет (постоперативни усложнения), без обаче да може да бъде постигнато сигнификантно увеличение на преживяемостта. Всъщност именно при тези пациенти е много вероятно извършването на недостатъчна, R1 или R2, хирургична намеса, въпреки сериозното развитие и агресивното разширяване на хирургичните техники, което обяснява и резултатите, касаещи преживяемостта. Съответно прогнозата за пациентите с нерезектабилни тумори е лоша. Средната обща преживяемост е 10-12 месеца, а за тези с локално авансирал процес с или без налични далечни метастази е 3-6 месеца. Химиотерапията с или без лъчелечение на настоящия етап предлага само минимално подобрене на симптоматиката и качеството на живот без съществено увеличение на преживяемостта. Тези данни са една от основните причини за разработка на настоящия труд – да се определи мястото на палиативното лечение и да се прецизират използваните методи, с което се цели не само облекчаване на симптоматиката, но и подобряване качеството на живот при максимално увеличаване на преживяемостта.

II. Ц Е Л И З А Д А Ч И

Целта на настоящия труд е да се проучи опитът на Клиниката по обща и чернодробно-панкреатична хирургия към УМБАЛ „Александровска” - София в лечението на рака на панкреаса, сравнявайки го с данните от световната литература. Въз основа на това да се прецизира диагностично-лечебният процес. Да се определи мястото на палиативните оперативни намеси и да се стандартизира изборът им спрямо локализацията и разпространението на туморите на панкреаса, за да се подобрят резултатите по отношение ранни следоперативни усложнения, качество на живот и преживяемост.

За постигането на тази цел си поставихме следните задачи:

З А Д А Ч И

1. Да се анализират възможностите за диагностика и предоперативно стадиране на пациентите с рак на панкреаса.
2. Да се определи мястото на туморните маркери в диагностиката и следоперативното проследяване на пациентите с рак на панкреаса като се акцентира върху значението им като прогностични фактори.
3. Да се определят критериите за прилагане на палиативно лечение при болни с рак на панкреаса.
4. Да се анализират показанията за извършване на различните хирургични техники за палиативно лечение на карциномите на панкреаса според локализацията и разпространението на туморите.
5. Да се анализират следоперативните усложнения и преживяемостта на пациентите с палиативни операции при карцином на панкреаса.
6. Да се анализира качеството на живот на пациентите с авансирал рак на панкреаса след приложените палиативни техники.
7. Да се оцени значението на обезболяващите хирургични процедури за качеството и продължителността на следоперативния период на оперираните.
8. Да се създаде единна стратегия в хирургичното лечение на иноперабилните радикално карциноми на панкреаса.

III. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

За периода 1999-2011г. в КОЧПХ към УМБАЛ “Александровска” са оперирани 919 пациенти с рак на панкреаса. Те са диагностицирани и стадираны предоперативно според приетия и стандартизиран в КОЧПХ „Диагностично-лечебен алгоритъм за злокачествените заболявания на панкреаса, дисталния холедох и папила Фатери”. Извършени са 270 радикални оперативни намеси, 591 палиативни операции, а при 58 болни е осъществена единствено експлоративна лапаротомия с биопсия. Обект на настоящото проучване са пациентите с иноперабилен радикално рак на панкреаса, представляващи 70,62 % от изследваните болни.

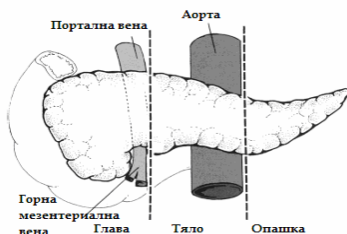
Пациентите са проследени проспективно и ретроспективно по отношение на демографските данни, анамнезата, статуса, данните от лабораторните и образните изследвания, вкл. изследванията на туморните маркери, типа на извършената оперативна намеса, следоперативните морбидност и леталитет, хистологичната верификация, предоперативния и следоперативния болничен престой. Във връзка с предоперативното стадиране и интраоперативната находка, респективно патологоанатомичното стадиране, е приложена стандартизираната форма, предложена от AJCC, 7-мо издание - 2010г. (Фиг. №1).

Преживяемостта е проследена чрез редовни контролни прегледи и според официалните данни от Националния раков регистър и ЕСГРАО.

Фиг. №1

Фиг. №1 ФОРМА ЗА СТАДИРАНЕ НА ПАЦИЕНТИ С РАК НА ПАНКРЕАСА

ИЛЮСТРАЦИЯ НА НАХОДКАТА:
отбележете разположението и големината
на тумора, както и установените ЛВ



ИМЕ НА ЛЕЧЕБНОТО ЗАВЕДЕНИЕ/
АДРЕС

ИМЕ НА ПАЦИЕНТА, ИНФОРМАЦИЯ

Фиг. №1

Фиг. №1 ФОРМА ЗА СТАДИРАНЕ НА ПАЦИЕНТИ С РАК НА ПАНКРЕАСА																																																																																																																								
КЛИНИЧНО		ДЕФИНИЦИЯ НА КАТЕГОРИЯТА СТАДИЙ		ПАТОЛОГОАНАТОМИЧНО																																																																																																																				
<input type="checkbox"/> у клинично		Туморен размер: _____		<input type="checkbox"/> у патологоанатомично																																																																																																																				
<input type="checkbox"/> TX <input type="checkbox"/> T0 <input type="checkbox"/> Tis <input type="checkbox"/> T1 <input type="checkbox"/> T2 <input type="checkbox"/> T3 <input type="checkbox"/> T4		Първичен тумор (T) Туморът не може да бъде оценен Без наличие на първичен тумор <i>Carcinoma in situ</i> Тумор, ограничен в панкреаса, под 2 см Тумор, ограничен в панкреаса, над 2 см Тумор, излизащ извън рамките на панкреаса, без засягане на Tr.coeliacus и A.mesenterica suppr. Тумор, излизащ извън рамките на панкреаса, със засягане на Tr.coeliacus и A.mesenterica suppr. (нерезектабилен тумор)		<input type="checkbox"/> TX <input type="checkbox"/> T0 <input type="checkbox"/> Tis <input type="checkbox"/> T1 <input type="checkbox"/> T2 <input type="checkbox"/> T3 <input type="checkbox"/> T4																																																																																																																				
<input type="checkbox"/> NX <input type="checkbox"/> N0 <input type="checkbox"/> N1		Регионални лимфни възли (N) Нодалният статус не може да бъде оценен Без метастази в регионалните ЛВ С метастази в регионалните ЛВ		<input type="checkbox"/> NX <input type="checkbox"/> N0 <input type="checkbox"/> N1																																																																																																																				
<input type="checkbox"/> M0 <input type="checkbox"/> M1		Далечни метастази (M) M0 - няма далечни метастази; M1-наличие на далечни метастази		<input type="checkbox"/> M1																																																																																																																				
АНАТОМИЧНО СТАДИРАНЕ * ПРОГНОСТИЧНИ ГРУПИ																																																																																																																								
<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="5">Клинично</th> <th colspan="5">Патологоанатомично</th> </tr> <tr> <th>Група</th> <th>T</th> <th>N</th> <th>M</th> <th></th> <th>Група</th> <th>T</th> <th>N</th> <th>M</th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td>0</td> <td>Tis</td> <td>N0</td> <td>M0</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td>0</td> <td>Tis</td> <td>N0</td> <td>M0</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td>IA</td> <td>T1</td> <td>N0</td> <td>M0</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td>IA</td> <td>T1</td> <td>N0</td> <td>M0</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td>IB</td> <td>T2</td> <td>N0</td> <td>M0</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td>IB</td> <td>T2</td> <td>N0</td> <td>M0</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td>IIA</td> <td>T3</td> <td>N0</td> <td>M0</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td>IIA</td> <td>T3</td> <td>N0</td> <td>M0</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td rowspan="3">IIB</td> <td>T1</td> <td>N1</td> <td>M0</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td rowspan="3">IIB</td> <td>T1</td> <td>N1</td> <td>M0</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td>T2</td> <td>N1</td> <td>M0</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td>T2</td> <td>N1</td> <td>M0</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td>T3</td> <td>N1</td> <td>M0</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td>T3</td> <td>N1</td> <td>M0</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td>III</td> <td>T4</td> <td>Всяко N</td> <td>M0</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td>III</td> <td>T4</td> <td>Всяко N</td> <td>M0</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td>IV</td> <td>Всяко T</td> <td>Всяко N</td> <td>M1</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td>IV</td> <td>Всяко T</td> <td>Всяко N</td> <td>M1</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td colspan="4">Неизвестен стадий</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td colspan="4">Неизвестен стадий</td> </tr> </tbody> </table>				Клинично					Патологоанатомично					Група	T	N	M		Група	T	N	M		<input type="checkbox"/>	0	Tis	N0	M0	<input type="checkbox"/>	0	Tis	N0	M0	<input type="checkbox"/>	IA	T1	N0	M0	<input type="checkbox"/>	IA	T1	N0	M0	<input type="checkbox"/>	IB	T2	N0	M0	<input type="checkbox"/>	IB	T2	N0	M0	<input type="checkbox"/>	IIA	T3	N0	M0	<input type="checkbox"/>	IIA	T3	N0	M0	<input type="checkbox"/>	IIB	T1	N1	M0	<input type="checkbox"/>	IIB	T1	N1	M0	<input type="checkbox"/>	T2	N1	M0	<input type="checkbox"/>	T2	N1	M0	<input type="checkbox"/>	T3	N1	M0	<input type="checkbox"/>	T3	N1	M0	<input type="checkbox"/>	III	T4	Всяко N	M0	<input type="checkbox"/>	III	T4	Всяко N	M0	<input type="checkbox"/>	IV	Всяко T	Всяко N	M1	<input type="checkbox"/>	IV	Всяко T	Всяко N	M1	<input type="checkbox"/>	Неизвестен стадий				<input type="checkbox"/>	Неизвестен стадий				
Клинично					Патологоанатомично																																																																																																																			
Група	T	N	M		Група	T	N	M																																																																																																																
<input type="checkbox"/>	0	Tis	N0	M0	<input type="checkbox"/>	0	Tis	N0	M0																																																																																																															
<input type="checkbox"/>	IA	T1	N0	M0	<input type="checkbox"/>	IA	T1	N0	M0																																																																																																															
<input type="checkbox"/>	IB	T2	N0	M0	<input type="checkbox"/>	IB	T2	N0	M0																																																																																																															
<input type="checkbox"/>	IIA	T3	N0	M0	<input type="checkbox"/>	IIA	T3	N0	M0																																																																																																															
<input type="checkbox"/>	IIB	T1	N1	M0	<input type="checkbox"/>	IIB	T1	N1	M0																																																																																																															
<input type="checkbox"/>		T2	N1	M0	<input type="checkbox"/>		T2	N1	M0																																																																																																															
<input type="checkbox"/>		T3	N1	M0	<input type="checkbox"/>		T3	N1	M0																																																																																																															
<input type="checkbox"/>	III	T4	Всяко N	M0	<input type="checkbox"/>	III	T4	Всяко N	M0																																																																																																															
<input type="checkbox"/>	IV	Всяко T	Всяко N	M1	<input type="checkbox"/>	IV	Всяко T	Всяко N	M1																																																																																																															
<input type="checkbox"/>	Неизвестен стадий				<input type="checkbox"/>	Неизвестен стадий																																																																																																																		
ИМЕ НА ЛЕЧЕБНОТО ЗАВЕДЕНИЕ/ АДРЕС				ИМЕ НА ПАЦИЕНТА/ ИНФОРМАЦИЯ																																																																																																																				

Фиг. №1

Фиг. №1 ФОРМА ЗА СТАДИРАНЕ НА ПАЦИЕНТИ С РАК НА ПАНКРЕАСА	
Прогностични фактори	<p>pT(m)NM.- множество първични тумори</p> <p>у префикс - извършена неoadвантна терапия</p> <p>r префикс - наличие на рецидив</p> <p>a префикс - стадирането е при аутопсия</p>
<p>Предоперативен СА19-9 _____</p> <p>Предоперативен (CEA) _____</p> <p>Преоперативен СА 242 _____</p>	
<p>Хистологичен грейдинг (G)</p> <p>Използвана система G</p> <p><input type="checkbox"/> двустепенна система <input type="checkbox"/> G I или 1</p> <p><input type="checkbox"/> тристепенна система <input type="checkbox"/> G II или 2</p> <p><input type="checkbox"/> четиристепенна система <input type="checkbox"/> G III или 3</p> <p><input type="checkbox"/> нито една от посочените <input type="checkbox"/> G IV или 4</p> <p>Допълнителни фактори</p> <p><input type="checkbox"/> Липса на лимфо-вакуларна инвазия - L0; V0</p> <p><input type="checkbox"/> Наличие на лимфо-вакуларна инвазия - L1;V1</p> <p><input type="checkbox"/> Неприложимо изследване</p> <p><input type="checkbox"/> няма данни</p> <p>Резидуален тумор (R)</p> <p><input type="checkbox"/> RХ Наличието на резидуален тумор не може да бъде оценено</p> <p><input type="checkbox"/> R0 Без наличие на резидуален тумор</p> <p><input type="checkbox"/> R1 Микроскопски резидуален тумор</p> <p><input type="checkbox"/> R2 Макроскопски резидуален тумор</p>	
<p><input type="checkbox"/> Клиничното стадиране е използвано за планиране на лечението: _____</p> <p>_____</p>	
<p>Подпис на лекуващ лекар Дата</p>	
<p>ИМЕ НА ЛЕЧЕБНОТО ЗАВЕДЕНИЕ/ АДРЕС</p>	<p>ИМЕ НА ПАЦИЕНТА/ ИНФОРМАЦИЯ</p>

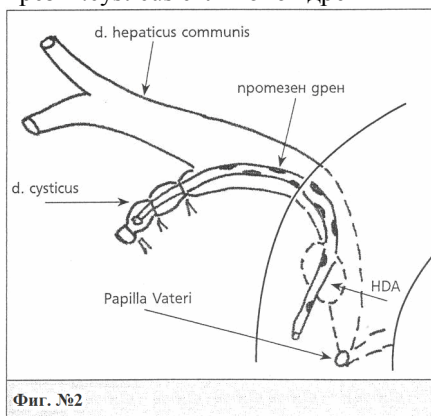
ИЗПОЛЗВАНИ МЕТОДИ:

1. Предоперативна диагностика и стадиране:
 - a. анамнеза и физикален преглед;
 - b. лабораторни изследвания, вкл. туморни маркери;
 - c. ултразвукова диагностика;
 - d. компютърна томография;
 - e. магнитно-резонансна томография;
 - f. перкутанна трансхепатална холангиография с дренаж;
 - g. ендоскопска ретроградна холангиопанкреатография;
 - h. рентгенография на гръден кош;
 - i. диагностична лапароскопия.

2. Оперативни методи:
 - a. билиарна деривация - хепатикојеюностомия, холецистојеюностомия, холедоходуоденостомия, вътрешен "погребан" трансцистичен транспапиларен дренаж, външен или външно-вътрешен билиарен дренаж.

Протезиране на ХДА прилагаме в няколко варианта. В единия случай силиконов дрен се фиксира с атравматичен конец към анастомозата, протезирайки по този начин лумена ѝ и възпрепятствайки последваща инфилтрация от туморния процес. По този начин се намалява и риска от инсуфициенция на анастомозата. Използваният дренаж е различен по калибър в зависимост от ширината на жлъчните пътища, напредналостта и локализацията на основното заболяване. Другата прилагана методика е представена на Фиг. №2. Представлява протезирана ХДА, като поставеният дрен е силиконов, преминава през D.cysticus и анастомозата и остава висящ в дуоденума. Дренът е с множество перфорационни отвърстия. Херметизиран и обездвижен е с лигатура (понякога 2 лигатури), наложени върху D.cysticus, в който се намира протезният дрен. Дренажът се прерязва в лумена на канала. D.cysticus е изтеглен над прерязания дрен и е лигиран над края на дрена.

Фиг. №2 Собствена методика за протезиране на ХДА с поставен през D.cysticus силиконов дрен



Подобна е методиката за прилагане на транспапиларен трансцистичен „погребан” дрен. Поставянето и фиксирането на дрена се извършва, както при описаната по-горе техника, с тази разлика, че не преминава през анастомоза, а транспапиларно. По този начин се осигурява протезиране на туморното стеснение на дисталния холедох и ефективното оттичане на жлъчката. В същото време модификацията води до намаляване на оперативната травма. Ето защо е подходяща при пациенти с авансирал и метастатичен процес, в тежко общо състояние, при които очакваната преживяемост е до 6 месеца.

b. ГЕА – предна антеколична с подлежаща Браунова анастомоза, задна ретроколична (по Хакер), придружена или не с рестрикция на дуоденума;

c. рестрикция на дуоденума;

d. двойна деривация – билиарна анастомоза и ГЕА;

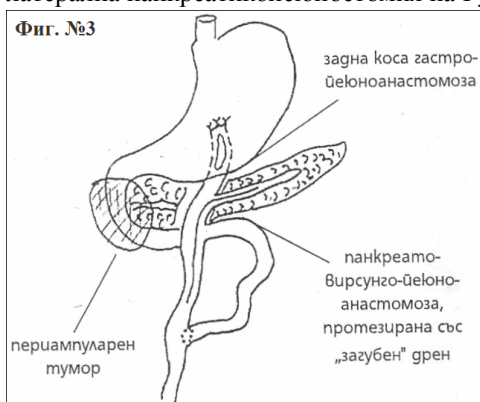
e. ганглиектомия;

f. тройна деривация – билиарна анастомоза, ГЕА и панкреатична анастомоза;

Деривацията на панкреатичния канал осъществяваме чрез протезирана със „загубен” дрен термино-латерална панкреатикойеюностомия на Ру бримка след извършване на трансекция на панкреаса, която комбинираме с ГЕА по Хакер (Фиг. №3). Друга методика, която използваме, е латеро-латерална

панкреатикойеюностомия, също протезирана с дрен тип „perdue” или изведен дистално през червото или стомаха, която съчетаваме обикновено с предна ГЕА и подлежаща Браунова анастомоза.

Фиг. №3 Модификация на протезирана със „загубен” дрен терминолатерална панкреатикойеюностомия на Ру бримка



- g.** дренаж на коремната кухина;
- h.** пункционна биопсия на панкреаса, предимно с игла на Vim-Silvermann;
- i.** биопсия на панкреаса и регионални лимфни възли;
- j.** биопсия на лезия от черен дроб, оментум, перитонеум.

3. Хистологични изследвания:

- a.** гефрир от пункционен материал от панкреаса;
- b.** гефрир и траен препарат от първичния тумор или регионални лимфни възли;
- c.** гефрир и траен препарат от лезия от черен дроб, оментум, перитонеум;
- d.** цитология на перитонеален секрет.

4. Микробиологични изследвания:

- a.** ранев секрет – при супурация на оперативната рана;
- b.** хемокултура – при следоперативен фебрилитет;
- c.** секрет от дренажите – при съмнение за интраабдоминален абсцес;
- d.** урокултура – при дизурични оплаквания;

е. изследване на централен венозен катетър – при следоперативен фебрилитет.

5. Статистически методи – данните бяха обработени със статистическия пакет SPSS 19.0.1; статистическа значимост $p < 0,05$.

а. параметрични:

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

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

б. непараметрични:

- метод χ^2 и точен тест на Фишер - за проверка на хипотези за наличие на връзка между категорични променливи;

- метод на Mann-Witney - за проверка на хипотези за различие между две независими извадки;

- метод на Kolmogorov-Smirnov и метод на Shapiro-Wilk - за сравняване на натрупаните честоти и определяне съответствието на разпределението на емпиричните честоти при количествените признаци със закона за нормалното разпределение;

с. дескриптивни методи:

- вариационен анализ - за изчисляване оценките на централната тенденция и разсейване;

- честотен анализ;

- Крос табуляция - за търсене на връзка между категорични признаци;

- д. регресионен анализ - за количествена оценка на влиянието на изследваните фактори върху преживяемостта;

- е. Kaplan-Meier метод за оценка на преживяемостта;

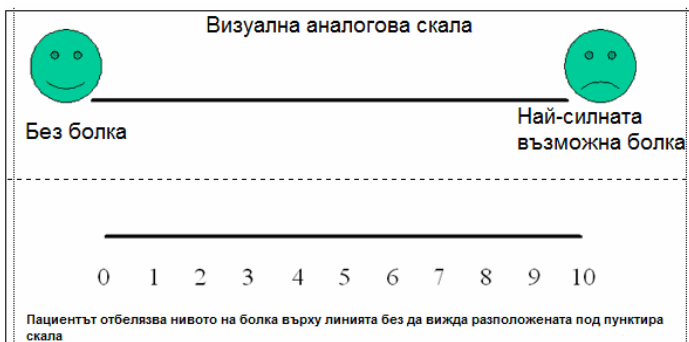
- ф. методи Log Rank, Breslow и Tarone-Ware - оценка на влияние на изследваните фактори върху преживяемостта.

6. Оценка качеството на живот на пациентите с нерезектабилни карциноми на панкреаса:

а. **EORTC QLQ-C30 (European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – C30)** - въпросник за пред- и следоперативна оценка качеството на живот на проследените пациенти. **EORTC QLQ-C30** е модел, разработен за оценка качеството на живот на онкологично болни. Включва 30 въпроси. Пациентите попълват въпросника предоперативно, след което при дехоспитализацията и при всеки следващ контролен преглед (Фиг. №4 в дисертационния труд).

в. скали за оценка на болката – при пациентите с изразен болков синдром предоперативно приложихме различни скали със стойности от 0 до 10 (визуална аналогова, цифрова и поведенческа). Типът на използваната скала е избран според особеностите на отделния пациент. Например, при необразовани болни, непознаващи числата, цифровата скала е неприложима. Поведенческата скала е подходяща при пациенти, които не могат да определят сами степента на болка. Следоперативно проследените пациенти оценяваха нивото на болка в деня на дехоспитализацията и при всеки следващ контролен преглед (Фиг. №5).

Фиг. №5 Видове скали за оценка на болката



Фиг. №5

Започнахме проучването върху качеството на живот в началото на 2010г. и обхванахме 65 души, палиативно оперирани по повод рак на панкреаса. От тях 7 болни бяха загубени при проследяването. Първото попълване на въпросника е в деня на хоспитализацията (-1 върху времевата ос), при дехоспитализацията (0 върху времевата ос), след което при всеки следващ контролен преглед. Образуваният точков резултат от въпросника е линейно конвертиран от 0 до 100 и на тази база е направен последващият статистически анализ.

IV. СОБСТВЕНИ РЕЗУЛТАТИ

➤ ДЕМОГРАФСКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПАЦИЕНТИТЕ В ПРОУЧВАНЕТО

От оперираните 919 пациенти по повод рак на панкреаса 556 (60,5%) са мъже, а 363 (39,5%) – жени, което определя съотношение 1,53:1. Средната възраст в извадката е 60,11 години в диапазона 20-88 години. Болните с иноперабилни тумори, включени в проучването, са 649 (70,62%). От тях 389 (59,94%) са мъже, а 260 (40,06%) – жени т.е. съотношението по между им е снижено (1,50:1), без това да е статистически значима разлика. Средната възраст за пациентите с иноперабилни радикално карциноми на панкреаса е представена в таблица №4.

Табл. №4 Средна възраст на оперираните пациенти по повод нерезектабилни тумори на панкреаса

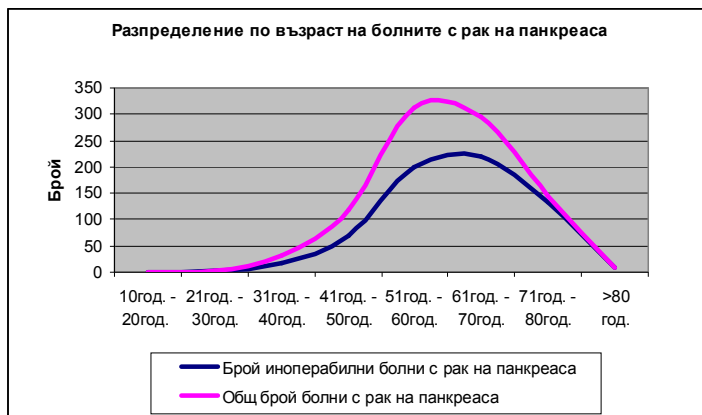
Табл. №4

Възраст \ Пол	Мъже	Жени	Общо
Min възраст	20	25	20
Max възраст	88	83	88
Средна възраст	61,1	62,47	61,65

Направи се разпределение по възраст на всички болни с рак на панкреаса, оперирани в КОЧПХ за периода 1999-2011 година. Според възрастта се сравниха общата група пациенти, подложени на оперативно лечение по повод карциноми на панкреаса, и групата на болните с нерезектабилни тумори (Фиг. №6). Както се вижда от кривата, най-засегнати са пациентите на възраст 51-70 години. В общата група пикът на кривата е представен от болните на възраст 51-60 години, докато най-голям брой пациенти от групата на тези с неректабилни тумори на панкреаса са на възраст 60-71 години. С напредване на възрастта кривите на двете групи се доближават до сливане над 75-годишна възраст. Тези резултати се обясняват с факта, че в старческата възраст пациентите обикновено са в увредено общо състояние, с тежка придружаваща патология и обикновено не подлежат на радикална операция по повод основното онкологично заболяване.

Фиг. №6 Разпределение по възраст на болните, оперирани в КОЧПХ по повод карциноми на панкреаса

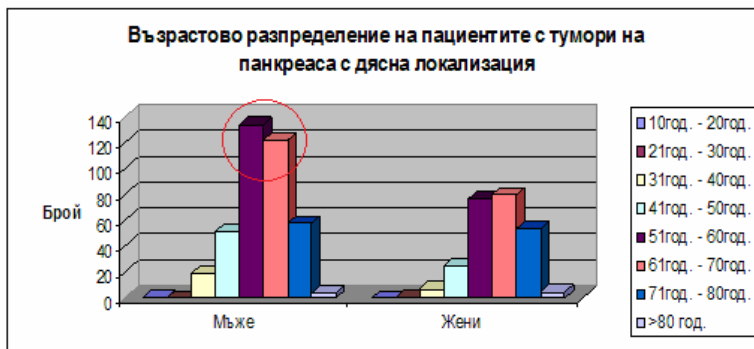
Фиг. №6



За да се установи има ли връзка между пола и възрастта и появата на рака на панкреаса, както и неговата локализация, се направи честотен анализ по посочените показатели. В групата на всички пациенти, оперирани в КОЧПХ по повод карциноми на панкреаса, най – засегната е възрастовата група - 51-70 години, както се вижда и от фигури № 7 и №8. На базата на данните от тях прави впечатление фактът, че **при дясна локализация на тумора при мъжете болестта се установява в значимо по-голям брой от случаите в по-ранната декада - 51-60 години. При лява локализация на процеса същата тенденция се наблюдава за жените.**

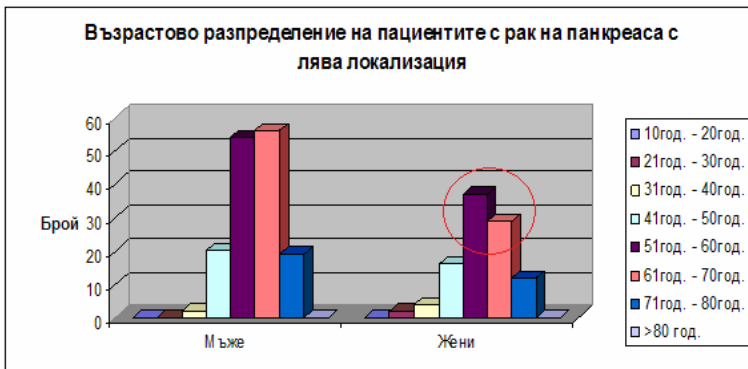
Фиг. №7 Разпределение по пол и по възраст на всички пациенти, оперирани в КОЧПХ по повод карциноми на панкреаса с дясна локализация (1999-2011г.)

Фиг. №7



Фиг. №8 Разпределение по пол и по възраст на всички пациенти, оперирани в КОЧПХ по повод карциноми на панкреаса с лява локализация (1999-2011г.)

Фиг. №8

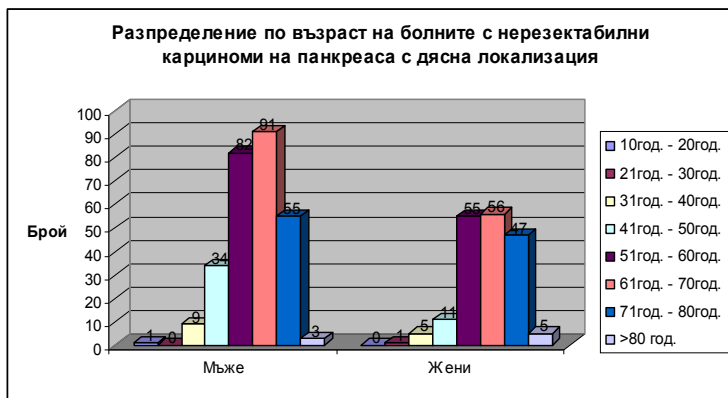


По отношение на пациентите с нерезектабилни карциноми на панкреаса, включени в проучването, отново най-засегнатата възрастова група е 51-70 години с превес на групата 61-70 години независимо от локализацията (лява или дясна).

Посочената зависимост е сигнификантно представена при мъжкия пол, докато при жените разликата в броя на пациентите на възраст 51-60 години и 61-70 години не е значим статистически (Фиг. №9 и №10).

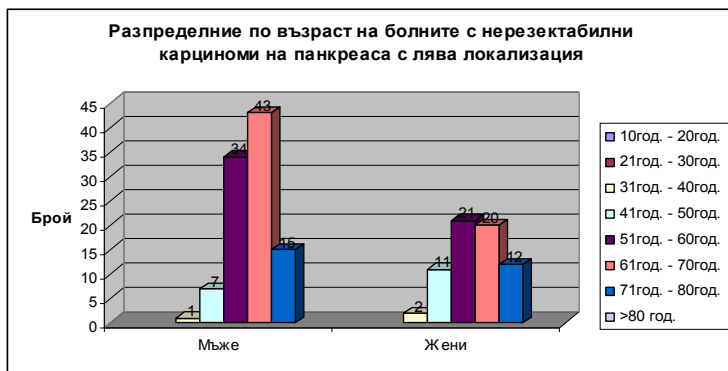
Фиг. №9 Разпределение по пол и по възраст на пациентите, оперирани в КОЧПХ по повод нерезектабилни карциноми на панкреаса с дясна локализация (1999-2011г.)

Фиг. №9



Фиг. №10 Разпределение по пол и по възраст на пациентите, оперирани в КОЧПХ по повод нерезектабилни карциноми на панкреаса с лява локализация (1999-2011г.)

Фиг. №10



➤ АНАМНЕСТИЧНИ, ОБРАЗНО- И ЛАБОРАТОРНО -
 ДИАГНОСТИЧНИ ДАННИ

Оформят се два типа оплаквания, характерни за туморите на панкреаса с дясна и лява локализация. Анамнестичните симптоми и синдроми, както и тези от физикалния преглед, разпределени според локализацията на нео процеса, са представени на табл. №5.

Табл. №5 Процентно разпределение на наблюдаваните оплаквания според установената локализация на рака на панкреаса при проследените в КОЧПХ пациенти

Табл. №5

Симптоми \ Локализация	Глава на панкреаса	Процесус унцинатус	Глава и тяло	Тяло	Тяло/Опашка	Опашка
механичен иктер (%)	67,11	43,75	28,07	8,08	3,45	4,17
симптом на Courvoisier (%)	42,24	37,5	25,44	7,07	3,45	0
загуба на телесна маса (%)	71,39	81,25	69,3	84,85	62,07	70,83
болка (%)	87,17	75	87,72	96,97	94,83	95,83
запек и диария (%)	13,9	25	13,56	7,07	6,9	12,5
диспептични смущения (%)	59,36	37,5	51,75	69,7	44,83	62,5
пруритус (%)	36,1	25	10,53	9,09	0	4,17
хепатомегалия (%)	17,65	18,75	19,3	6,06	13,79	16,67
температура (%)	4,28	0	1,75	0	1,72	4,17

Иктеричният синдром е характерен за пациентите с рак на панкреаса с дясна локализация. В изследваната серия 36,1% от болните с карцином на главата на панкреаса и 25% от пациентите с тумор в Processus uncinatus са съобщили за сърбеж по кожата. Нито един пациент с рак на прехода тяло/опашка на жлезата не е имал подобно оплакване. Симптомът на Courvoisier е установен при 42,24% от болните с рак на главата на панкреаса и при 37,5% - с локализация в Processus uncinatus. Такъв симптом не е наблюдаван при нито един от болните с рак на опашката на панкреаса.

Диспептичните оплаквания са чести симптоми, проявяващи се с лек превес при болните с лява локализация на панкреатичния неопластичен процес (при 69,7% от случаите с карцином в тялото срещу 59,36% - в главата). По отношение на болковата симптоматика, същата е представена във висок процент, независимо от разположението на туморите. Среща се при 96,97% от болните с

карциноми на тялото и 95,83% при локализация в опашката срещу 87,17% при случаите с тумори на главата на панкреатичната жлеза. Друг неспецифичен симптом при повечето от пациентите с рак на панкреаса, независимо от локализацията, е загубата на телесна маса. Диспептичните оплаквания като запек или диария (7-25%), фебрилитетът (<4,3%) и хепатомегалията (6-19%) са по-рядко срещани.

В предоперативния диагностичен комплекс от образни изследвания са включени - УЗД на коремните органи, КТ на коремни органи и по-рядко МРТ, ЕРХПГ, ЕУЗД. Разпределението на най-често използваните образно-диагностични методи, приложени при пациентите с нерезектабилни карциноми на панкреаса, са представени на Фиг. №12.

Фиг. №12 Образно-диагностични методи, приложени при пациентите с нерезектабилни карциноми на панкреаса



Данните показват, че най-често използваният метод в представената серия е КТ с интравенозно контрастиране, тъй като освен за диагностика (установяване на наличен тумор на панкреаса), е подходяща и за предоперативно стадиране.

УЗД е другата рутинно прилагана диагностична техника. Тя е подходяща за скрининг поради липсата на лъчево натоварване и сравнително ниската ѝ цена. На Фиг. №15 като пример представяме типичен ехографски образ на тумор, който ангажира главата на панкреаса. Според ехографското изследване формацията в най-

големия си размер е 38мм. Тъй като възможностите на УЗД за стадиране са ограничени е уместно след нея да се пристъпи към КТ стандартно или МРТ, ПЕТ. Конкретно в представения случай след УЗД се направи КТ за оценка възможността за резекция на процеса като се има предвид установения ехографски размер на формацията, доброто общо състояние и възрастта (55 години) на пациентката. За съжаление данните от КТ показаха наличие на формация с дм 40мм в главата на панкреаса, ангажираща Тг. Coeliacus. Поради установената находка, която се потвърди и интраоперативно, се пристъпи към палиативна оперативна намеса.

Фиг. №15 Е.М.З., 55-год. жена, ИЗ: 12941/661/2011г. – УЗД данни за ту формация в главата на панкреаса

Фиг. №15



Противно на казаното, в проследената от нас серия УЗД е използвана при по-малък брой болни, което е лесно обяснимо с факта, че много често пациентите постъпват в КОЧПХ с вече амбулаторно проведени високоспециализирани изследвания, без преди това да е използвана УЗД.

За да се оцени прогностичната точност на образните изследвания в проведеното от нас проучване сравнихме големината на тумора от образната диагностика и тази, установена интраоперативно. Статистическата обработка показва, че **средно интраоперативният размер на тумора е с около 8,67 мм по-голям от предоперативните данни, което е статистически значим резултат при $p=0,000$.**

Основен момент от образно-дигностичните резултати е не само установяването на самия тумор като факт, но и уточняване на взаимоотношенията му с подлежащите съдови структури, заобикалящите органи и регионалните лимфни възли, както и състоянието на панкреатичния канал. Данните спомагат за предоперативното стадиране и прецизирането на оперативната стратегия. Например, при пациент с установен нерезектабилен карцином на главата на панкреаса, силен болков синдром и образно-диагностични данни за силно дилатиран панкреатичен канал, приемаме, че симптоматиката най-вероятно се дължи и на развитата обструктивна панкреатопатия. Считаме, че в този случай най-ефективна палиация би се постигнала с извършването на панкреатикойеюностомия, в рамките на тройна деривация, с цел намаляване на налягането в протоковата система. Казаното може да се илюстрира с Фиг. №18.

Фиг. №18 Л.М.Ж., ИЗ 6996/504/ 2002г., КТ данни за тумор на главата на панкреаса с дилатация на панкреатичния канал
Фиг. №18



От направените лабораторни изследвания при пациентите с нерезектабилни карциноми на панкреаса са установени следните отклонения: повишен билирубин при 278 болни (42,84%), повишени трансаминази (AST, ALT) при 255 души (39,29%), повишени холестазни ензими: GGT при 333-ма (51,31%) и алкална фосфатаза при 273-ма (42,06%), нарушения в хемостазния статус - при 65 болни (14,64%). Анемичен синдром е установен при 205 пациенти (31,59 %) – лека степен (хемоглобин 100-119 g/L) – при 161 болни;

средна (хемоглобин 80-99 g/L) – при 37 болни, и тежка (хемоглобин под 80 g/L) – при 7 пациенти.

Предоперативно туморните маркери СА19-9 и СЕА са изследвани съответно при 216 (33,28 %) и 210 (32,37 %) пациенти с нерезектабилни тумори на панкреаса. Средните стойности в извадката на СА 19-9 е 448,98 (варира от 0,5 до 2085), а на СЕА – 20,46 (варира между 0,2 до 90,2). СА 19-9 е завишен при 165 пациенти от изследваните 216 души **т.е. сензитивността на метода е 76,38%**. Резултатите по отношение на СА19-9 са анализирани за всички пациенти с рак на панкреаса, оперирани в КОЧПХ, независимо от резектабилността. Той е завишен при 42,86 % от изследваните болни с карцином на панкреаса в I стадий, при 65,77% от болните във II - III стадий и при 73,89% от болните в IV стадий. От анализа става ясно, че **СА 19-9 е сигнификантно по-висок в стадий II - III ($p=0,008$) и в IV стадий ($p=0,001$).**

При 194 болни са изследвани и двата маркера. От тях при 63 (32,47%) пациенти и двата маркера са завишени, при 80 (41,24%) – само СА 19-9 е над нормата, а при 17 (8,76 %) – само СЕА.

През 2010г. се започна изследването на туморен маркер СА 242. Проследен е при 84 болни с туморозни образувания (доброкачествени и злокачествени) на хепатобилиарната и панкреасната система. От тях 63 пациенти са с карцином на панкреаса. От тях маркерът е завишен при 43 души **т.е. сензитивността на метода по наши данни е 68,25%**. При останалите 21 болни с разнообразна патология – хроничен панкреатит, псевдокисти на панкреаса, рак на жлъчния мехур и др., само при 2 случая са установени гранични резултати по отношение на СА 242, а в останалите 19 – маркерът е отрицателен (**специфичност 90,48 %**).

СА 242 е завишен при 48,73 % от изследваните болни с карциноми на панкреаса в I стадий, при 62,85% от болните във II - III стадий и при 80,26 % от болните в IV стадий. От анализа става ясно, че **СА 242 е сигнификантно по-висок в стадий II - III ($p=0,04$) и в IV стадий ($p=0,003$).** При изследване на болните по отношение на стойностите на СА 242 според стадия и грейдинга се установява, **че пациентите в авансирал стадий с умеренодиференциран аденокарцином имат по-високи стойности спрямо тези с недиференциран тумор ($p=0,0038$).**

Сравнението между специфичността и сензитивността на СА 19-9 и СА 242 по наши данни е представена на таблица №9.

Както се вижда от нея, двата маркера имат сходна сензитивност, но СА 242 показва по-голяма специфичност от досега най-използвания СА 19-9. Прогностичната стойност на СА 242 по отношение на преживяемостта не може да бъде оценена в настоящото проучване поради ограничения период на събиране на данните.

Табл.№9 Сравнение на СА 242 и СА 19-9 според установените от нас резултати по отношение сензитивност, специфичност и позитивна предиктивна стойност на маркерите

Табл.№9

Изследван показател	СА 242*	СА 19-9*
Сензитивност	68,25%	76,38%
Специфичност	90,48%	81%
Позитивна предиктивна стойност	95,55%	89,5%

* При стойности на СА 242 >20 U/ml, СА 19-9>37 U/ml

➤ ПРЕДОПЕРАТИВНА ПОДГОТОВКА

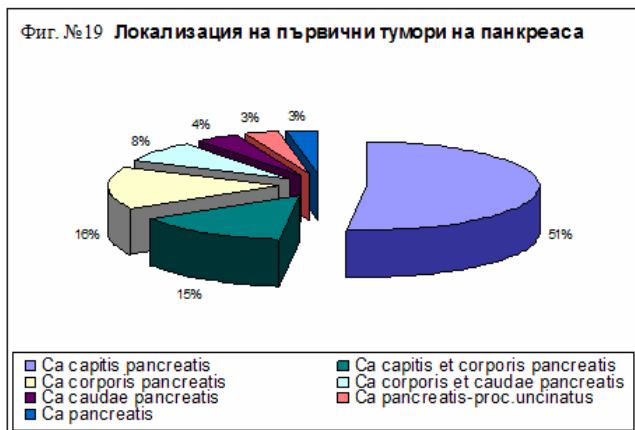
След диагностициране пациентите се подготвят за оперативно лечение. Извършват се ЕКГ и консултация с кардиолог, рентгенография на бял дроб и сърце, контрол и коригиране при необходимост на хематологичните показатели. Поради големия процент на отклонения в лабораторните показатели при пациентите с нерезектабилни карциноми на панкреаса, предоперативно са извършени инфузии на електролити и глюкозни разтвори при 79,45%, хемотрансфузии – при 24 пациенти (3,7%), апликация на витамин К – при 157 болни (24,19%), антибиотична профилактика – при 67,34 %. Приложение на хепатопротектори е осъществено при 51,31 % болни.

➤ КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧНИ ДАННИ

• ЛОКАЛИЗАЦИЯ НА ТУМОРА В ПАНКРЕАСА

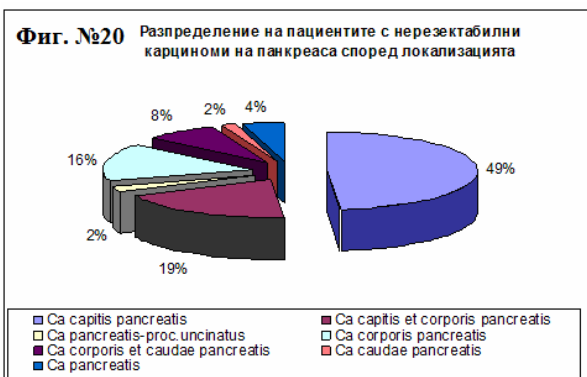
Локализацията на нео процеса на панкреаса при всички (919) пациенти, оперирани в КОЧПХ, е представена на Фиг. №19. От представените данни става ясно, че по-често срещаната локализация е дясната – при 69 % от болните.

Фиг. №19



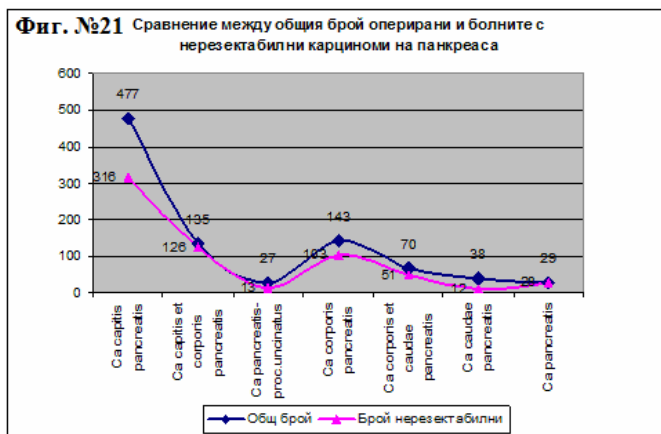
За да се сравнят общата група пациенти с рак на панкреаса с тези с нерезектабилни карциноми на жлезата се направи разпределение и на последните според локализацията на туморите (Фиг. №20). Както се вижда и от нея, дясната локализация е почеста и в извадката от пациенти с нерезектабилни тумори на панкреаса – при 70% от тях. Резултатът е почти идентичен с общата група т.е. установената разлика между двете групи по отношение разпределение на тумора според локализацията не е статистически значима.

Фиг. №20



При засягане на тялото на панкреаса процентът на нерезектабилните случаи се увеличава (Фиг. №21). Например, от случаите с карцином на главата на панкреаса 66,25% са нерезектабилни, а при обхващане и на тялото (пациенти с карцином с локализация глава/тяло) същият процент е 93,33 %. Представените данни показват, че **туморите с обхващане на тялото на панкреаса по-често не подлежат на радикална операция, което вероятно е резултат рядкото им дигностициране в ранен стадий.**

Фиг. №21



• СТАДИЙ НА ЗАБОЛЯВАНЕТО

Според TNM – класификацията (AJCC, 7-мо издание, 2010г.) са стадирани 90,14 % от пациентите с иноперабилни радикално карциноми на панкреаса, оперирани в КОЧПХ за периода 1999-2011г. Тъй като настоящето изследване е насочено към нерезектабилните случаи, то T-критерият е определян единствено клинично (предоперативно и интраоперативно). Позитивният N-критерий в 46,53 % от случаите е установен патологоанатомично, а при останалите пациенти, стадирани като N1, стадият е определен клинично на базата на образните изследвания и интраоперативно според макроскопския вид на регионалните лимфни възли. Далечни метастази са установени при 334 (51,46 %) пациенти с нерезектабилни карциноми на панкреаса. От тях в 89,52 % позитивният M– критерий е определен патологоанатомично, а само

при 10,48 % не е взета биопсия поради тежко общо състояние, високостепенен иктер или риск от кървене. Разпределението на пациентите според стадия е представено в таблица №11.

Табл. №11 Разпределение на проследените болни с нерезектабилни карциноми на панкреаса според стадия на заболяването
Табл. №11

Стадий	Брой	%
IIb	30	4,623
III	221	34,052
IV	334	51,464
няма данни	64	9,861
Общо	649	100

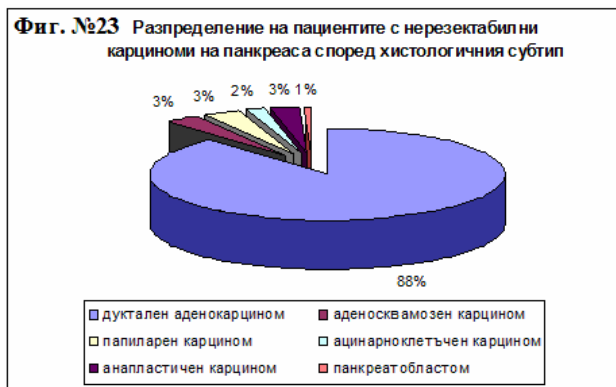
Въпреки агресивния подход, възприет в КОЧПХ с цел повишаване на резектабилността, 30 пациенти във IIb стадий (T3N1M0) са преценени като нерезектабилни. Причина за това е установяването на инфилтрация на голямо протежение на V.portae или V.mesenterica sup., често комбинирана с тромбоза, но без засягане на Tg.coeliacus и A.mesenterica sup. Други фактори, които не биха позволили в IIb стадий извършването на радикална оперативна намеса, комбинирана със съдова резекция, са тежкото общо състояние или напредналата възраст (над 70 години) на пациентите.

• ХИСТОМОРФОЛОГИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА И СТЕПЕН НА ДИФЕРЕНЦИАЦИЯ НА ТУМОРА

От оперираните 649 пациенти с нерезектабилни карциноми на панкреаса в 76 (11,71%) от случаите не е взета биопсия поради тежко общо състояние, високостепенен иктер или риск от кървене. Останалите 573 са хистологично верифицирани. При 153 от тях е взет материал за хистологично изследване предимно чрез иглата на Vim-Silvermann. Сравнително рядко използваме Fine needle биопсия, тъй като взетият по този начин материал е в минимално количество и това затруднява хистологичното доказване на заболяването. При малък брой пациенти е възможно извършването на ексцизионна биопсия на тумора. Разпределението на пациентите с нерезектабилни тумори на

панкреаса според установените хистологични субтипове е представено на Фиг. №23.

Фиг. №23



Използвана е тристепенната скала за грейдинг (G) – G1 (високодиференциран), G2 (умеренодиференциран) и G3(нискодиференциран). Най-често срещани в проследената серия пациенти са умеренодиференцираните карциноми. От друга страна, само 5% от болните са с високодиференцирани форми на рак на панкреаса, което е свързано и с лошата прогноза на заболяването (Фиг. №24).

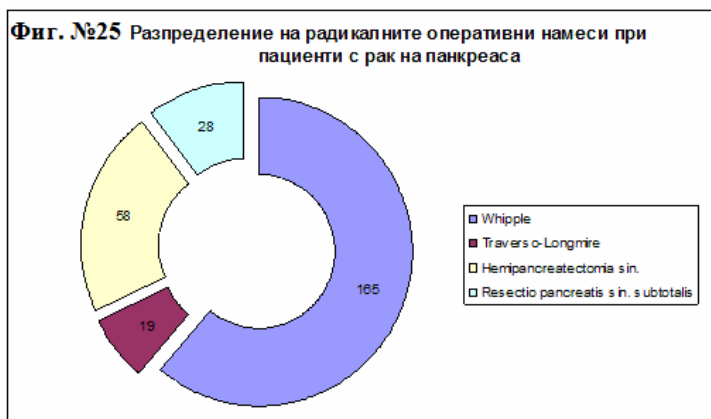
Фиг. №24



➤ ОПЕРАТИВНИ НАМЕСИ И РАНЕН СЛЕДОПЕРАТИВЕН ПЕРИОД

За периода 1999-2011г. в КОЧПХ са оперирани 919 пациенти с рак на панкреаса. Радикално оперирани са 270 болни. При най-голям брой от пациентите карциномите са локализирани в главата на панкреаса, което обяснява и факта, че най-голям дял от извършените радикални операции заемат дуоденопанкреатичните резекции – при 184 души. Извършени са 165 ДХПЕ по Whipple и 19 ДХПЕ по Traverso-Longmire. Леви резекции са приложени при 86 болни, съответно 58 леви хемипанкреатектомии и 28 леви субтотални резекции.

Фиг. №25



Останалите 649 пациенти, обект на настоящето проучване, са подложени на различни по обем палиативни намеси (591 случая) и експлоративна лапаротомия с биопсия (58 болни). Изборът на оперативна техника при тези пациенти зависи от интраоперативната находка и проявените оплаквания, които трябва да бъдат купирани чрез палиативните процедури. На Фиг. №26 е показан случай, при който дуоденумът е силно дилатиран поради притискане от голяма туморна формация на панкреаса, ангажираща цялата жлеза. Същият пациент е хоспитализан по повод иктеричен синдром и поради наличната дуоденална обструкция в този случай е приложена двойна деривация.

Фиг. №26 Н.Й.Н., 69 г., ИЗ 29131/2011г.; интраоперативна находка – туморна формация, ангажираща целия панкреас, компримираща дуоденума, който е дилатиран във всичките си участъци.

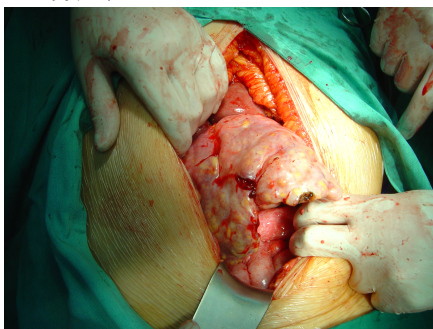
Фиг. №26



На Фиг. № 27 е представен случай с множество чернодробни метастази от карцином на главата на панкреаса. Както се вижда и от снимката, биопсия бе взета чрез ексцизия на една от лезиите в черния дроб и поради налични диспептични оплаквания и иктер се извърши двойна деривация.

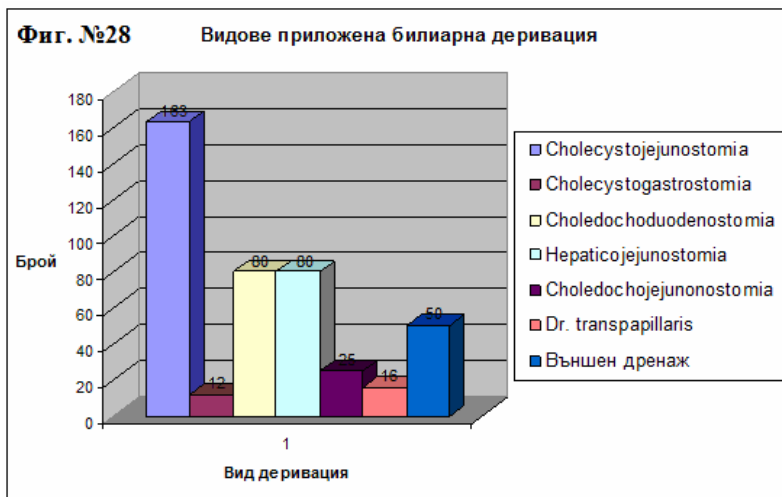
Фиг. №27 З.Д.Ц., 65г., ИЗ 26981/2011г. – Т4 карцином на главата на панкреаса с множество мета в черния дроб, показани на снимката

Фиг. №27



Билиарна деривация е приложена при 426 болни (72,08%). На Фиг. №28 е представено разпределението на различните хирургични техники, използвани в КОЧПХ за жлъчен дренаж.

Фиг. №28



Динамиката в разпределението на описаните техники по години е показано на следващата графика (фиг. №29).

Фиг. №29 Разпределение по години на типовете билиарна деривация, извършвани в КОЧПХ

Фиг. №29



Увеличаващото се предпочитане на ХДА е резултат от протезирането ѝ със силиконов дрен, фиксиран към анастомозата.

Както се вижда от кривата, нараства приложението на хепатико/холедохойеюностомия, за сметка намаляване на използването на най-честата до 2004г. техника на холецистойеюностомия.

В КОЧПХ са постъпили 17 пациенти с нерезектабилен рак на панкреаса поради рецидив на иктер, при които предходно е била извършена холецистойеюностомия, ХДА или е поставен ендоскопски или перкутанно стент в D.choledochus. Предходната намеса е била средно 7 месеца преди хоспитализацията в КОЧПХ. При тези пациенти за решаване на жлъчния отток е осъществена хепатико/холедохойеюностомия. За избягване на подобни повторни оперативни намеси, при очаквана преживяемост над 6 месеца (добро общо състояние, липса на далечни метастази) ние предпочитаме извършването на „по-висока” билиарна анастомоза.

През последните години започнахме да прилагаме нова модификация на екип от КОЧПХ с поставяне на „погребан” в Ductus cysticus транспапиларен дренаж. Целта е намаляване на оперативната травма при силно увредени пациенти с авансирани и обикновено вече метастазирани карциноми на панкреаса. При проследените 16 болни с извършената модификация до края на живота на пациентите не сме наблюдавали рецидиви на иктера.

Броят на пациентите с поставен оперативно външен или външно-вътрешен дренаж по години е относително постоянен поради факта, че прилагаме техниката обикновено по витални индикации, при пациенти с високостепенен иктер, в изключително тежко общо състояние, които са имали противопоказания за ендоскопско стентирание или ПТХГ с дренаж. Предпочитана техника е тази на трансхепатален дренаж по типа Sayrol – при 23 пациенти (46% от болните с поставен външен дренаж) като стремежът е дренажът да премине транспапиларно, с което се осъществява външно-вътрешен дренаж. Външно-вътрешният дренаж позволява по-стриктно наблюдение на състоянието на билиарния тракт, както и манипулации върху дренажната система – промивки, локална антибиотична терапия, рентгенов контрол. При прорастване на тумора и запушване на дрена, той би могъл да бъде изваден и през вече оформения канал да се постави само външен дренаж. При 5 пациенти външен дренаж е поставен поради извършена вече предходна билиарна деривация, рецидив на иктера и изчерпани оперативни възможности за изцяло вътрешен дренаж на жлъчния сок.

Пациентите, които са хоспитализани в КОЧПХ поради иктеричен синдром и е диагностициран рак на панкреаса, но са абсолютно иноперабилни поради силно увредено общо състояние, се насочват за поставяне на транскутанен билиарен дренаж. При значимо подобряване на състоянието пациентите могат да бъдат оперирани с цел подобряване на преживяемостта и качеството им на живот.

При 488 (82,57%) пациенти е извършена ГЕА за решаване на гастроинтестиналния пасаж. Предпочитана техника е извършването на предна ГЕА с подлежаща Браунова анастомоза. Такава е извършена при 429 пациенти (87,91% от посочените 488 болни). При силно увредени болни с очаквана ниска преживяемост и авансирал нео процес на панкреаса се предпочита задна ретроколична анастомоза по Хакер за решаване на пасажа при намаляване на оперативната травма. Извършена е при 59 случая.

Интерес представляват пациентите с нерезектабилни карциноми на панкреаса с дясна локализация и изборът при тях на единична (билиарна) деривация или комбинация с ГЕА. В настоящото проучване палиативна намеса е извършена при 437 пациенти с дясна локализация на тумора. При 351 (80,32 % от тях) е направена ГЕА. От тях в 301 случая анастомозата е извършена в рамките на двойна или тройна деривация. ГЕА без жлъчна деривация е извършена при 50 болни с дясна локализация на карциноми на панкреаса, от които при 38 пациенти е извършена вече билиарна деривация т.е. те са развили по-късно дуоденална обструкция. Обикновено това става средно 2-3 месеца след предходната интервенция. Останалите 12 болни са били в увредено общо състояние, със смущения в гастроинтестиналния пасаж, но без стоп в оттичането на жлъчката, поради което не е предприета и билиарна деривация.

Панкреатична анастомоза е предприета в случаите с обструктивна панкреатопатия. Извършена е при 10 пациенти с нерезектабилни карциноми на панкреаса. В 9 случая е осъществена панкреатикойеюностомия и само при 1 пациент е приложена панкреатогастростомия. От тях при 6 болни е извършена тройна деривация, а при останалите 4 пациенти е направена панкреатична анастомоза и ГЕА поради наличие на предходна билиарна деривация. Тройната деривация се предпочита в случаите, когато туморите на панкреаса са с ограничени размери, но с прорастване към съдовете – клонове на V.portae или A.mesenterica superior, и не

са показани за резекция, но се предполага по-голяма продължителност на следоперативния период.

От дълги години в КОЧПХ се правят денервиращи операции за купирание на болката. Най-често се извършват едностранни или двустранни ганглиектомии. Към този тип намеса е пристъпвано във всички случаи, когато е било възможно достигането и идентифицирането на съответните структури. За проследения период са извършени ганглиектомии при 74 пациенти (12,52 %), от които 51 са случаи с дясна локализация на тумора. Само при 23 болни с нерезектабилен карцином в тялото и опашката на панкреаса техниката е била възможна. Осъществени са 58 десни, 4 леви и 12 билатерални ганглиектомии, които са приложени самостоятелно или комбинирано (Табл. №12). При 5 от описаните по-горе случаи е извършена само ганглиектомия с ГЕА поради наличие на предходна жлъчна анастомоза. В КОЧПХ се предпочита комбинирането на двойна деривация с ганглиектомия, с което се постига купирание на трите основни симптоми, свързани с наличието на карцином на панкреаса.

Табл. №12 Разпределение на палиативните намеси според извършването на ганглиектомии

Табл. №12

	Брой	%
Ганглиектомия, жлъчна анастомоза, ГЕА	46	62,16
Ганглиектомия, ГЕА	14	18,92
Ганглиектомия, холецистектомия, ГЕА	3	4,05
Ганглиектомия	11	14,86
Общо	74	100

Разпределение според извършването на единична (билиарна), двойна или тройна деривация е направено само по отношение на пациентите с нерезектабилен карцином на панкреаса с дясна локализация, тъй като при тези с тумор, разположен в тялото или опашката на панкреаса, подобно разделяне не би било екзактно, тъй като обикновено при тях липсва иктеричен синдром и жлъчна анастомоза не се налага.

Фиг. №30



Както се вижда от фиг. №30, предпочитаната в КОЧПХ палиативна намеса е извършването на двойна деривация. Когато е възможно, тя се комбинира с ганглиектомия. Само билиарна деривация е извършвана при увредени, иктерични болни, обикновено с авансирал и метастазирал нео процес, или при такива с предходно извършена по някакъв повод ГЕА.

➤ СЛЕДОПЕРАТИВНИ РЕЗУЛТАТИ

В ранния следоперативен период се развиха усложнения при 111 (17,10 %) от пациентите с нерезектабилни карциноми на панкреаса. Според характера им ги разделяме на две групи – нехирургични и хирургични (Табл.№13, 14). Броят на типовете усложнения е по-голям от броя на пациентите, развили такива, тъй като в някои случаи са наблюдавани повече от едно усложнение.

Табл. №13 Наблюдавани хирургични усложнения при пациентите, оперирани в КОЧПХ по повод нерезектабилни тумори на панкреаса

Табл. №13

Хирургични усложнения	Брой
Супурация	13
Дехисценция	3
Кървене от ГИТ	21
Кървене (от оперативна рана, интраабдоминално)	4
Билиом/Субфреничен абсцес	2
Персистиращ иктер/Чернодробна недостатъчност	14
Теч на жлъчка от контактните дренажи	4
Чревна фистула	1
Инсуфициенция на чревни анастомози	1
Гастропареза	3
Панкреатит	1
Общо	64

Табл. №14 Наблюдавани нехирургични усложнения при пациентите с нерезектабилни тумори на панкреаса

Табл. №14

Нехирургични усложнения	Брой
БТЕ	11
Пневмония	9
Ателектази	2
Белодробен застой	2
Плеврален излив	2
ОМИ	6
Сърдечно-съдова недостатъчност, ритъмни нарушения	9
Хипертонични кризи	3
Тромбофлебит	2
Инсулт	2
Парези/Неврит	3
Психоза	8
Полиорганна недостатъчност/ Карциномна интоксикация	10
Общо	69

В резултат на появилите се усложнения се наложиха 16 релапаротомии (2,46%). Наблюдаваната ранна следоперативна смъртност е 7%, като тя е свързана предимно с нехирургични усложнения. Разпределението на починалите болни според причината за смъртта е представена на таблица №16.

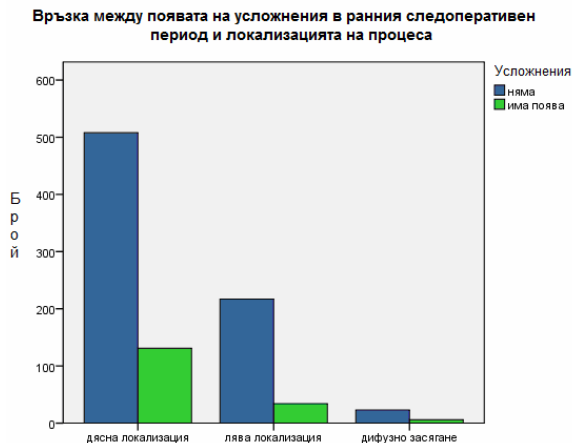
Табл. №16 Разпределение по причини на починалите в ранния следоперативен период пациенти с нерезектабилни тумори на панкреаса

Табл. №16

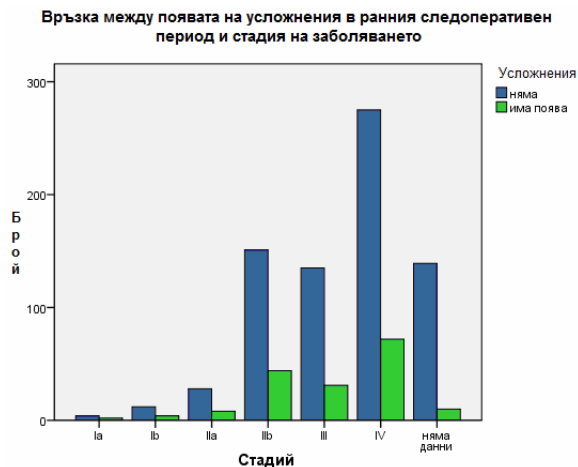
Причина за смъртта	Брой	%
Белодробна тромбемболия	11	23,91
Остър коронарен синдром	9	19,57
Чернодробна недостатъчност	10	21,74
Карциномна интоксикация/ Полиорганна недостатъчност	10	21,74
Дихателна недостатъчност (бронхопневмония,изливи,ателектази)	6	13,04
Общо	46	100

За да се установят факторите, влияещи на резултатите в ранния следоперативен период, се анализираха редица показатели. (Табл. №17 в дисертационния труд). Статистически значими рискови фактори за развитие на следоперативни усложнения (в това число и ранен следоперативен леталитет) са по-високите нива на тотален билирубин ($p=0,013$), директен билирубин ($p=0,04$) и Алкална фосфатаза ($p=0,043$). Друг значим фактор за развитие на следоперативни усложнения е извършването на хемотрансфузии периоперативно ($p=0,01$). Оперативното време, размерът на тумора, стойностите на туморните маркери, АСАТ, АЛАТ, ГГТ и хемоглобин не са сигнификантни по отношение ранните следоперативни резултати. Според пола и възрастта резултатите от анализа са сходни ($p > 0,05$). Направи се анализ по отношение локализацията на тумора и стадия на процеса в цялата извадка (всички 919 болни с рак на панкреаса, оперирани в КОЧПХ). По първия показател не се установи статистическа значимост, въпреки че е налице по-висок процент на усложнения при пациентите с дясна локализация на тумора ($p = 0,054$). Представените данни са илюстрирани на фиг. №31. От фиг. №32 се вижда, че следоперативните усложнения са по-чести при напредналите стадии на заболяването ($p = 0,005$).

Фиг. №31 Връзка между появата на усложнения в ранния следоперативен период и локализацията на туморите на панкреаса
Фиг. №31



Фиг. №32 Връзка между появата на усложнения в ранния следоперативен период и стадия на рака на панкреаса
Фиг. №32



Във връзка с избора на най-подходяща палиативна намеса са сравнени видовете палиативни намеси по отношение на появата на следоперативни усложнения и ранен леталитет. От направения

анализ не се установи сигнификантна разлика по отношение на използваната жлъчна деривация ($p=0,139$). Интерес представляват резултатите от сравняването на типовете деривация (единична, двойна или тройна) (Табл. №18 и Фиг. №33).

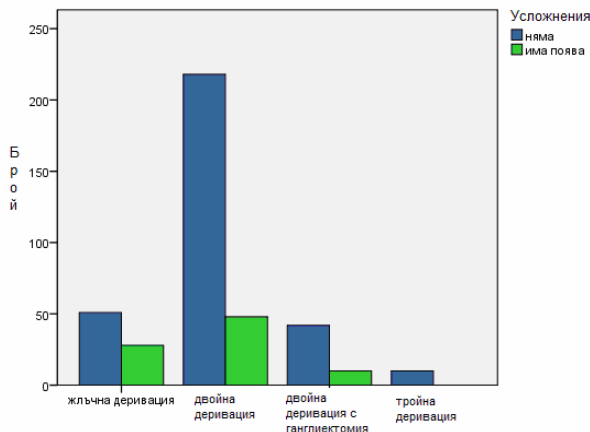
Табл. №18 Резултати от приложените Крос табулация и Chi-Square тест за сравнение между типа на осъществената палиативна намеса и появата на усложнения в ранния следоперативен период

Табл. №18

		Усложнения		
		няма	има поява	Общо
Палиативни намеси	жлъчна деривация	64,6%	35,4%	100,0%
	двойна деривация	82,0%	18,0%	100,0%
	двойна деривация+ ганглиектомия	80,8%	19,2%	100,0%
	тройна деривация	100,0%		100,0%
	Общо	78,9%	21,1%	100,0%
Chi-Square Тест				
		Стойност	Df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square		14,022	3	0.003
Likelihood Ratio		14,980	3	0.002
Linear-by-Linear Association		9,561	1	0.002

От таблицата №18 се вижда, че при единичната деривация процентът на случаите с проявени усложнения е по-голям и тази разлика е статистически значима ($p=0,003$). Този резултат е лесно обясним, поради факта, че в КОЧПХ се прилага единствено жлъчен дренаж (външен или вътрешен) само при болни с вискостепенен иктер, в силно увредено общо състояние и тежка придружаваща паталогия. В останалите случаи стандартно извършваме двойна деривация с или без ганглиектомия, следствие от което е ниският процент на следоперативни усложнения. Анализът по отношение на ранната следоперативна смъртност показва сходни резултати ($p=0,005$). Представените данни показват, че **стандартното извършване на двойна деривация е метод на избор, тъй като не води до повишаване на ранните следоперативни морталитет и морбидитет.**

Фиг. №33 Сравнение на типовете палиативни намеси по отношение поява на ранни следоперативни усложнения
Фиг. №33



➤ БОЛНИЧЕН ПРЕСТОЙ

Средният болничен престой на пациентите с нерезектабилни карциноми на панкреаса е 15,06 дни в интервала между 4 и 32 дни, като средният предоперативен престой е 4,08 дни, а следоперативният – 11,49 дни. **При сравняване на болничния следоперативен престой на пациентите, подложени на единична (билиарна) и двойна деривация, не се установява сигнификантна разлика ($p = 0,087$).**

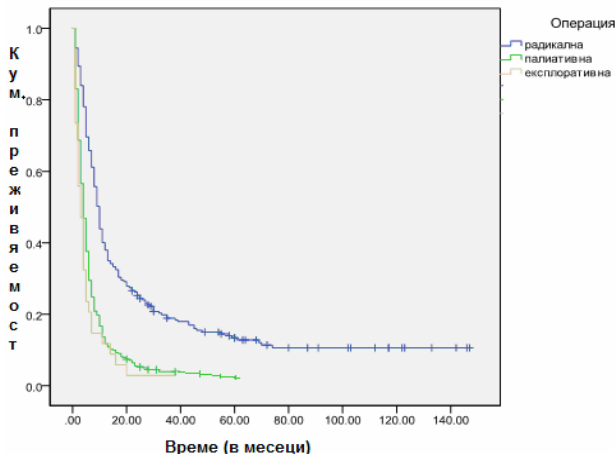
➤ ПРЕЖИВЯЕМОСТ

Проследяването на преживяемостта на пациентите, оперирани в КОЧПХ по повод рак на панкреаса, е до петата година след операцията. Общата 5-годишна кумулативна преживяемост на всички 919 пациенти, оперирани в КОЧПХ, е 7%. Преживяемостта на пациентите с нерезектабилни карциноми на панкреаса, подложени на палиативни и експлоративни лапаротомии, сравнена с тази на болните с радикална оперативна намеса, е сигнификантно по-ниска. Зависимостта е представена на Фиг. №35.

Фиг. №35 Кумулативна преживяемост на пациентите с радикална и палиативна намеса

Фиг. №35

Наблюдавана преживяемост според типа на оперативната намеса



Преживяемостта на пациентите с нерезектабилни карциноми на панкреаса по обясними причини е по-подходящо да се представя в месеци. Средната преживяемост на болните, подложени на палиативни намеси, е 8,864 месеца при 95% доверителен интервал 7,086 – 10,641 месеца. Наблюдавани са единични случаи с преживяемост над 24 месеца. Болните с експлоративна лапаротомия са преживели средно 6,029 месеца. За сравнение пациентите, при които е осъществена радикална резекция, имат средна преживяемост приблизително 28 месеца при 95% доверителен интервал 22,212 – 33,776 месеца. Разликата в преживяемостта по отношение на приложените оперативни намеси (радикална, палиативна, експлоративна) е статистически значима (Табл. №19).

За да се оцени статистически влиянието на типа на приложената хирургична намеса върху преживяемостта се използваха методите на Mantel-Cox, Breslow и Tarone-Ware. И трите теста показаха, че видът на приложеното лечение представлява значим предиктор на преживяемостта ($p=0,000$).

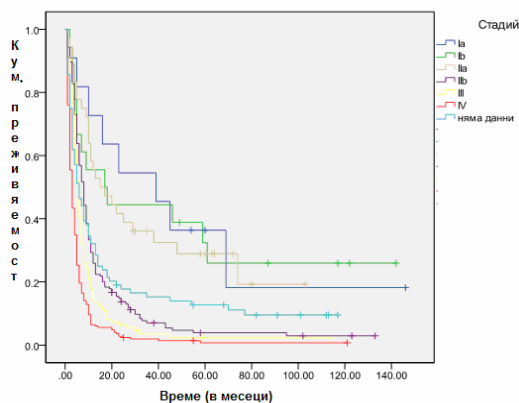
Табл. №19 Средна и медианна преживяемост на пациентите, оперирани по повод рак на панкреаса в зависимост от приложената намеса

Средна и медианна преживяемост								
Операция	Средна				Медианна			
	Изчислена	Ст.грешка	95% Доверителен интервал		Изчислена	Ст.грешка	95% Доверителен интервал	
			Лява граница	Дясна граница			Лява граница	Дясна граница
Радикална	27.994	2.950	22.212	33.776	10.000	546	8.930	11.070
Палиативна	8.864	.907	7.086	10.641	4.000	253	3.505	4.495
Експлоративна	6.029	1.757	2.586	9.472	3.000	728	1.574	4.426
Общо	15.464	1.244	13.026	17.902	5.000	245	4.520	5.480

Общо сравнение			
	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	93.499	2	.000
Breslow (Generalized Wilcoxon)	97.111	2	.000
Tarone-Ware	101.104	2	.000

По отношение на пол и възраст не се наблюдава сигнификантна разлика в преживяемостта (съответно $p=0,901$ и $0,323$) като същата зависимост се наблюдава и при нерезектабилните случаи (Log Rank = $0,741$). Стадият на неоплазията е значим прогностичен фактор ($p = 0,000$) за преживяемостта (фиг. №37 и Табл. №20). От кривите ясно се вижда, че с напредване на процеса прогнозата се влошава.

Фиг. №37 Кумулативна преживяемост на пациентите с рак на панкреаса в зависимост от стадия на заболяването



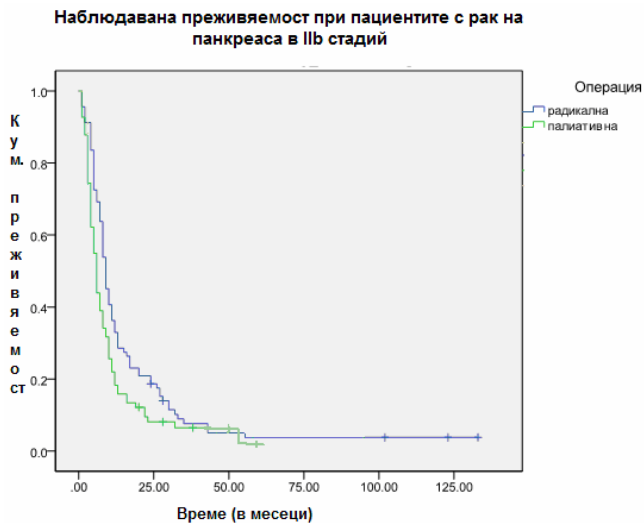
Данните, представени в Таблица №20, показват, че с напредване на стадия, намалява преживяемостта, независимо от вида на извършената оперативна намеса. Интерес обаче представляват резултатите по отношение на т.е. borderline тумори (стадий IIb) и авансиралите такива (стадии III и IV). И в трите групи се установява по-висока средна преживяемост при пациентите, подложени на резекция. Дори при наличие на далечни метастази, както се вижда от таблицата, при извършена резекция, преживяемостта се увеличава приблизително двойно (9,97 месеца срещу 5,426 месеца).

Табл. №20

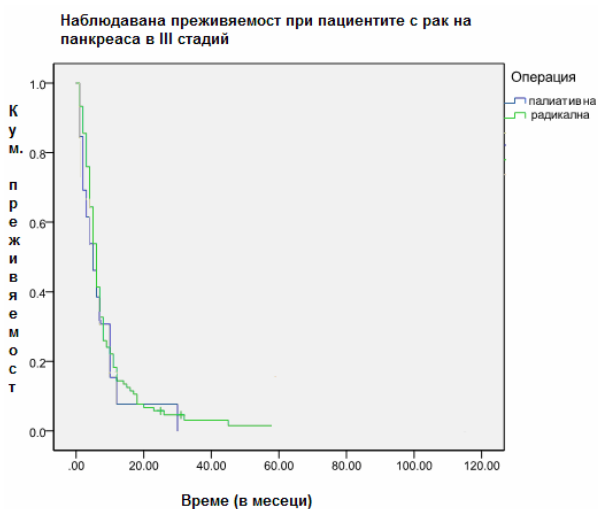
Табл. № 20 Средна и медианна преживяемост в зависимост от стадия и типа на извършената намеса									
Стадий	Операция	Средна				Медианна			
		Изчислене на грешка	Ст. грешка	95% Доверителен интервал		Изчислена грешка	Ст. грешка	95% Доверителен интервал	
				Лява граница	Дясна граница			Лява граница	Дясна граница
Ia	Радикална	51.727	16.541	19.306	84.148	39.000	15.964	7.711	70.289
Ib	Радикална	51.259	13.597	24.609	77.910	17.000	9.546	.000	35.710
IIa	Радикална	39.499	7.157	25.472	53.526	17.000	7.465	2.370	31.630
IIb	Радикална	17.089	2.760	11.681	22.498	9.000	.678	7.671	10.329
	Палиативна	11.972	2.281	7.501	16.442	6.000	.599	4.826	7.174
III	Радикална	9.956	1.688	6.647	13.265	6.000	419	5.179	6.821
	Палиативна	7.427	1.616	6.260	12.593	6.000	419	5.180	6.820
IV	Радикална	9.970	2.394	5.277	14.662	6.000	946	4.145	7.855
	Палиативна	5.426	.912	3.639	7.212	3.000	208	2.592	3.408
	Експлоративна	3.810	.970	1.908	5.711	2.000	378	1.259	2.741

За пациентите с нерезектабилни карциноми на панкреаса, обект на проучването, средната преживяемост според стадия е както следва: 7,43 месеца при извършена палиативна намеса в III стадий, 5,43 месеца при извършена палиативна и 3,81 месеца при експлоративна лапаротомия в IV стадий. Графично зависимостта между преживяемостта и типа на оперативното лечение според стадия е представена на Фиг. №38, 39 и 40.

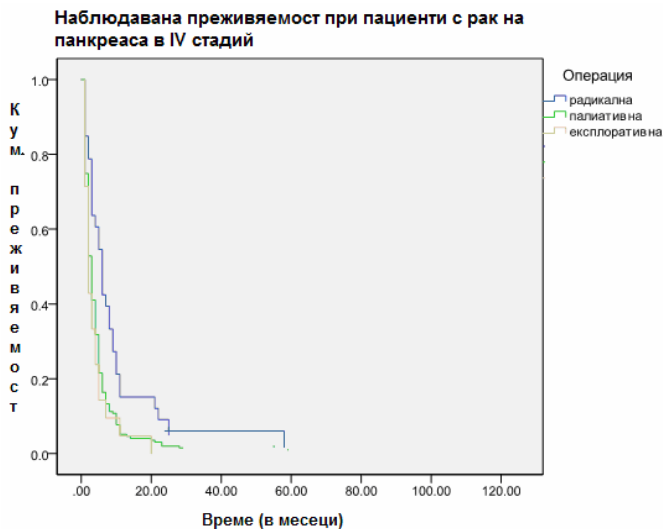
Фиг. №38 Кумулативна преживяемост на пациентите с рак на панкреаса в IIb стадий според типа на извършената намеса
 Фиг. №38



Фиг. №39 Кумулативна преживяемост на пациентите с рак на панкреаса в III стадий според типа на извършената намеса
 Фиг. №39

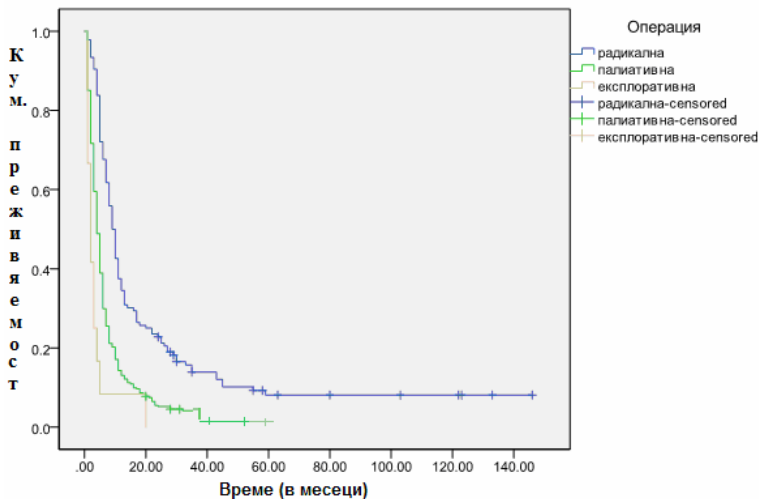


Фиг. №40 Кумулативна преживяемост на пациентите с рак на панкреаса в IV стадий според типа на извършената намеса
 Фиг. №40

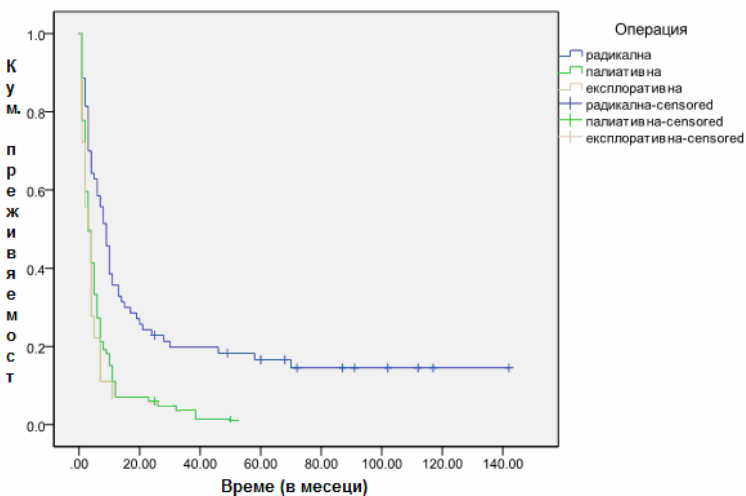


По отношение на локализацията на тумора средната преживяемост на пациентите с дясна локализация, подложени на палиативни намеси, е 9,126 месеца. При експлоративна лапаротомия тя е 3,75 месеца. При карцином с лява локализация и извършена палиативна операция средната преживяемост е по-ниска – 8,545 месеца. (Фиг. №41, 42)

Фиг. №41 Кумулативна преживяемост на пациентите с рак на панкреаса с дясна локализация според типа на извършената намеса
Фиг. №41



Фиг. №42 Кумулативна преживяемост на пациентите с рак на панкреаса с лява локализация според типа на извършената намеса
Фиг. №42

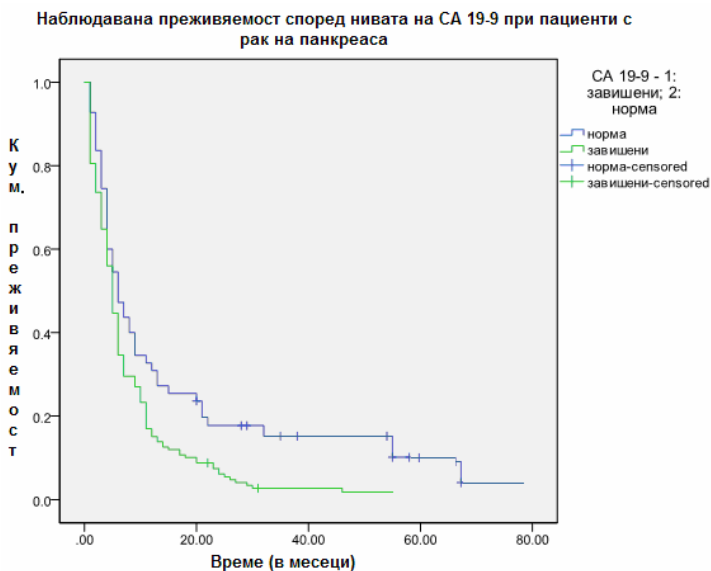


За да се установят прогностичните фактори на преживяемост се направи анализ на редица показатели както в общата извадка на оперираните пациенти с рак на панкреаса, така и само сред тези с нерезектабилни тумори.

Туморните маркери СА 19-9 и СЕА са статистически значими предиктори както за общата извадка, така и за пациентите, подложени на палиативни намеси. В общата група средната преживяемост на пациентите с нормални стойности на СА 19-9 е 15,114 месеца, докато тази на болните със завишени нива е 8,431 месеца. Приложените тестове Log Rank (Mantel-Cox), Breslow и Tarone-Ware за оценка влиянието на факторите върху продължителността на живот са сигнификантни - съответно 0,006, 0,038 и 0,019. При пациентите, подложени на палиативни операции, се наблюдава подобна зависимост. Преживяемостта на болните със завишен СА 19-9 е по-ниска. Графично зависимостите са представени на фиг. №43 и №44.

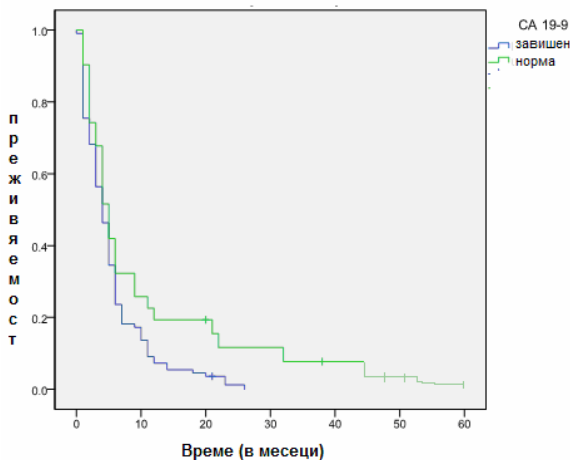
Фиг. №43 Кумулативна преживяемост на пациентите с рак на панкреаса според стойностите на СА 19-9

Фиг. №43



Фиг. №44 Кумулативна преживяемост според стойностите на СА 19-9 при пациентите с рак на панкреаса, оперирани палиативно
 Фиг. №44

Наблюдавана преживяемост според стойностите на СА 19-9 при пациенти с рак на панкреаса, подложени на палиативни намеси



Направи се анализ на продължителността на живот на оперираните пациенти с рак на панкреаса и според стойностите на СЕА предоперативно. Получените резултати са представени в таблица №21, №22 и Фиг. №45, №46. Установиха се значителни разлики в преживяемостта в зависимост от това, дали туморният маркер СЕА е в норма или е завишен предоперативно. По обективни причини най-значима разлика има в продължителността на живот на пациентите, които са радикално оперирани. Наблюдаваната средна преживяемост на болните с нормални стойности на СЕА е 17, 326 месеца, докато тази на пациентите със завишен маркер е едва 7,526 месеца. Сходна зависимост се открива и за палиативно оперираните болни. В групата на пациентите със завишен СЕА средната преживяемост е 4,755 месеца при 95% доверителен интервал 3,338 – 6,172 месеца. За тези с нормални стойности на СЕА средната продължителност на живот следоперативно е 7,625 месеца при 95% доверителен интервал 5,398 – 9,852 месеца. За да се установи дали получените резултати са статистически значими се приложиха тестовете на Mantel-Cox, Breslow и Tarone-Ware. Сигнификантно влияние на стойностите на туморния маркер СЕА се установи в

групата на радикално и палиативно оперираните (Табл. №22). По-силното влияние върху преживяемостта на СЕА се потвърди и чрез прилагане на Соx регресия.

Табл. №21 Средна и медианна преживяемост на оперираните пациенти с рак на панкреаса според предоперативните стойности на СЕА

Табл. №21

Средна и медианна преживяемост									
Операция	СЕА	Средна				Медианна			
		Изчислена	Ст. грешка	95% Доверителен интервал		Изчислена	Ст. грешка	95% Доверителен интервал	
				Лява граница	Дясна граница			Лява граница	Дясна граница
Радикална	Висок	7.526	1.488	4.611	10.442	7.000	1.435	4.188	9.812
	Норма	17.326	2.391	12.639	22.012	12.000	1.437	9.183	14.817
	Общо	14.367	1.808	10.823	17.911	9.000	1.452	6.155	11.845
Палиативна	Висок	4.755	.723	3.338	6.172	3.000	.495	2.030	3.970
	Норма	7.625	1.136	5.398	9.852	4.000	.494	3.032	4.968
	Общо	6.562	.770	5.053	8.071	4.000	.467	3.085	4.915
Експлоративна	Висок	1.667	.667	.360	2.973	1.000	.	.	.
	Норма	6.750	4.460	.000	15.493	2.000	1.500	.000	4.940
	Общо	4.571	2.608	.000	9.684	2.000	1.309	.000	4.566
Общо	Общо	8.911	.805	7.333	10.490	5.000	.389	4.238	5.762

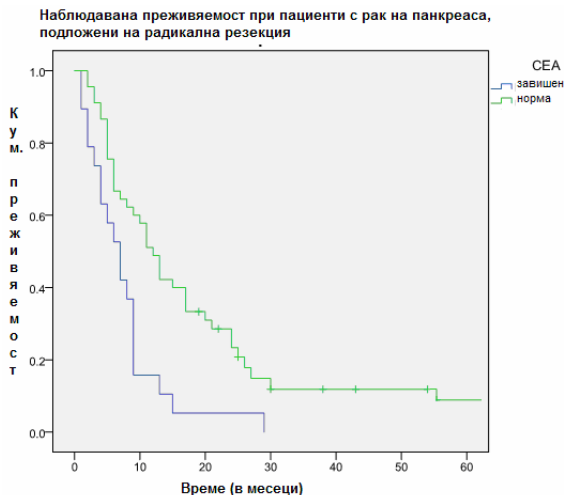
Табл. №22 Резултати от приложените статистически методи за оценка на влиянието на СЕА върху преживяемостта

Табл. №22

Статистическа значимост на СЕА за преживяемостта				
Операция		Chi-Square	df	Sig.
Радикална	Log Rank (Mantel-Cox)	9.439	1	.002
	Breslow	8.562	1	.003
	Tarone-Ware	9.204	1	.002
Палиативна	Log Rank (Mantel-Cox)	3.988	1	.046
	Breslow	3.711	1	.054
	Tarone-Ware	3.772	1	.052
Експлоративна	Log Rank (Mantel-Cox)	1.422	1	.233
	Breslow	1.241	1	.265
	Tarone-Ware	1.336	1	.248

Фиг. №45 Кумулативна преживяемост при радикално оперираните пациенти с рак на панкреаса според предоперативните стойности на СЕА

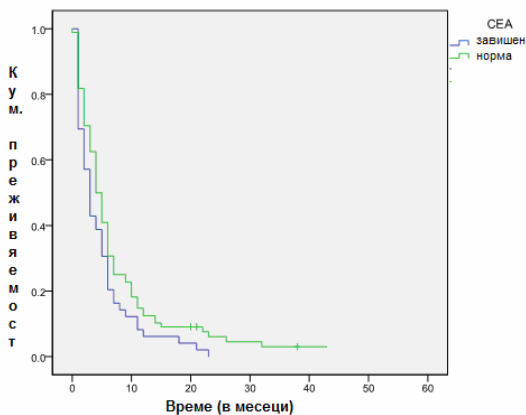
Фиг. №45



Фиг. №46 Кумулативна преживяемост при палиативно оперираните пациенти с рак на панкреаса според предоперативните стойности на СЕА

Фиг. №46

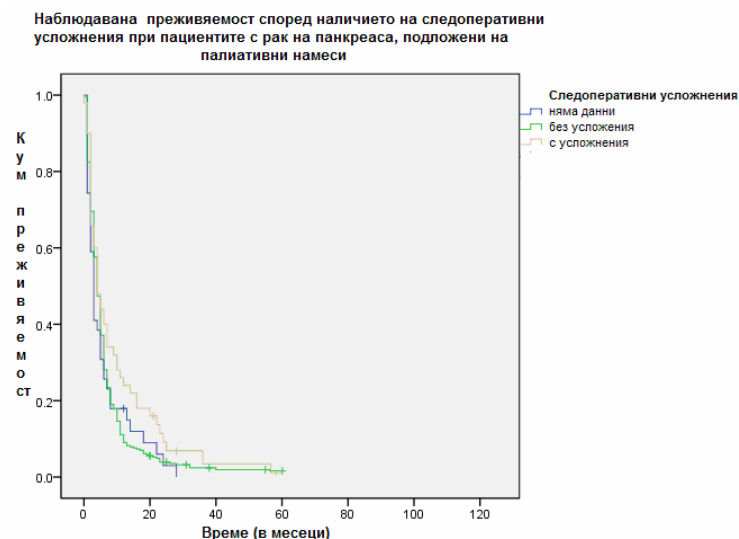
Наблюдавана преживяемост според стойностите на СЕА при пациенти с рак на панкреаса, подложени на палиативни намеси



Друг фактор, който се анализира за влияние върху следоперативната продължителност на живот, е наличието на усложнения в ранния следоперативен период (Фиг. №47). Не се установи статистическа значимост на този показател, независимо от типа на приложеното оперативно лечение при болните с рак на панкреаса. Тестовите на Log Rank (Mantel-Cox), Breslow (Generalized Wilcoxon) и Tarone-Ware за пациентите, подложени на палиативна намеса, имат стойности съответно 0,107, 0,214 и 0,169.

Фиг. №37 Кумулативна преживяемост според наличието на следоперативни усложнения на пациентите с рак на панкреаса, подложени на палиативни намеси

Фиг. №37



За да се прецизира изборът на най-подходяща оперативна стратегия при пациентите с нерезектабилни карциноми на панкреаса, сравнихме различните приложени деривации по отношение на преживяемостта. От анализа се установява, че болните, при които е извършена двойна деривация имат по-голяма средна преживяемост от тези, подложени само на билиарна деривация (9,846 месеца срещу 8,033 месеца). Резултатът обаче няма статистическа значимост (Табл. № 23, №24 и Фиг. №48).

Табл. №23 Средна и медианна преживяемост според типа на приложената деривация при пациенти с нерезектабилни тумори на панкреаса

Средна и медианна преживяемост								
	Средна преживяемост				Медианна преживяемост			
	Изчислена	Ст. грешка	95% Доверителен интервал		Изчислена	Ст. грешка	95% Доверителен интервал	
			Лява граница	Дясна граница			Лява граница	Дясна граница
Палиативна намеса								
Билиарна деривация	8.033	1.113	5.852	10.213	5.000	.594	3.835	6.165
Двойна деривация	9.846	.764	8.349	11.343	6.000	.562	4.899	7.101
Двойна деривация с ганглиектомия	9.008	1.415	6.235	11.782	5.000	.790	3.452	6.548
Тройна деривация	5.000	1.125	2.794	7.206	5.000	.609	3.807	6.193
Общо	9.410	.598	8.239	10.582	5.000	.427	4.163	5.837

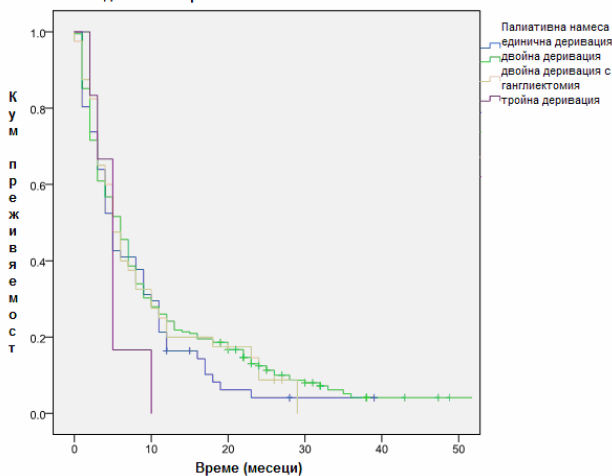
Табл. №24 Влияние на типа на приложената деривация върху преживяемостта на пациенти с нерезектабилни тумори на панкреаса
Табл. №24

Общо сравнение

	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	2.220	3	.528
Breslow (Generalized Wilcoxon)	.649	3	.885
Tarone-Ware	1.227	3	.746

Фиг. №48

Фиг. N48 Наблюдавана преживяемост при пациентите с рак на панкреаса, подложени на различни палиативни намеси



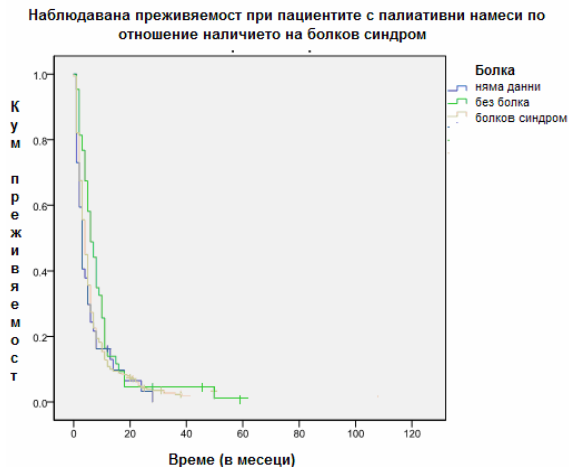
Един от симптомите, който силно влияе на качеството на живот, е болката. Именно поради тази причина анализирахме фактора за прогностичност по отношение на преживяемостта. Във всички групи оперирани пациенти (радикално, палиативно, експлоративна лапаротомия с биопсия) средната преживяемост е пониска при тези с изразен болков синдром предоперативно. Статистическа значимост на фактора се установява в групата на палиативно оперираните (Breslow (Generalized Wilcoxon) – 0,007 и Tarone-Ware – 0,02). Тази зависимост показва нуждата от прилагане на вид денервация, което води както до подобряване качеството на живот, така и на преживяемостта (Табл. №25 и фиг. №49).

Табл. №25 Средна и медианна преживяемост според наличието на болков синдром предоперативно при пациентите, оперирани по повод рак на панкреаса

Табл. №25

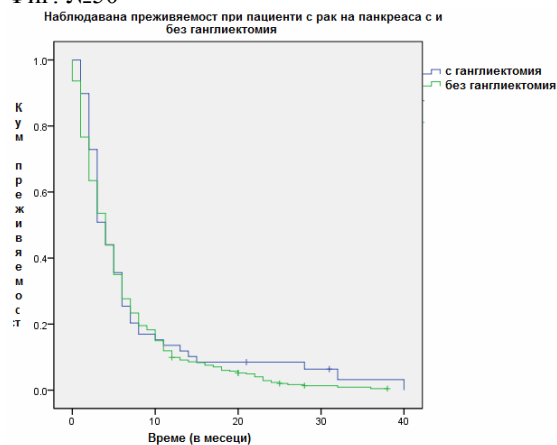
Средна и медианна преживяемост									
Операция	Болка	Средна				Медианна			
		Изчисле на	Ст. грешка	95% Доверителен интервал		Изчисле на	Ст. грешка	95% Доверителен интервал	
				Лява граница	Дясна граница			Лява граница	Дясна граница
Радикална операция	Няма данни	21.276	5.595	10.310	32.243	10.000	1.158	7.730	12.270
	Без болка	22.726	4.462	13.981	31.471	12.000	1.721	8.626	15.374
	Болков с-м	22.442	3.031	16.502	28.382	9.000	.670	7.687	10.313
	Общо	22.720	2.525	17.772	27.669	9.000	.554	7.913	10.087
Палиативна намеса	Няма данни	5.714	1.138	3.483	7.944	3.000	.427	2.164	3.836
	Без болка	8.558	1.266	6.076	11.040	6.000	1.093	3.858	8.142
	Болков с-м	8.185	.966	6.291	10.079	4.000	.266	3.478	4.522
	Общо	8.071	.831	6.442	9.700	4.000	.253	3.505	4.495
Експлоративна лапаротомия	Няма данни	7.667	2.431	2.901	12.432	5.000	1.225	2.600	7.400
	Без болка	11.000	9.000	.000	28.640	2.000	.	.	.
	Болков с-м	5.269	2.158	1.040	9.498	2.000	.637	.751	3.249
	Общо	6.029	1.757	2.586	9.472	3.000	.728	1.574	4.426
Общо	Общо	13.046	1.050	10.988	15.103	5.000	.246	4.518	5.482

Фиг. №49 Кумулативна преживяемост според наличието на болков синдром предоперативно при пациентите, подложени на палиативни намеси



Затова сравнихме и пациентите с нерезектабилни карциноми на панкреаса, при които е извършена палиативна намеса с и без ганглиектомия, по отношение на преживяемостта (Фиг. №50).

Фиг. №50 Кумулативна преживяемост при пациенти с рак на панкреаса в зависимост от извършването на ганглиектомия

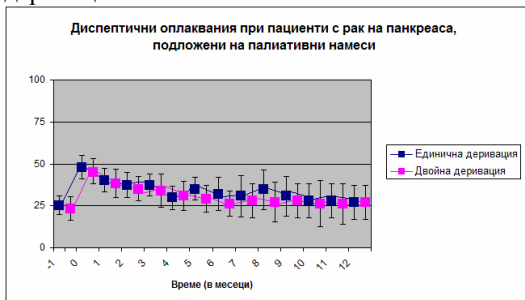


Анализът показва по-висока средна преживяемост в групата на болните, подложени на ганглиектомия (6,983 месеца срещу 5,789 месеца). Въпреки това резултатът не е статистически значим (Log Rank = 0,283, Breslow = 0,377 и Tarone-Ware = 0,423). Това е лесно обяснимо с факта, че в представената серия пациентите, при които е осъществена ганглиектомия, са приблизително 6 пъти по-малко от тези без такава. Посочените данни потвърждават нуждата от прилагане на денервация при пациентите с нерезектабилни тумори на панкреаса.

Тъй като обект на настоящия труд са пациентите с нерезектабилен нео процес на панкреаса, съществен момент при избора на лечение е подобряване качеството на живот и, разбира се, доколкото е възможно – повишаване на преживяемостта. За оценка на качеството на живот използвахме валидиран и надежден въпросник, разработен за онкологично болни, както и различни видове скали за оценка на болката. Първо сравнихме пациентите, подложени на единична и двойна деривация. Не се установи сигнификантна разлика между двете групи. И в двете групи след операцията за кратък период от време се наблюдава временно влошаване по отношение на общия статус и емоционалното състояние и увеличаване на диспептичните оплаквания и болката. Тези резултати са свързани с оперативната травма и индивидуалните особености при възстановяването в ранния следоперативен период. След дехоспитализацията и в двете групи нивата на посочените оплаквания се стабилизират.

При пациентите с двойна деривация диспептичните оплаквания през целия период на проследяване са по-слабо изразени спрямо пациентите, подложени на единична (билиарна) деривация. Въпреки това резултатът няма статистическа значимост (Фиг. №51). Това вероятно се дължи на факта, че времето за проследяване е твърде кратко и броят на проследени пациенти е ограничен. Част от тях са изгубени в хода на изследването, тъй като не са се явили на определените контролни прегледи. От друга страна, развиващите се по-късно смущения в гастроинтестиналния пасаж при болните с единична деривация се компенсират до определена степен от оплакванията поради скорошната интервенция, развитието на карциномна интоксикация с напредване на заболяването и др.

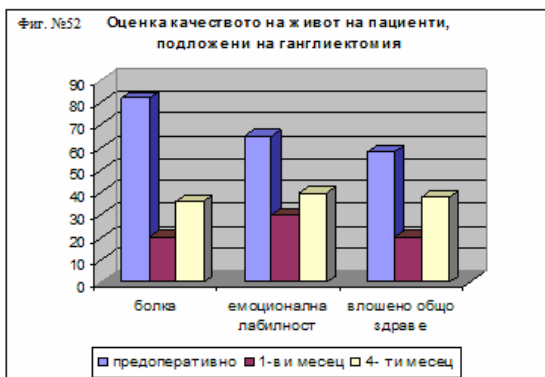
Фиг. №51 Степен на проявеност на диспептичните оплаквания при пациентите с рак на панкреаса, подложени на единична и двойна деривация



Фиг. №51

За същия период проследихме 8 пациенти със силно изразен болков синдром, на които беше извършена ганглиектомия. За да се оцени влиянието на болката върху качеството им на живот се съпоставиха резултатите от пред- и следоперативните резултати от болковите скали и въпросниците за качество на живот, попълнени от същите пациенти. Установи се сигнификантно понижение на степента на болка, чиято крива е стабилна за период от 4 до 6 месеца. Болните, подложени на ганглиектомия, отчитат повишаване качеството на живот освен според болковите показатели, но и по отношение на общото си здравословно и емоционално състояние (Фиг. №52).

Фиг. №52



V. ОБСЪЖДАНЕ

Ракът на панкреаса е една от най-агресивните неоплазми при човека. В развитите страни заболяването се нарежда на II място по честота след колоректалния карцином сред всички злокачествени новообразувания на гастроинтестиналния тракт. Този факт, както и подреджването му на IV-V място като онкологична причина за смърт определя **социалната значимост на панкреатичния карцином**. По литературни данни по-често засегнати се мъжете като в над 80% заболяването се среща над 60-годишна възраст. Зависимостта се потвърждава и от проведеното от нас проучване, обхващащо 556 (60,5%) мъже и 363 (39,5%) жени в съотношение 1,53:1, при средната възраст 60,11 години. При болните с нерезектабилни тумори, включени в проучването, се запазва тенденцията - от 649 болни 389 (59,94%) са мъже, а 260 (40,06%) – жени, т.е. съотношението между тях е снижено (1,50:1), без това да е статистически значима разлика.

Интерес представлява зависимостта, установена в материала на настоящото проучване по отношение възраст, пол и локализация на процеса. А именно, **при дясна локализация на тумора сред мъжете заболяването се среща при по-голям брой от случаите в по-ранната декада - 51-60 години, докато при лява локализация на процеса същата тенденция се наблюдава за жените. Този резултат не се потвърждава в частност за пациентите с нерезектабилни неоплазми.**

По отношение честотното разпределение на **рака на панкреаса според локализацията му по наши данни най-често срещана е дясната локализация** – в 70% от случаите, което отговаря на литературните данни.

В анализа на оплакванията при проследените от нас пациенти, в синхрон със световните данни, **основни синдроми са иктеричният, болковият и диспептичният**. Изявата и преобладаването на някои от тях зависят от локализацията на процеса. Иктер в проследените от нас болни е наблюдаван в 67,11% от болните с рак на панкреаса, разположен в главата на жлезата. Пруритусът и симптомът на Courvoisier са други симптоми, чиято поява е свързана с дясната локализация на процеса, тъй като тези симптоми патогенетично са резултат от обструкцията на жлъчни пътища. По отношение на болковата симптоматика, същата е представена във висок процент, независимо от разположението на

тумора. Забелязва се все пак превес на болката при лявата локализация. Проявява се при 96,97% от болните с карцином на тялото и 95,83% при локализация в опашката срещу 87,17% при случаите с тумор на главата. Диспептичните оплаквания са също по-чести при левите неоплазми на панкреаса (при 69,7% от случаите с карцином в тялото срещу 59,36% - в главата).

Друг чест неспецифичен симптом, обикновено свързан с авансирало заболяване, е загубата на телесна маса (62-81%). Оплаквания като запек или диария (7-25%), фебрилитет (<4,3%) и хепатомегалия (6-19%) са по-рядко срещани. За сравнение използвахме резултатите от няколко големи европейски проучвания, според които загуба на телесна маса се среща в 66-84% от случаите. Иктер се наблюдава при 56-61% от болните, а напрегнат, палпиращ се жлъчен мехур е установен при 12-94%. За лесна уморямост са съобщили 86% от пациентите. Коремните болки са симптом, който се установен при 78-82%, гадене се наблюдава при 50-86%, а пруритус – в 32% от случаите. Както е видно от представените данни, няма съществени различия спрямо наблюдаваните от нас показатели.

Параклиничните изследвания на този етап са многообразни и показателни в различна степен според диагностичната им стойност. Нито един от използваните в практиката туморни маркери самостоятелно не е надежден диагностичен критерий, най-вече поради често фалшиво отрицателните резултати в началните стадии на заболяването. При част от проследните от нас пациенти изследвахме СА 19-9, СЕА и СА 242. Резултатите от изследванията на СА 19-9 бяха анализирани за всички пациенти с рак на панкреаса, оперирани в КОЧПХ, независимо от резектабилността. Той беше завишен при 42,86% от изследваните болни с карцином на панкреаса в I стадий, при 65,77% от болните във II - III стадий и при 73,89% от болните в IV стадий. От анализа става ясно, че **СА 19-9 е сигнификантно по-висок в напредналите стадии на заболяването - за стадий II - III $p=0,008$ и в IV стадий $p=0,001$.**

СА 242 беше завишен при едва 48,73% от изследваните болни с карцином на панкреаса в I стадий, което потвърждава факта, че туморните маркери не са достатъчно надеждни като диагностичен метод в ранен стадий на заболяването. В проследената от нас серия СА 242 беше завишен при 62,85% от болните във II - III стадий и при 80,26% от болните в IV стадий. От анализа става ясно, че **СА 242 е сигнификантно по-висок в стадий II - III ($p=0,04$) и в**

IV стадий (p=0,003). Данните показват, че при установяване на силно завишени туморни маркери, в частност СА 242, обикновено се диагностицира тумор на панкреаса в напреднал стадий.

При изследване на болните по отношение на стойностите на СА 242 според стадия и грейдинга се установява, че пациентите в авансирал стадий с умеренодиференциран аденокарцином имат по-високи стойности спрямо тези с недиференциран тумор (p=0,0038). Представените резултати показват, че **туморните маркери могат да участват в предоперативната оценка на резектабилността на тумора, тъй като силно завишените им стойности са сигнификантно свързани с авансиралост на процеса.** По отношение на сензитивност и специфичност за СА 19-9 и СЕА 242 те са съответно 76,38% и 81% срещу 68,25% и 90,48%, които са съпоставими с данните от световната литература (Табл. №1).

Табл. №1 Характеристика на туморните маркери, използвани при пациенти с рак на панкреаса

Табл. №1

Туморен маркер	Автор	Година	Сензитивност (%)	Специфичност (%)	ППС (%)	НПС (%)	Точност (%)
CA19-9	Boeck <i>et al</i>	2006	70-90	43-91	72	81	67
	Ni <i>et al</i>	2005					
	Steinberg <i>et al</i>	1990					
	Safi <i>et al</i>	1997					
	Mu <i>et al</i>	2003					
CEA in pancreatic juice	Ozkan <i>et al</i>	2003	NA	NA	77	95	85
	Futakawa <i>et al</i>	2000					
	Ni <i>et al</i>	2005					
CEA in serum	Boeck <i>et al</i>	2006	45	75	NA	NA	NA
	CA19-9 + CEA	Ni <i>et al</i>	2005	37	84	91	90
CA 242	Ozkan <i>et al</i>	2003	60	76	63	61	71
	Ma <i>et al</i>	2009					
	Nilsson <i>et al</i>	1992					
	Röthlin <i>et al</i>	1993					
	Carpelan-Holmström	2002					
CEA + CA 242	Pålsson <i>et al</i>	1993	34	92	67	90	87
	Ni <i>et al</i>	2005					
	Ozkan <i>et al</i>	2003					
CA19-9 + CA 242	Hall <i>et al</i>	1994	59	77	65,3	87,8	65,1
	Ni <i>et al</i>	2005					
	Röthlin <i>et al</i>	1993					
	Jiang <i>et al</i>	2004					
CA19-9 + CA 242 + CEA	Ni <i>et al</i>	2005	29	96	NA	NA	NA

Установената висока специфичност на СЕА 242 го прави полезен метод в диференциално-диагностичен план. Освен по отношение на диагностиката, анализирахме туморните маркери за прогностична стойност. **В проведеното от нас проучване завишените стойности СА 19-9 и СЕА предоперативно са свързани с по-кратка продължителност на живот. Те са статистически значими предиктори на преживяемостта както за**

общата извадка, така и за пациентите, подложени на палиативни намеси. Подобни данни съобщават редица автори, подробно разгледани в литературния обзор.

Следващ етап от диагностичния процес са образните изследвания. Целите на предоперативната образна диагностика по отношение рака на панкреаса са:

1. да се установи и характеризира наличието на солидна маса в жлезата, която прилича на карцином;
2. да се демонстрира отношението на масата към близко разположените кръвоносни съдове;
3. да се установи наличието на метастази (предимно в черен дроб и перитонеум), които ограничават възможността за хирургично лечение.

Именно изпълнението и на трите точки в зависимост от използваните диагностични методи, определя възможността за предоперативна оценка на резектабилността и прецизирането на последващата терапевтична стратегия. УЗД е полезна основно като начален образен скринингов метод за детекция на туморна маса в панкреаса поради ограничените ѝ възможности за стадиране (позитивната предиктивна стойност за резектабилност е едва 55%). ЕРХПГ е полезен диагностичен и потенциално терапевтичен метод, особено при болните с изразен иктеричен синдром, но тъй като възможността на метода за стадиране също е лимитирана, не се прилага стандартизирано.

Като стандартен дигностичен метод, както по литературни данни, така и в проведеното в КОЧПХ проучване, е утвърдена КТ заради високите ѝ специфичност (85%), сензитивност (91%), точност (85-95%) и позитивна (73-90%) и негативна (79-87%) предиктивна стойност по отношение на резектабилността.

МРТ, ПЕТ и ЕУЗД са използвани обикновено, когато описаните, рутинно използвани методи не предоставят недостатъчна информация относно клиничното стадиране.

При взето решение за хирургична намеса, преценката на интраоперативната находка остава решаваща за възможностите за лечение. Това становище се потвърждава и от проведения от нас анализ, според който съществува статистически значима разлика между предоперативните образно-диагностични данни за размера на туморите и тези, установени интраоперативно.

Въпреки усъвършенстването на диагностичните методи ракът на панкреаса остава с изключително лоша прогноза, тъй като при диагностицирането си само около 25% от пациентите подлежат на радикално лечение. Ето защо от особена важност е дефинирането на критерии за резектабилност на процеса и възможност за извършване на радикална оперативна намеса. При определяне на хирургичното поведение в предоперативната оценка най-често изхождаме от състоянието на пациентите по следните основни показатели:

1. стойности на билирубина;
2. наличие на отклонения в кръвната картина;
3. отклонения в хемостазния статус;
4. показатели, определящи бъбречната функция;
5. състояние на сърдечно-съдовата и дишащата система;
6. възможности за предоперативна подготовка и корекция на някои от показателите, както и възможностите за следоперативна реанимация;
7. възраст на пациентите;
8. наличие на придружаваща патология.

Обобщено, към радикално лечение пристъпваме при общ билирубин под 300 $\mu\text{mol/l}$, несъществени отклонения в хемостазния статус, липса на хепаторенална недостатъчност, при проведена при необходимост предоперативна реанимационна и, ако се налага, кардиологична подготовка. Възрастовият фактор считаме за относително лимитиращ хирургичното лечение. Над 70-годишна възраст предимно се въздържаеме от пристъпване към радикална намеса.

Както споменахме по-горе, **планирането на терапевтичното поведение т.е. възможността за резектабилност на процеса се базира на данните от предоперативните образни изследвания, но окончателното решение за типа на хирургичното лечение се взема на операционната маса.** Контраиндикации за извършване на радикална оперативна намеса са: инфилтрация на трункус целиакус ($>180^\circ$), инфилтрация на горната мезентериална артерия ($>180^\circ$), тромбоза или инфилтриране на голямо протежение на вена порте, далечни метастази, ангажиране на съседни органи (изключение правят дуоденумът и дисталният холедох). Като borderline (граничен) тумор по отношение на резектабилността се определя нео процеса, който е стенодопирен по-малко от 180° от циркумференцията на A.mesenterica sup. или е стенодопирен до A.hepatica или я инфилтрира на малко протежение, или оклузира

портomezентериалната вена. Съгласно литературните данни и базирайки се опита на КОЧПХ, считаме, че **агресивното поведение осигурява най-добри следоперативни резултати и значимо удължава живота на оперираните.**

За съжаление голям процент от пациентите с рак на панкреаса при диагностицирането си вече са в напреднал стадий и не подлежат на радикална операция, независимо от възприетия агресивен подход. Основните симптоми при пациентите с рак на панкреаса, които трябва да бъдат купирани, са иктерът, болката, смущенията в гастроинтестиналния пасаж и дигестията.

По отношение на иктеричния синдром методите за билиарна деривация (ендоскопски, транскутани, външен и вътрешен хирургичен дренаж) са подробно описани в раздела "Литературен обзор" на дисертационния труд. **Възприетата в КОЧПХ тактика, в синхрон с литературните данни, е пристъпване към хирургична палиация с изключение в случаите, при които съществуват противопоказания за извършване на такава, както и по отношение прилагане на обща анестезия.** Причина за това са множеството проучвания, показващи, че хирургичното палиативно лечение, в частност на жлъчната обструкция, е свързано с по-висока ранна морбидност, по-дълъг болничен престой и вероятно по-висока ранна постоперативна смъртност, но при значително по-добри дългосрочни резултати. **Ето защо от опита на КОЧПХ и направения обзор на литературата ние препоръчваме неоперативно стентирание при пациентите с авансирал туморен процес, в тежко увредено общо състояние и очаквана преживяемост под 3 месеца.**

При значимо подобрене в общото състояние на пациентите след прилагането на нехирургичните методи на билиарна деривация може да се пристъпи към оперативна намеса с цел постигане на по-добри дългосрочни резултати.

Описани са редица варианти за хирургично осъществяване на вътрешен билиарен дренаж като различните автори изтъкват предимства и предпочитания към една или друга техника. Според проведеното от нас проучване ранните следоперативни резултати при различните прилагани оперативни възможности са съпоставими, затова според нас **изборът на определена техника трябва да бъде индивидуализиран предвид напредналостта на процеса, общото състояние и придружаващата патология на пациента във връзка с възможността му да понесе оперативната**

травма, както и очакваната преживяемост на фона на горе описаните фактори.

Въпреки относително малкото проучвания в литературата, изтъкващи предимствата на ХДА и препоръчващи я като метод за билиарна деривация, **предпочитането ѝ през последните години в практиката на КОЧПХ е резултат от протезирането ѝ при всички пациенти със силиконов дрен, фиксиран към анастомозата. Методиката допринася от една страна за увеличаване здравината на техниката в ранния следоперативен период и намаляване на следоперативните усложнения като теч на жлъчка. От друга страна води до намаляване рецидивите на иктер поради възможна туморна инфилтрация.** В нашия опит нарастна приложението на хепатико/холедохойеюностомия. Тази „по-висока” анастомоза намалява риска от рецидив на иктера, поради по-голямото ѝ отстояние от тумора и забавената по този начин възможна инфилтрация от нео процеса. Това се потвърждава от множество проучвания, описани в литературата, както и от наблюдаваните случаи, постъпили в КОЧПХ, поради рецидив на иктера, средно 7 месеца след извършена ХДА или холецистойеюностомия или поставен ендоскопски стент в други клиници. На базата на тези данни **при очаквана преживяемост над 6 месеца (добро общо състояние, липса на далечни метастази) ние предпочитаме извършването на „по-висока” билиарна анастомоза. При извършването ѝ в КОЧПХ тя винаги се протезира като при част от пациентите дренажът е трансхепатално-транскутанен по типа Saupol.**

През последните години започнахме да прилагаме нова модификация на екип от КОЧПХ с поставяне на „погребан” в D.cysticus транспапиларен дренаж, **осигуряващ надеждно протезиране на дисталния холедох и отток на жлъчния сок. Методиката води до значително намаляване на оперативната травма и затова се препоръчва при силно увредени пациенти с авансирани и обикновено вече метастазирани карциноми на панкреаса.** При проследените болни с извършената модификация до края на живота им не сме наблюдавали рецидив на иктера.

Външен дренаж прилагаме обикновено по витални индикации при пациенти с високостепенен иктер, в изключително тежко общо състояние, които са имали противопоказания за ендоскопско стентирание или перкутанна трансхепатална холангиография с дренаж. **Предпочитана техника е тази на трансхепатален дренаж**

като стремежът е да се постави транспапиларно, с което да се осъществи външно-вътрешен дренаж.

Пациентите с иктеричен синдром, които са абсолютно иноперабилни поради силно увредено общо състояние, се насочват за поставяне на транскутанен билиарен дренаж. При значимо подобряване на състоянието пациентите могат да бъдат оперирани с цел подобряване на преживяемостта и качеството им на живот.

Симптомите на затруднено изпразване на стомаха, изразяващи се в гадене, тежест и повръщане, както беше споменато, се установяват в 11-50% от пациентите при диагностицирането им. Възможността за палиативна хирургична корекция на посоченото страдание е осъществяването на bypass операция т.е. гастроентеростомия. Тъй като смутеният пасаж при болните с рак на панкреаса може да има функционален характер, според Уео и сътр. (1993г.) палиативна хирургична интервенция трябва да бъде предприемана само при налична механична генеза на затрудненото изпразване на стомаха, а в останалите случаи би следвало да бъдат проучени фармацевтичните опции. Факт е обаче, че между 3 и 20% от пациентите с нерезектабилен рак на панкреаса развиват затруднено изпразване на стомаха с механична генеза след извършен билиарен дренаж. Именно поради тази причина интерес представляват пациентите с дясна локализация на тумора и изборът при тях на единична (билиарна) деривация или комбинация с профилактична гастроентеростомия. В литературата по въпроса няма единодушно мнение.

До момента са проведени две рандомизирани контролирани проучвания, оценяващи ролята на профилактичната гастроентеростомия при пациенти с нерезектабилен периампуларен тумор или тумор на панкреаса, установени при експлоративна лапаротомия (Lillemoe и сътр., 1999г.; Van Heek и сътр., 2003г.). Резултатите от двете проучвания са сходни. При проследяването затруднено изпразване на стомаха е установено при 5,5% от пациентите с профилактична гастроентеростомия. Смущения в гастроинтестиналния пасаж са наблюдавани при 41,4% от болните, подложени само на билиарна анастомоза. Не е намерена сигнификантна разлика между постигнатите резултати от двете групи относно смъртност, преживяемост и морбидност. Тези резултати се потвърждават и от проведеното от нас проучване, при което при единичната деривация процентът на случаите с проявени усложнения е по-голям и тази разлика е статистически значима

($p=0,003$). Този резултат е лесно обясним, поради факта, че ние прилагаме единствено жлъчен дренаж (външен или вътрешен) само при болни с високостепенен иктер, в силно увредено общо състояние и тежка придружаваща патология. В останалите случаи стандартно извършваме двойна деривация с или без ганглиектомия, в следствие от което е ниският процент на следоперативни усложнения.

По отношение на преживяемостта не сме наблюдавали статистически значима разлика между двете групи. По модела на Van Heek, проучвайки качеството на живот на оперираните пациенти с нерезектабилен карцином на панкреаса, сравнихме посочените две групи. Не се установи сигнификантна разлика между тях, но при пациентите с двойна деривация диспептичните оплаквания са по-слабо изразени. Този резултат вероятно се дължи на факта, че времето за проследяване е твърде кратко и броят на проследените пациенти е ограничен, тъй като част от тях са загубени в хода на проучването. От друга страна, развиващите се по-късно смущения в гастроинтестиналния пасаж при болните с единична деривация се компенсират до определена степен от оплакванията поради скорошната интервенция, развитието на карциномна интоксикация с напредване на заболяването и др. На базата на тези данни **считаме, че двойната деривация е за предпочитане поради значимо редуцирания риск от развитие на късна дуоденална обструкция и ниските нива на смъртност и морбидност при извършването ѝ.** По отношение на типа на прилаганата гастроентеростомия **предпочитаме извършването на предна гастроентеростомия с подлежаща Браунова анастомоза.** При силно увредени болни с очаквана ниска преживяемост и авансирал нео процес на панкреаса за решаване на пасажа при намаляване на оперативната травма прилагаме задна ретроколична анастомоза по Хакер, придружена или не с рестрикция на дуоденума.

Палиативната панкреатикојеюностомия, съчетана поотделно или заедно с билиодигестивната и гастроентероанастомозата (**тройна деривация**) **препоръчваме при изразена болкова симптоматика, дължаща се на притискане, запушване и дилатация на панкреатичния канал от рак на главата на панкреаса,** често съчетан и с възпалителни промени в жлезата. Описаните промени обикновено могат да бъдат установени още предоперативно чрез образните изследвания.

Тройната деривация се предпочита в случаите, когато туморите на панкреаса са с ограничени размери, но с прорастване към съдовете – клонове на V.portae или A.mesenterica superior, и не са показани за резекция, но се предполага по-голяма продължителност на следоперативния период.

Третият основен симптом при пациентите с нерезектабилен нео процес на панкреаса е болката. Според guideline-те на СЗО първоначално лечението на болката трябва да започне фармакологично (НСПВС и опиоиди). Поради честите странични ефекти и недостатъчно добрия контрол на болката се пристъпва към блокадата на Pl.coeliacus (перкутанна, ендоскопска или по хирургичен път), спланхниктомия или ганглиектомия. Проучванията по отношение на този тип палиация показват подобрена преживяемост при пациентите, които са съобщили за значителна предоперативна болка, независимо от приложения метод за купирането ѝ. Авторите предполагат, че персистиращите болки вторично увреждат общото състояние и затова предотвратяването им води до увеличение на преживяемостта. В унисон с литературата в проведено от нас проучване установихме, че **във всички групи оперирани пациенти средната преживяемост е по-ниска при тези с изразен болков синдром предоперативно**. Факторът е статистически значим за групата на палиативно оперираните. В КОЧПХ е възприета и прилагана техниката на едностранна или двустранна семилунарна ганглиектомия, която особено през последните години извършваме рутинно, при всички пациенти, при които методът е технически възможен. От анализа на пациентите с нерезектабилни карциноми на панкреаса, при които е извършена палиативна намеса с или без ганглиектомия, установихме по-висока средна преживяемост в групата на болните, подложени на ганглиектомия. Резултатът обаче не е статистически значим, което е лесно обяснимо с факта, че в представената серия пациентите, при които е осъществена ганглиектомия, са приблизително 6 пъти по-малко от тези без такава.

При изследване качеството на живот в проследената от нас серия установихме, че болните, подложени на ганглиектомия, отчитат повишаване в качеството си на живот освен според болковите показатели, но и по общото си здравословно и емоционално състояние. **Представените зависимости, както и литературните данни показват нуждата от болкова палиация, която води както до подобряване качеството на живот, така и до**

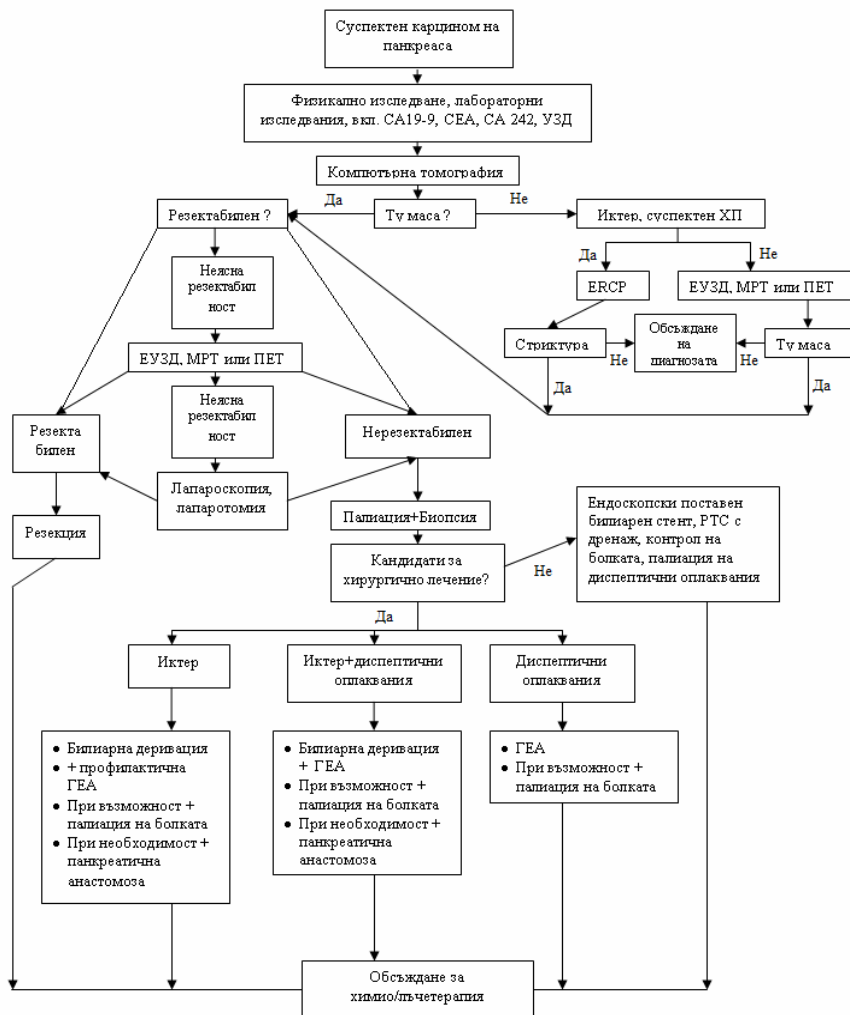
удължаване на продължителността на живот на пациентите с нерезектабилни карциноми на панкреаса.

По отношение на ранния следоперативен период наблюдавахме усложнения при 17,10% от пациентите с нерезектабилни карциноми на панкреаса, което отговаря на съобщаваните в литературата резултати. Наблюдаваната ранна следоперативна смъртност в проследената серия е 7%, като тя е свързана предимно с нехирургични усложнения. **Като прогностични фактори, влияещи върху резултатите в ранния следоперативен период, установихме по-високите нива на тотален ($p=0,013$) и директен билирубин ($p=0,04$) и алкална фосфатаза ($p=0,043$), извършването на хемотрансфузии периоперативно ($p=0,01$) и напредналия стадий на заболяването ($p = 0,005$).** Оперативното време, размерът на тумора, полът, възрастта и стойностите на туморните маркери, АСАТ, АЛАТ, ГГТ и хемоглобин не са сигнификантни по отношение на ранните следоперативни резултати. По отношение на локализацията на туморите не се установи статистическа значимост, въпреки че е налице по-висок процент на усложнения при пациентите с дясна локализация на тумора ($p = 0,054$).

Постигнатите късни резултати (преживяемост) в проследената от нас серия пациенти потвърждават лошата прогноза на заболяването, съобщавана във всички литературни източници. В проведеното от нас проучване средната преживяемост на болните, подложени на палиативни намеси, е приблизително 9 месеца, а на тези с експлоративна лапаротомия – 6 месеца. Средната преживяемост, която е постигната при радикално оперираните, е приблизително 28 месеца при 16% 5-годишна преживяемост. **Като прогностични фактори установихме стадия на заболяването, типа на извършеното оперативно лечение (радикално или палиативно), наличието на болков синдром и повишените стойности на туморните маркери СЕА и СА 19-9.**

Проучването на постигнатите резултати от хирургичното лечение на пациентите с карциноми на панкреаса, сравними със световния опит, и направеният анализ ни дават основание да съставим и предложим диагностично-терапевтичен алгоритъм при този тип патология с акцент върху палиативното лечение (Фиг. №53).

Фиг. №53 Диагностично-терапевтичен алгоритъм при пациенти с рак на панкреаса
Фиг. №53



VI. ИЗВОДИ

1. Ракът на панкреаса е един от най-агресивните тумори при човека, който поради своята увеличаваща се заболяемост в развитите страни, както и изключително лоша прогноза, представлява социално значимо заболяване.

2. Добрата предоперативна диагностика и стадиране на рака на панкреаса е резултат от прилагане на мултидисциплинарен подход.

3. Туморните маркери СА 19-9, СЕА 242 и СЕА могат да участват в предоперативната оценка на резектабилността на тумора, тъй като силно завишените им стойности са сигнификантно свързани с авансиралост на процеса, а от друга страна СА 19-9 и СЕА са статистически значими предиктори на преживяемостта.

4. Планирането на терапевтичното поведение т.е. възможността за резектабилност на процеса се базира на данните от предоперативните образни изследвания, но окончателното решение за типа на хирургичното лечение се взема на операционната маса.

5. Агресивното хирургично поведение осигурява най-добри следоперативни резултати и значимо удължава живота на оперираните, но инфилтрацията на Tr.coeliacus ($>180^0$), инфилтрацията на A.mesenterica superior ($>180^0$) и тромбозата или инфилтрирането на голямо протежение на V.portae са абсолютни показания за извършване на палиативна намеса.

6. Изборът на палиативна намеса трябва да бъде индивидуализиран и зависи от проявените симптоми, напредналостта на процеса, общото състояние и придружаващата патология на пациента във връзка с възможността му да понесе оперативната травма, както и очакваната преживяемост на фона на гореописаните фактори.

7. При очаквана преживяемост над 6 месеца (добро общо състояние, липса на далечни метастази) се предпочита извършването на „по-висока” билиарна анастомоза – холедохо/хепатикојеюностомия, протезирана с трансхепатално-транскутанен дренаж по типа Sayrol.

8. Прилагането на модификацията на екип от КОЧПХ - поставяне на „погребан” в Ductus cysticus транспиларен дренаж, осигурява надеждно протезиране на дисталния холедох и отток на жлъчния сок при значително намаляване на оперативната травма. Показан е при силно увредени пациенти с авансирали и обикновено вече метастазирали карциноми на панкреаса.

9. Двойната деривация е за предпочитане поради значимо редуцирания риск от развитие на късна дуоденална обструкция и ниските нива на смъртност и морбидност при извършването ѝ. Тройната деривация е показана при пациенти, при които се очаква по-голяма следоперативна преживяемост.

10. Болковата палиация води както до подобряване качеството на живот, така и на преживяемостта, и е абсолютно показана в случаите, при които може да се осъществи.

11. Според проведеното от нас проучване значими предиктори на преживяемостта са стадият на заболяването, типът на извършеното оперативно лечение (радикално или палиативно), наличието на болков синдром и повишените стойности на туморните маркери (СЕА, СА 19-9). Прогностичните фактори, влияещи върху резултатите в ранния следоперативен период, са високите нива на тотален и директен билирубин и алкална фосфатаза, извършването на хемотрансфузии периоперативно и напредналият стадий на заболяването.

VII. ПРИНОСИ

1. Представена е най-голямата серия за България от оперирани пациенти по повод карцином на панкреаса.

2. Въвежда се използването на туморния маркер СА 242 в диагностиката на рака на панкреаса и представя анализ на специфичността и сензитивността му.

3. Въвежда се прилагането на стандартизиран фиш за стадиране на рака на панкреаса, предложен от АЖСС.

4. Представя се нова собствена методика на „погребан” в Ductus cysticus транспапиларен дренаж, осигуряващ надеждно протезиране на дисталния холедох и отток на жлъчния сок per vias naturalis при значително намаляване на оперативната травма при силно увредени пациенти с авансирани карциноми на панкреаса.

5. Предлага се прилагането на двойна деривация като метод на първи избор за палиативно лечение с цел редуцирането на риска от развитие на късна дуоденална обструкция при установени ниски нива на смъртност и морбидност при извършването ѝ.

6. Представя се изследване и анализ на качеството на живот на пациенти, подложени на различни палиативни оперативни намеси по повод карцином на панкреаса.

7. Посочва се необходимостта от прилагане на обезболяващи процедури (спланхнектомии, други денервации и най-често ганглиектомии), тъй като овладяването на болковия синдром води до значително подобряване на качеството на живот в следоперативния период и удължава живота на болелите.

8. Предлага се диагностично-терапевтичен алгоритъм при пациенти с рак на панкреаса с акцентирание върху терапевтичното поведение при нерезектабилните случаи.

VIII. ПУБЛИКАЦИИ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

1. **Бонев С.**, Попадийн Н., Грозева К., Арабаджиева Е. и сътр., Променящите се перспективи в хирургичното лечение на туморите на панкреаса, XIII Национален конгрес по хирургия с международно участие, 2010 - Сборник с доклади, с. 50-58.
2. Йонков А, **С.Бонев**, Д.Буланов, И.Танева, И.Ивановски, В. Димитрова Подобрена техника за вътрешен билио-дигестивен дренаж при конвенционална палиативна процедура при нерезектабилни периампуларни тумори, Хирургия, 64, 2008, N 1-2, с. 20-23.
3. Йонков А., **С.Бонев**, Д. Буланов, Е.Тошева, Г.Колчагов, В.Димитрова, Съвременно лечение на иноперабилните "периампуларни" тумори. Двойна или тройна деривация, Хирургия, 65, 2009, N 2-3, с. 20-24.
4. **С.Бонев**, П.Токов, Е.Арабаджиева, В.Димитрова, Прогностични фактори, влияещи върху преживяемостта след хирургично лечение на рака на панкреаса, Български Медицински журнал, 2012, N 2 (*под печат*)