

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
КАТЕДРА ПО ХИРУРГИЯ
КЛИНИКА ПО ХИРУРГИЯ “ПРОФ. АЛЕКСАНДЪР СТАНИШЕВ”
УМБАЛ “АЛЕКСАНДРОВСКА”ЕАД

Д-Р МАНОЛ БОНЕВ СОКОЛОВ

гл. асистент в Катедра по хирургия, МФ, МУ – София,
Клиника по хирургия, УМБАЛ “Александровска”ЕАД - София

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

Дисертационен труд

за присъждане на образователна и научна степен

„ДОКТОР”

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

София, 2015

СЪДЪРЖАНИЕ

1. Въведение.....	8
2. Литературен обзор.....	10
2.1 Рискови фактори.....	12
2.2 Прогностични фактори.....	12
2.3 Хистопатологичната класификация на колоректалния рак включват следните варианти.....	13
2.4 Стадиране.....	13
2.5 Дефиниция на локално авансирал КРК.....	18
2.6 Дефиниция на локално авансирал КРК.....	22
2.6.1 Клиника.....	22
2.6.2 Диагноза и предоперативно стадиране.....	23
2.6.3 Хирургично поведение.....	24
2.7 Локално рецидивиращ рак на дебелото черво.....	26
2.7.1 Хирургични резултати при локално рецидивиращ рак на дебелото черво.....	28
2.8 Химиотерапия и лъчетерапия за локално напреднал и рецидивен рак на дебелото черво.....	30
2.8.1 Химиотерапевтични схеми преди 2000г.....	30
2.8.2 Схеми на химиотерапия след 2000 г.....	32
2.9 Лъчелечение.....	32
2.10 Локално авансирал първичен и рецидивен локално авансирал ректален рак.....	33
2.10.1 Локално авансирал първичен ректален рак.....	33
2.10.1.1Диагностични методи.....	33
2.10.1.2 Интраоперативна оценка.....	34
2.10.1.3Хирургично лечение.....	34
2.10.1.3.1 Латерална инвазия.....	35
2.10.1.3.2 Задна инвазия.....	35
2.10.1.3.3 Предна инвазия.....	35
2.10.2 Морбидни усложнения след мултивисцерална резекция на локално авансирал ректален рак.....	37
2.10.3 Неоадювантна терапия и локално авансирал ректален рак.....	37
2.10.3.1Неoadювантна радиотерапия.....	37
2.10.3.2 Неоадювантна химиотерапия при локално авансирал ректален рак.....	38
2.10.3.3Таргетна терапия.....	39
2.10.4 Рецидивен тумор след резекция на рак на ректума.....	40
2.10.4.1Потенциално възможно лечение.....	43
2.10.4.2Хирургия.....	43
2.10.4.3Лъчетерапия.....	47
2.10.4.4Химиотерапия.....	47
2.11 Палиативно лечение.....	47
2.11.1 Хирургия.....	48
2.11.2 Лъчева терапия.....	48
2.11.3 Химиотерапия.....	48
2.11.4 Други алтернативи за лечение.....	48
2.12 Хирургия при рецидивен ректален рак – технически описания и менажиране на компликациите	49
2.12.1 Оперативна техника.....	52

2.12.1.1	Централен рецидив.....	52
2.12.1.2	Сакрален рецидив.....	53
2.12.1.3	Латерално пристенен малкотазов рецидив – sidewall.....	54
2.13	Тактика при менажирането на перинеалната рана и реконструкции на уринарния тракт.....	55
2.14	Менажиране на усложненията.....	56
2.14.1	Кървене.....	56
2.14.2	Раневи усложнения.....	56
2.15	Лимфна дисекция и локално авансирал КРК.....	56
2.16	Туморни маркери и локално авансирал КРК	60
2.17	Възпаление, възпалителни маркери, C-reactive protein и локално авансирал КРК...60	
2.17.1	C-reactive protein.....	61
2.17.2	Jass-Klintrup score.....	63
2.17.3	Petersen прогностичен индекс.....	63
2.17.4	Glasgow prognostic score.....	64
2.18	Локално авансирал КРК и чернодробни метастази.....	65
2.19	Съвременна терапевтична концепция при карциноза на перитонеума, свързана с локално авансирал КРК.....	68
2.19.1	Индикации.....	69
2.19.2	Прогностични фактори.....	69
2.19.3	Онкологични резултати.....	69
2.19.4	Профилактична НИРЕС за високорискови пациенти.....	70
2.20	Разширени резекции.....	71
2.21	Изводи.....	72
3.	ЦЕЛ И ЗАДАЧИ.....	74
3.1	Научна хипотеза.....	74
3.2	Цел.....	74
3.3	Задачи.....	74
4.	МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ.....	75
4.1	КЛИНИЧЕН МАТЕРИАЛ. СТРУКТУРИРАНЕ НА ПРОУЧВАНИЯТА НА ПАЦИЕНТИТЕ ПО ХАРАКТЕРИСТИКИ.....	75
4.2	МЕТОДИ.....	89
4.2.1	Диагностични методи.....	89
4.2.1.1	Апаратно инструментални инвазивни методи.....	89
4.2.1.2	Образни методи.....	90
4.2.1.2.1	Иригография.....	90
4.2.1.2.2	Компютърна томография и ядрено магнитен резонанс.....	90
4.2.1.2.3	Ендолуменна интракавитарна трансректална ехография...91	
4.2.1.2.4	Позитронно емисионна + компютърна томография.....	92
4.2.1.3	Патологоанатомични - хистопатологични и имунохистохимични методи.....	93
4.2.1.4	Определяне на метастатичен индекс (MI).....	95
4.2.1.5	Определяне на С-реактивен протеин – CRP и туморни маркери - Ca 19-9, СЕА.....	95

4.2.1.6	Определяне на Petersen прогностичен индекс (PI) от хистологичното изследване.....	95
4.2.1.7	Разпределение на болните по Jass и Klintrup критерии – от хистологичното изследване.....	96
4.2.1.8	Разпределение на болните по Glasgow prognostic score (GPS).....	96
4.2.2	ТЕРАПЕВТИЧНИ МЕТОДИ.....	97
4.2.2.1	ОПЕРАТИВНИ МЕТОДИ.....	97
4.2.2.1.1	Видове оперативни интервенции.....	98
4.2.2.1.2	Дефиниции на типове неконвенционални и/или немонорганни оперативни интервенции при пациенти с колоректален рак.....	100
4.2.2.1.2.1	Комбинирана операция	100
4.2.2.1.2.2	Разширена операция.....	100
4.2.2.1.2.3	Съчетана операция.....	101
4.2.2.2	Неoadювантна химиотерапия и радиотерапия.....	102
4.2.2.2	Адювантна химиотерапия и радиотерапия.....	103
4.2.3	Статистически методи.....	103
5.	РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ – СОБСТВЕНИ ПРОУЧВАНИЯ.....	105
5.1	Оформление и характеристики на проучването – дизайн.....	117
5.2	Клинично локално авансирани колоректални карциноми, претърпели комбинирани резекции – cT4 тумори.....	106
5.3	Сравнение на интраоперативната находка с патохистологичния резултат при радикални комбинирани резекции.....	124
5.3.1	Хистопатологичен грейдинг	124
5.3.2	Съвпадение между клинично и патохистологично доказан локално авансирал тумор – cT4/pT4.....	126
5.3.3	Малигнена инфилтрация при pT4-туморите.....	128
5.3.4	Определяне на pN-категорията при клинично ЛАКРК – cT4.....	132
5.3.5	Изследване на метастатичен индекс в групата cT4-пациенти....	137
5.3.6	Далечни метастази в клинично определените ЛАКРК - cT4.....	138
5.3.7	Определяне на „чистота” на резекционните линии в cT4-групата (клинични ЛАКРК)...	139
5.3.8	pR – категория при хистологично доказани (pT4) ЛАКРК.....	141
5.3.9	Характеристики на изследваните туморни маркери в групата с потенциално куративни резекции при локално авансирал тумор и сравнение с общата група болни с колоректален рак...142	
5.3.9.1	Карциноембрионален антиген и Ca 19-9.....	142
5.3.10	Определяне на хистологични и инфламаторни маркери при локално авансирал колоректален карцином – Jass-Klintrup; Petersen prognostic Index (PI); Glasgow Prognostic Score – функция на преживяемостта.....	143
5.3.10.1	Определяне на стойностите на C-реактивен протеин в проучваните болни – функция на преживяемостта.....	143
5.3.10.2	Jass-Klintrup-критерий.....	147
5.3.10.3	Petersen prognostic Index (PI).....	148
5.3.10.4	Модифициран Glasgow prognostic score (mGPS).....	149
5.3.11	Определяне на преживяемостта при отделните групи болни.....	150
5.3.11.1	Сравняване на преживяемостта при различни pT – категории	150
5.3.11.2	Сравнение на преживяемостта при комбинирани резекции и палиативни операции...151	
5.3.11.3	Изчисляване на функцията преживяемост в зависимост от „чистотата” на резекционните линии pR при комбинираните оперативни интервенции.....	153

5.3.11.4	Определяне функцията на преживяемост в зависимост от Метастатичен индекс (MI) при комбинираните оперативни интервенции.....	158
5.3.11.5	Определяне на преживяемостта при локално рецидивни тумори.....	160
5.4	Разширени оперативни интервенции.....	161
5.5	Съчетани оперативни интервенции.....	163
5.6	Сравнение между радикални моноблокови резекции, комбинирани резекции, разширени резекции и съчетани резекции по отношение на показателите средно оперативно време, интраоперативна кръвозагуба, извършени хемотрансфузии (интраоперативно и до 24ч.).....	165
5.7	Определяне на хирургични и нехирургични усложнения при разглежданите групи болни.....	166
6.	Обсъждане на резултатите.....	172
6.1	Диагностичен алгоритъм при клинично съмнение за ЛАКРК.....	174
6.2	Критерии за извършване на комбинирана резекция.....	183
6.3	Критерии за извършване на разширена резекция.....	183
6.4	Критерии за извършване на съчетана резекция.....	183
6.5	Критерии за нерезектабилност на ЛАКРК.....	187
7.	Основни изводи.....	193
8.	Препоръки.....	195
9.	Приноси.....	195
10.	Публикации и участия в международни научни форуми и конгреси, свързани с дисертационния труд.....	196
11.	ИЗПОЛЗВАНА ЛИТЕРАТУРА.....	196
12.	ПРИЛОЖЕНИЕ 1	223
13.	ПРИЛОЖЕНИЕ 2	227
14.	ПРИЛОЖЕНИЕ 3	232
15.	ПРИЛОЖЕНИЕ 4.....	233

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

КРК – колоректален карцином

CRC – colorectal cancer

ЛАКРК – локално авансирал колоректален карцином

СЕА – carcinoembryonic antigen

HNPCC - hereditary nonpolyposis colorectal cancer

FAP - Familial Adenomatous Polyposis

UICC - International Union Against Cancer

AJCC - American Joint Committee of Cancer

CRP – C-реактивен протеин

mGPS – modified Glasgow Prognostic Score

PI – Petersen Index

MI – Metastatic Index – Метастатичен лимфновъзлов индекс

HE; ХЕ – хематоксилин-еозин

EBM – Evidence Based Medicine

CT scan; КАТ – Компютърна аксиална томография

MRI; ЯМР – Ядрено-магнитен резонанс

PET – Позитронно-емисионна томография

EndoUSD – ендоректална ехография

USD abdom – ехография коремни органи

MSKCC - Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

TME – Total mesocolic excision

CME – Complete mesocolic excision

vs. – versus – срещу

CI – доверителен интервал

ЕКГ - електрокардиограма

ЕхоКГ – ехо-кардиография

ФИД – функционално изследване на дишането

АКР – алкално-киселинно равновесие

app – appendectomy

cholecyst –cholecystectomi

res – resectio

v. urin – vesica urinaria

p.abd – parietis abdominis

infiltr – infiltratio/nem

gl. – glandulae

hemicol – hemicolectomia

PPA – plastic parietis abdominis

RRA – resectio recti anterior

ВЪВЕДЕНИЕ

Детайлното проучване на биологията на малигнените неопластични процеси е една от основните предпоставки за напредъка и постиженията на онкологичната хирургия през ХХ-ти век. Разбирането на агресивно-пролиферативната същност и прогресиращо развитие на първичния тумор, причините и формите на локално и локо-регионално рецидивирание, както и на механизмите на появата и развитие на далечни, спрямо изходното огнище, туморни клонове са основа за вникване в комплексното развитие на малигнените неоплазми и за диференциране на етапите на този процес. По такъв начин са установени съвременните правила за разграничаване на периодите на развитие (стадирането) на малигнените заболявания и преценката на излечимостта (1(218).

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

Независимо от значителния напредък на комплексното лечение, публикуваната в световната литература средна петгодишна преживяемост при колоректалния карцином остава разочароващо ниска - 25% до 49%, а средната продължителност на живота при неосъществено радикално лечение - около 2 - 2.5 години (9(274). Редица фактори играят роля за проблематичната прогноза, но най-важни между тях са авансирането на заболяването при първоначалната диагностика, и адекватността на хирургичното лечение. В наши дни специфично обусловената петгодишна преживяемост (зависима непосредствено от излекуването или прогресията на колоректалния карцином) след резекционна хирургия при пациенти в I-ви стадий е 90%-95%, при такива във II-ри стадий - 80-90%, при III-ти клиничен стадий е 60-65% и за IV-ти стадии - под 15% (11(38), 12(399).

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

Поведението и оперативната тактика, както и обемът на оперативната намеса зависят от множество фактори, които несъмнено трябва да се имат предвид от хирурга.

Несъобразяването и пренебрегването на някои от тях неминуемо се отразява неблагоприятно на крайния резултат от лечението.

При всеки болен с коло-ректален рак е необходимо да се избере точно конкретна по обем оперативна намеса, адекватна на неговото цялостно състояние. При плановата оперативна интервенция по повод коло-ректален рак естествено се дава предпочитание на едномоментната резекция в абластични граници с формиране на анастомоза.

Обемът и методът на оперативното лечение се определят до голяма степен от локализацията на първичния малигном. Срокът на извършване на една или друга оперативна интервенция зависи от добрата подготовка на хирурга, от ефективността на предоперативната подготовка, а така също и от вида на усложнената форма на коло-ректалния рак. Многобройни изследвания са базирани на оценката на различни признаци и явления като фактори за прогнозиране на първичното протичане или на протичането след лечението на съответен колоректален рак, в частност – напредналото заболяване. По такъв начин подробно е проучвано значението на фактори като: макроскопски и хистопатологични граници на инвазивния локален растеж на

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

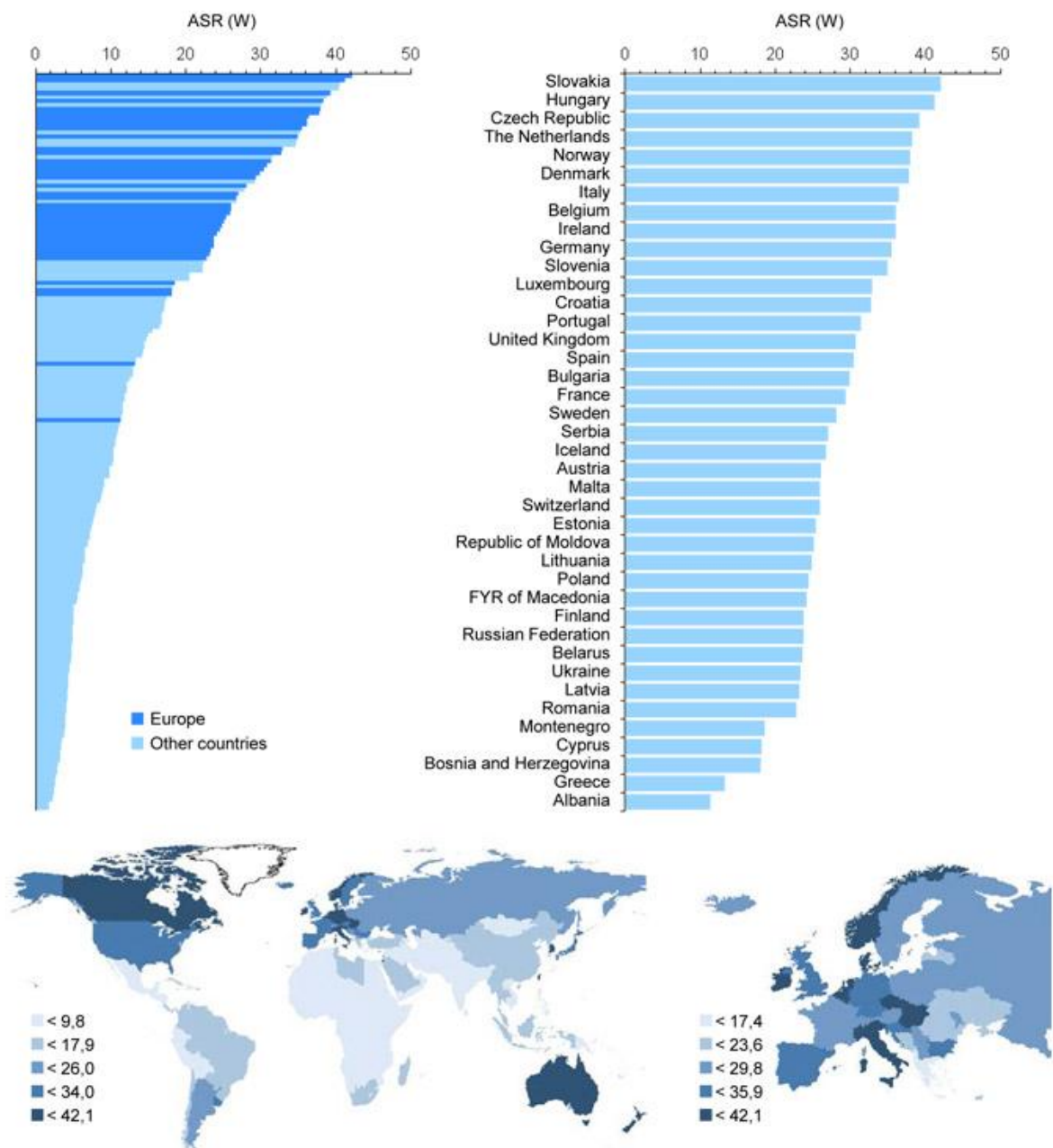
Изясняването на особеностите в развитието и протичането на колоректалния рак в неговата често срещана локално авансирана форма би могло да модифицира концепцията на съвременната хирургична общност с налагането на адекватен разумно-агресивен подход с оглед постигане на максимално добри прогнозни резултати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

1. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

Локално напреднал първичен и напреднал локално рецидивиращ рак на дебелото и правото черво представляват хирургично предизвикателство поради клиничната презумпция за туморно ангажиране на околните, на първичния или рецидивен неопластичен процес, структури и органи. Очакваната необходимост от разширена хирургична резекция, често с мултивисцерална en-bloc резекция, е от решаващо значение за хирургичното предоперативно планиране. Както за първични, така и за рецидивни тумори, следоперативната дългосрочна преживяемост е постижима, но само след комплетна R0- резекция. Ролята на неoadювантната и адювантна терапия продължава да бъде разглеждана в тази епоха на биологичните химиотерапевтици, като мултимодалността в лечението обезпечава възможност за техническа реализация на резекцията и подобряване на дългосрочната преживяемост.

Ракът на дебелото и правото черво (коло-ректалният карцином - КРК) се класира на второ място по честота на разпространение - при мъжете той е след рака на белия дроб, а при жените - след рака на млечната жлеза. Най-често засегнатите са на възраст между 50 и 70 години, като мъжете боледуват малко по-често от жените. Общата заболеваемост от колоректален рак днес възлиза средно на 58-64/100000 за мъжете и 40-46/100000 за жените, но са отбелязани значителни вариации сред различните географски райони и популации. Наблюдава се трайна тенденция към ежегодно увеличаване на заболеваемостта у нас - от 18.6 на 100 000 жители през 1984 година на 26.7 през 1993 година[425]. По данни на Националния онкологичен регистър показателят общо за колоректален рак за България е 60.4/100000 за мъже и 44.5/100000 за жени. Според данните на регистъра за 2009г., у нас честотата на заболяемостта от рак на колона при мъже е 40.4/100 000, а при жените е 32.2/100 000, докато разпределението за рак на ректума и ануса е, съответно, 30.5/100 000 за мъже и 19.7/100 000 за жени. Данните за смъртността са за рак на колона при мъже – 11.8/100 000 и жени – 7.0/100 000, докато за рака на ректума и ануса, разпределението е : мъже -10.2/100 000 , а жени –

3.8/100 000[28,425]. Понастоящем България се нарежда в групата на страните с умерена към висока заболеваемост.



Source: Ferlay, J., Shin, H. R., Bray, F., Forman, D., Mathers, C., Parkin, D. M.: GLOBOCAN 2008 v1.2, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [online]. International Agency for Research on Cancer, Lyon (France), 2010. Available from WWW: <http://globocan.iarc.fr>

Фиг.1 Световно разпределение на заболяемостта от колоректален рак – 2010г.

Според Cancer Research UK, има около 35 000 нови случаи на рак на дебелото черво в Обединеното кралство всяка година, което я прави втората от най-често срещаните злокачествени заболявания при жените, и третата най-разпространена при мъжете[446].

На прогнозираните 100000 случаи на рак на дебелото черво, установявани всяка година в Съединените щати, 10% до 20% представляват локално напреднало заболяване, с тумори, простиращи се през стената на дебелото черво с перфорация и / или инвазия на съседните органи или структури[136,161]. Очаквано нови случаи и смъртните случаи от рак на дебелото черво и ректума в Съединените щати през 2012 г.[449]:

Нови случаи: 103170 (дебело черво); 40.290 (ректум)

Смъртни случаи: 51690 (дебело черво и ректум, комбинирана стойност)

Колоректалният карцином е често лечимо заболяване, когато е локализиран само в червната стена. Хирургията е основната форма на лечение и води до излекуване при приблизително 50% от пациентите. Рецидивът след операция и далечното метастазиране са основни проблеми и често - крайната причина за смъртта.

2.1 Рискови фактори

Поради честотата на заболяването, възможността за идентифициране на високорискови групи, демонстрираща бавен растеж на първичните лезии, по-добра преживяемост на пациенти с ранен стадий на болестта и относителната простота на изпълнение и точност на скрининг-тестове, скрининга за колоректалния рак трябва да бъде част от рутинните грижи за всички на възраст над 50 години, особено за тези с първа степен родство със заболели от колоректален рак. Групи, които имат висока честота на колоректален рак включват тези с наследствени предизпозиции като фамилна полипоза – Familial Adenomatous Polyposis (FAP) , HNPCC или Lynch синдром- варианти I и II, както и тези с история на улцерозен колит или Крон колит[366,390]. Заедно те съставляват 10% до 15% от случаите на колоректален рак. За пациентите с HNPCC се съобщава, че имат по-добра прогноза според, стратифицирания според стадия, анализ на преживяемостта в сравнение с пациентите със спорадичен колоректален карцином, но ретроспективния характер на проучванията и възможността за подбор на фактори правят това наблюдение трудно тълкуваемо (ниво на доказателственост: 3iiiA) [418]. Други условия за повишен риск включват история за вече възникнал веднъж рак на дебелото или правото черво или за наличието в миналото на аденоми, първа степен фамилна анамнеза за рак на дебелото черво или за аденоми и наличието, в предходен период, на рак на яйчниците, ендометриума, или рак на гърдата [132,328]. Тези високо-рискови групи съставляват само 23% от всички случаи на колоректален рак. Ограничаването на скрийнинга и ранното откриване на рак само при тези високо рискови групи ще пропусне останалата, по-голяма част от случаите на колоректален рак, дължащи се на спорадични мутации[436].

2.2 Прогностични фактори

Прогнозата на пациенти с рак на дебелото и правото черво се определя от степента на проникване на тумора през чревната стена, наличието или липсата на участие на лимфни възли, ангажирани от карциномните клетки и наличието или липсата на далечни метастази. Тези три характеристики формират основата за всички стадиращи системи, разработени за това заболяване. Туморната обструкция на червата и туморната перфорация на червото са показатели за лоша прогноза[373]. Повишените, преди започване на лечението, серумни нива на carcinoembryonic антигена (CEA) имат отрицателно прогностично значение [129]. The American Joint Committee on Cancer and a National Cancer Institute препоръчват да бъдат изследвани най-малко 12 лимфни възли при пациенти с рак на дебелото черво и ректума, за да се потвърди отсъствието на въвличане на лимфните възли от туморния процес[3,90, 291,451,452]. Тази препоръка взема под внимание факта, че броят на изследваните лимфните възли е отражение на агресивността на лимфоваскуларната мезентериална дисекция по време на хирургична резекция и адекватността на патологичната идентификация на лимфните възли в отделения препарат. Ретроспективни проучвания показват, че броят на лимфните възли,

отстранени при операцията и изследвани след нея, са показател за дългосрочната прогноза за болния [240,325,381,388]. Много други прогностични маркери са ретроспективно оценени при пациенти с колоректален рак, въпреки че повечето, включително алелната загуба на хромозома 18p или тимидилат-синтетаза хиперекспресия, не са перспективно валидирани[234,154,208]. Микросателитната нестабилност, свързана с наследствен неполипозен рак на дебелото черво (HNPCC), е с подобрена преживяемост, независимо от стадия на тумора в популационна серия от 607 пациенти на възраст над 50 години с рак на дебелото черво [155].

2.3 Хистопатологичната класификация на колоректалния рак включват следните варианти[169,202,211]:

- Аденокарцином (повечето случаи).
- Муцинозен (колоиден) аденокарцином.
- Пръстеновидноклетъчен карцином.
- Сквамозноклетъчен карцином
- Дребноклетъчен карцином
- Медуларен карцином
- Недиференциран карцином
- Невроендокринни [343]. Тумори с невроендокринна диференциация обикновено имат по-лоша прогноза в сравнение с чисти варианти аденокарцином.

2.4 Стадиране. Характеризирането на патологичните критерии за развитието на рака на дебелото и правото черво се е извършвало чрез предложената през 1930 от Dukes система за стадиране, включваща три стадия - А - карцином ограничен в чревната стена; В - тумор който директно прораста в периколичните или параректалните тъкани и други органи; С рак с метастази в регионални лимфни възли [362]. Принципите и базисните правила, въз основа на които се е развила съвременната колоректална хирургия прикритически се създават след 1940. С най-голямо практическо значение за хирургията са проучванията на особеностите на локалната прогресия и на дисеминирането като условия благоприятстващи или ограничаващи възможностите за радикалност [214]. Класификацията на стадията на Dukes е ревизирана и изменена през 1942 г. Прецизирано е значението на лимфната метастазиране (стадият С се подразделя на С1 - позитивни регионални лимфни възли под лигатурата и на С2 - лимфни метастази на мястото на лигатурата) и на далечното метастазиране (за него са въвежда стадият D) [362]. За пръв път са посочени критерии за локално, системно или комплексно авансирал колоректален карцином, като е обърнато сериозно внимание на необходимостта от адекватно оценка на различните фактори и особено на локорегионалното лимфно метастазиране за коректно определяне на стадия. Някои неточности при интерпретиране на критериите по Dukes са причинили значителни различия относно регистрираните честоти на отделните стадии и относно резултатите от лечението. Затова са извършени опити за усъвършенстване на

системата, най-важен от които е този на Astler и Collier - стадии А: тумор, ограничен в мукозния слой или пенетриращ не по-дълбоко от субмукозата; стадий В:

В 1: тумор, прорастващ в, но не и отвъд границата на muscularis propria (мускулния слой) на чревната стена

В2: тумор, прорастващ през и извън muscularis propria на чревната стена

С1: тумор, прорастващ в, но не отвъд границата на muscularis propria на чревната стена с патологоанатомично доказана карциномна инвазия в лимфни възли

С2: тумор, прорастващ през и извън muscularis propria на чревната стена с патологоанатомично доказана карциномна инвазия в лимфни възли

стадий D: Тумор разпространен извън границите на локалния лимфен дренаж (черен дроб, бял дроб или кости)

При тази модификация са прецизирани стadiите на локален растеж, локално лимфно и далечно метастазиране [403]. Въпреки, че все още се използват, тези стадиращи системи имат предимно историческо значение. Те са изиграли важна роля за по-късното уточняване на основните патологични критерии: растеж в или извън чревната стена, локално метастазиране в лимфни възли и далечно метастазиране в органи извън региона на директен растеж [90].

Значителните напредък и увеличени възможности на колоректалната хирургията през 70-те години на миналия век изискват налагането на общоприети и ясно дефинирани системи за разпределянето на пациентите с колоректален рак в различни групи според патологоанатомичните критерии - стадиране, чрез което да могат да бъдат свързани стadiите с прогнозата и критериите за лечение, както и да се определи коректна база за проучване и сравняване на резултатите от лечението - "stratify, prognosticate, and treat" [67]. Днес основна, в световен мащаб, и прилагана е TNM класификацията, създадена от Pierre Denoix през 1952 г. и възприета през 1953 от International Union Against Cancer (UICC) като основна стадираща система [36]. През 70-те и 80-те години на миналия век тя е усъвършенствана от колективите на Hermanek, Gall и други автори и е достигнала съвременната си редакция, одобрена от експертните комитети на International Union Against Cancer (UICC) и American Joint Committee of Cancer (AJCC) през 2002 - 2006 г. [67,424]. TNM - стадирането е основано на прецизна оценка на дефинирани степени на развитие на основните критерии и на възможните комбинации от тези степени, които са обобщени в четири основни стадия.

Според определенията на TNM – 7- мо издание на класификацията – 2010г. на AJCC , възприета в световен мащаб, AJCC дава най-съвременната постановка на TNM класификацията, за да се определи ,в това число, и авансираният рак на дебелото и правото черво, като същата класификация се използва както за клинични изпитвания, така и като патологоанатомична стадираща система [90,291,451,452].

Ракът на дебелото черво се стадира според това на каква дълбочина ангажира стената на червото (T1, 2,3 или 4), в зависимост от това дали ракови клетки се намират в лимфните възли (N0, 1 или 2), и дали се е разпространил до други органи под формата на метастази (M0 или M1). [41,91,206]. Например, T3N0M0 е стадий IIa, T4N0M0 - стадий IIb. Статистическата

информация за преживяемостта и препоръките за подходящо лечение се основават на тази класификационна постановка.

Табл. 1. T - Първичен тумор^a

TX	Първичния тумор не може да бъде оценен.
T0	Няма данни за първичен тумор.
Tis	Карцином <i>in situ</i> : интраепителиален или инвазира lamina propria. ^b
T1	Тумор ангажира submucosa.
T2	Тумор ангажира muscularis propria.
T3	Тумора инвазира през muscularis propria в периколичната мастна мастна тъкан.
T4a	Тумора прониква през повърхността на висцералния перитонеум без директна инвазия към околни структури/органи.^c
T4b	Тумора директно инвазира или е адхерентен към околните органи или структури.^{c,d}

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

^bTis включва раковите клетки, които са ограничени в рамките на жлезите над базалната мембрана (интраепителиален) или в ламина проприя (intramucosal) без инвазия в submucosa.

^c Директна инвазия в T4 включва инвазия на други органи или други сегменти на colon или rectum като резултат от прякото инвазиране през серозата, потвърдено на микроскопско изследване (например, инфилтрация на сигмоида от карцином на цекума) или за ретроперитонеална или субперитонеална локализация - директна инвазия отвъд muscularis propria (напр. тумор на задната стена на низходящото дебелото черво инвазира в левия бъбрек или в слоевете на латералната коремна стена, или срединно локализиран или дистален ректален карцином с инвазия в простатата, семенните мехурчета, шийката на матката или влагалището).

^d Тумор, който е прилепнал, т.е. адхерентен към други околни органи или структури, макроскопски, се класира cT4b. Въпреки това, ако наличието на туморни клетки не е установено микроскопски в адхезията, класификацията трябва да бъде pT1-4a в зависимост от дълбочината на инвазията през чревната стена. V и L класификациите трябва да се използват, за да се определи наличието или липсата на съдова или лимфна инвазия, докато PN-специфичен фактор в класификацията трябва да се използва за определяне на перинеурална инвазия.

Табл. 2. Регионални лимфни възли (N)^{a,b}

NX	Регионалните лимфни възли не са оценени.
N0	Липсват метастази в регионалните лимфни възли
N1	Метастази в 1-3 регионални лимфни възли.
N1a	Метастази в 1 регионален лимфен възел.
N1b	Метастази в 2-3 регионални лимфни възли..
N1c	Туморни депозити в субсерозата, мезентериума или неперитонизирания периколична или периректална тъкан без регионални нодални метастази.
N2	Метастази в ≥ 4 регионални лимфни възли.
N2a	Метастази в 4-6 регионални лимфни възли.
N2b	Метастази в ≥ 7 регионални лимфни възли.

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

b – Сателитен перитуморен възел в периколоректална мастна тъкан на първичен карцином без хистологично доказателство за остатъчни лимфни възли в възелче може да представлява специфично прекъснато разпространение, венозна инвазия - екстраваскуларно разпространение (VI / 2), или напълно ангажирани лимфни възли (NI / 2). Тотално ангажираните възли трябва да се оценяват отделно като положителни възли в категория N, като има предвид, че прекъснатото разпространение или венозната инвазия трябва да бъдат класифицирани и оценени в специфичната категория- туморни депозити.

Табл. 3. Далечни метастази(M)^a

M0	Липсват далечни метастази
M1	Наличие на далечни метастази
M1a	Метастази, ограничени в 1 орган (черен дроб, бял дроб, яйчник, нерегионален лимфен възел).
M1b	Метастази в >1 орган или перитонеума.

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

Табл. 4. Анатомично стадиране/ Прогностични групи ^{a,b}

Stage	T	N	M	Dukes ^c	MAC ^c
0	Tis	N0	M0	–	–
I	T1	N0	M0	A	A
	T2	N0	M0	A	B1
IIA	T3	N0	M0	B	B2
IIВ	T4a	N0	M0	B	B2
IIС	T4b	N0	M0	B	B3
IIIA	T1–T2	N1/N1c	M0	C	C1
	T1	N2a	M0	C	C1
IIIB	T3– T4a	N1/N1c	M0	C	C2
	T2–T3	N2a	M0	C	C1/C2
	T1–T2	N2b	M0	C	C1
IIIC	T4a	N2a	M0	C	C2
	T3– T4a	N2b	M0	C	C2
	T4b	N1–N2	M0	C	C3
IVA	Any T	Any N	M1a	–	–
IVB	Any T	Any N	M1b	–	–

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

^b - cTNM представя клинична класификация, а pTNM е патохистологична класификация. Префикса „y” се използва за тези тумори, които са класирани след неoadювантна терапия (напр. ypTNM). Пациенти, които имат пълен патохистологично верифициран отговор на неoadювантна терапия (ypT0, N0, cM0) са сходни на групата Стадий 0 или I. Префикс “r” трябва да се използва за тези тумори, които се появяват след свободен от заболяване интервал (rTNM).

^c Dukes B е съставена от по-благоприятната (T3, N0, M0) и по-неблагоприятната (T4, N0, M0) прогностични групи, както и неблагоприятната, в прогностично отношение, Dukes C (всяко T, N1, M0 и всяко T, N2, M0). MAC е модифицирана Astler Collet класификация.

Резултати от обширни клинични и епидемиологични изследвания са сходни с малки отклонения около следните относителни дялове за отделните стадии (UICC стадиране, 2004): I стадий - 15 - 20%, II - 30 - 35%, III - 20% - 27%, IV - 20 -22%. Около 10% от случаите остават нестадирани. [36,67].

Дълбочината на проникване на карциномния процес в стената на дебелото черво или ректума може да има по-голямо значение при оценяването на рисковете за преживяемостта от сегашната постановка, която се фокусира върху положителните лимфни възли. Дълбочината на туморната инвазия е независим прогностичен фактор за стадий II [90,272]. Статистиката на пет годишната преживяемост за голям брой пациенти с колоректален рак, потвърдено от скорошно изследване е, че някои от болните в стадий III имат по-добра прогноза от такива в стадий II, при които туморът се простира през чревната стена в околните тъкани, но не ангажира регионалните, на чревния сегмент, лимфни възли.

Първоначалните възгледи бяха, че болните в стадий III имат по-висок риск от рецидив и евентуалната смърт от тези в етап II. По време на годишната среща на American Society for Clinical Oncology в Чикаго (2008 ASCO Annual Meeting), Leonard L. Gunderson, от Mayo Clinic, Scottsdale, Arizona, представя резюме на анализ на програмата SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) в САЩ с данни от 1992 до 2003г. за стадиране и преживяемост на почти 36 000 пациенти с ректален и 110 000 пациенти с рак на дебелото черво [159]. Според анализа, болните с тумори в стадий IIb, които се простират през чревната стена и са инфилтрирали околните структури, без метастази в лимфните възли (T4 N0 M0) имат по-лоши шансове за оцеляване, отколкото тези с тумори в стадий III, които остават в рамките на чревната стена, но са се разпространили към лимфните възли (T1-2 N1-2). Скорошни проучвания потвърждават, че T4 стадий е важен независим прогностичен фактор за свободния от заболяване интервал и общата преживяемост [68]. Въз основа на това AJCC Hindgut Taskforce (HTF) валидира промяна на стадирането - The seventh edition of the AJCC Cancer Staging Manual for colon and rectal cancer като стадий IIb се разделя на два подстадия: IIb T4a са тумори, преминаващи през най-външния слой на червата (висцералния перитонеум) и IIb T4b, където туморът директно инфилтрира други органи или структури. Стадий IIc има значително по-лоши възможности за оцеляване, отколкото IIb или стадии IIIa или IIIb. Освен това, някои тумори, които са се разпространили в повече от три лимфни възли (N2), са с по-малка вероятност да доведат до смърт в следващите пет години, отколкото се е предполагало по-рано и се прекласифицират като IIIa [452]. Този популационно-базиран анализ на

резултатите от преживяемостта валидира Rectal Pooled Analysis data за анализ [160] и определя смяната на T1-2N2 рак от IIIA / IIIB и T4bN1 от IIIB към IIIA. Той също така поддържа разделяне IIIB в IIIB (T4aN0) или IIIA (T4bN0) и изместване на благоприятни TN2 категории от IIIA към IIIA (T1N2a) или IIIB (T1N2b, T2N2a-b, T3N2a, T4aN2a). Резултатите от TN категориите предполагат сложно биологично взаимодействие между дълбочината на първичната инвазия и лимфно възловия статус [158].

Rottoli M, Stocchi L и Dietz DW в публикацията си от 2012г. също изтъкват, че мултинационалните данни показват по-лошите онкологични резултати на пациенти с T4N0 колоректален рак, отколкото другите случаи в стадий II. Тяхната хипотеза е, че оптимизирана хирургична резекция с адекватно лимфно възлово стадиране в специализирани центрове би могло да отстрани несъответствията в онкологичните резултати в рамките на колоректалния карцином в стадий II и да подобри резултатите от преживяемостта при локално авансиралите тумори [337]. Техните резултати показват, че T4N0 пациенти са имали по-лоша преживяемост - като онкологичен изход от заболяването, отколкото T1-2N1 пациентите и са сравними с T3N1 пациенти, независимо на състоянието на резекционните линии или броя на отстранените лимфни възли. Когато T4 туморите инфилтрират само чревната стена, преживяемостта и процента локорегионални рецидиви са сходни за случаите на T4a, докато T4b тумори, с участието и на други органи, са свързани с увеличаване на честотата на рецидивите и намалена преживяемост. T4N0 рак на дебелото и правото черво като цяло остава асоцииран с лоши онкологични резултати, независимо от провеждането на лечението в специализиран център, но по-агресивното хирургично поведение дава известен шанс на тези болни. Биологичната агресивност на T4N0 колоректален рак и различните онкологични резултати, в съответствие с определена органна инфилтрация, трябва да бъдат взети под внимание при избора на адювантна терапия. Други автори твърдят, че локално авансиралите колоректални тумори проявяват по-често „локално агресивно“ поведение, отколкото да причиняват лимфно или хематогенно разпространение - отдавна прието като доминантен фактор за честота на локални рецидиви и преживяемост[126]. Те подчертават, че туморният размер, сам по себе си, не е определящ за риска от регионално лимфно ангажиране и за общата преживяемост[96,369 406], като наличието на лимфновъзлови метастази е най-важната патологична детерминанта за преживяемостта[126,291], като особено значение, в това отношение, се отдава и на обема на интраоперативна хемотрансфузия[289]. Според всички, обаче, извършването на комплетна резекция ясно повлиява преживяемостта, като при локално авансиралите тумори тя е еднаква с тази при локално ограничените, ако мултивисцералната резекция е постигнала R0 резултат. В противен случай дългосрочната прогноза е лоша. В литературата се посочва, че 5-годишната преживяемост е едва 17%, ако блоковата резекция е непълна или е допуснато неабластично поведение, с разкъсване на туморната тъкан интраоперативно, сравнено с 49% при No Touch-блокова R0-резекция[137].

2.5 Дефиниция на локално авансирал КРК. Дефинирането на локално напреднал стадий на заболяването е необходимо с цел постигане на теоретична и практическа яснота, касаеща не малък процент от болните с колоректален карцином, представящи се за лечение пред хирурга. Някои пациенти с рак на колона или ректума се явяват с различна форма и степен на локално напреднал първичен или рецидивен туморен процес, но в стадий на неметастатично

заболяване, който, въпреки липсата на генерализация, не може да бъде резециран. Критериите за нерезектабилност са променливи и не са ясно дефинирани. Локално напреднал тумор някои автори определят като такъв, визуализиран чрез ендоректална ултразвукова диагностика като T3 / 4 и N1 тумор, или този, който е и / или клинично диагностициран с палпабилна, при физикалното изследване, туморна маса, но без наличие на дистантни метастази [84,156].

American Joint Committee on Cancer staging schema ги класифицира като T4 лезии[451].

В клинично-патологичен смисъл терминът „напреднал рак” за пръв път е предложен от William Stewart Halsted (1852 - 1922), който създава основите на съвременното хирургично лечение на карцинома на млечната жлеза. Към тази категория забележителният хирург причислява туморите със значителна големина, засягащи подлежащи структури на гърдната стена или с наличие на метастази в регионалните лимфни възли, разглеждани като директен туморен растеж. Halsted маркира правила за разширена резекция на млечната жлеза като предпоставка за радикално лечение на ранните и напреднали стадии, а авансиралото локално развитие на тумора извън границите на органа приема като основен възпрепятстващ фактор за оперативното отстраняване на тумора или предопределящ лоша прогноза след нерадикална операция. Той не допуска, че дистантните метастази са свързани и произхождат от първичния тумор, а ги оценява като други неопластични заболявания[1]. През 1921 г. Stephen Paget изучава подробно метастазирането на карциномите на гърдата и на белия дроб и обосновава предполога, че раковите клетки се разпространяват чрез кръвообращението, но могат да се заселват и растат само в определени органи, създавайки теорията за "семето и почвата". По-късно, основавайки се на проучванията на Virchow от 1885 - 1892 г. и на собствени наблюдения и проучвания на синхронното метастазиране, Paget изтъква ролята на лимфата система като основен път за възникване на вторичните (метастатични) огнища и генерализиране на неопластичното заболяване. Той определя като напреднал карцином този с наличие на произлезли от първичния тумор вторични лезии[1].

По наше мнение, подходяща работна дефиниция на локално напреднал колоректален тумор е тази, че окончателната оценка на мултидисциплинарен екип за менажиране на болния, представен от хирурзи, патолози, радиолози и медицински онколози, гастроентеролози и образни диагностичи е именно такава, че не би могла да бъде извършена стандартна резекция – моноорганна, без голяма вероятност за оставане в околните на спесимена тъкани и пространства на микроскопски или макроскопски установима резидуална болест поради адхезията или фиксацията на тумора към околните структури. Локално напредналата лезия може да варира от видимо интимно прилепнала към околните тъкани, т.е. маргинално, „гранично” резектабилен тумор до такъв, който директно, макроскопски, ангажира съседни критични структури (например магистрални съдове, дванадесетопръстника, панкреаса, тазови кости, странична или предна коремна стена, други участъци на дебело или тънко черво или техните мезентериуми, вътрешни гениталии или органи от пикочната система, нервни плексуси и т.н.). Обикновено локално напреднал тумор на левия колон може директно да инфилтрира левия бъбрек, далака, коремната стена, стомаха и дисталния панкреас. Сигмоидният рак може да инвазира в пикочния мехур, яйчниците и матката. Десностранен рак на дебелото черво може да засегне черния дроб, панкреаса, дванадесетопръстника и десния

бъбрек. Казус на авансирал десностранен рак на дебелото черво с ангажиране към дванадесетопръстника или панкреаса, или и двете, представлява дилема за колоректалния хирург. Предоперативните образни методи често не могат да осигурят точна информация за дуоденопанкреасна инвазия. Горната гастроинтестинална ендоскопия може да не успее да идентифицира дуоденална инфилтрация, защото туморния инфилтрат може да бъде ограничен до мускулния слой без макроскопска инвазия на лигавицата на дванадесетопръстника. В тази конкретна ситуация интраоперативното вземане на решение за извършване на панкреатодуоденектомия е трудно. Туморната маса обикновено е твърде обемиста, за да се определят адекватно туморните граници. Пациентите с ограничено засягане на стената на дванадесетопръстника могат да бъдат безопасно третирани чрез парциална резекция и последваща пластика, докато тези с участие на по-големи части от стената на дванадесетопръстника или панкреаса изискват панкреатодуоденектомия [301]. Литературните данни сочат, че най-често околни структури и органи се засягат при първична локализация на тумора в сигмоидния колон и ректума – 66-89% от случаите. Причини са голямата честота на карциномна локализация в тези участъци, мобилността на сигмата и тясната пространствена близост на структурите в малкия таз[97,301,320,322].

Определянето на локално напреднал стадий на заболяването зависи от това дали се прави оценка на резектабилността клинично - предоперативно или интраоперативно. В някои случаи, „неоперабилен” тумор, преценен като такъв при клинично или образно радиографично изследване, може впоследствие, при интраоперативната експлорация, да се окаже податлив на радикална резекция[84].

Като „локално авансирани” тумори се представят 5-22% от всички колоректални карциноми[62,115,116,178,189,266,320]. Липсата на локален туморен контрол, особено при локално авансирания колоректален рак, има катастрофални последици като интестинална или уринарна обструкция, кървене от долния ГИТ и морфологични и функционални нарушения на останалите околни органи, фистулизации и значителна болка. Успешната ерадикация на локално авансирания КРК би осигурила по-добра преживяемост и по-добро качество на живот. Много изследователи докладват в редица случаи възможността за en bloc резекция [104,137,178,189,200,266] и някои демонстрират значително добра дългосрочна прогноза и реална преживяемост. Nakafusa Y и сътр. през 2004г. докладват 53 болни с мултивисцерална резекция от 323 с елективна хирургия за pT3/pT4 без дистантни метастази. Отчитат, че блоковите резекции са сигнификантно свързани с туморния размер, дълбочината на инвазия, оперативната кръвозагуба и хемотрансфузии, и оперативното време ($p < 0.0001$).

Морбидитета след блокови резекции е бил по-висок, в сравнение със стандартните – 49.1% vs. 17.8 % ($p < 0.0001$), без интра- и ранна постоперативна смъртност при двете групи, а периоперативната и ранната постоперативна смъртност са били 0% и при двете групи. Нивото на преживяемост е било без сигнификантна разлика (5-год. 76.6 % vs. 79.5 %, $p = 0.9347$).

Лимфновъзловите метастази (hazard ratio, 2.510; 95 percent confidence interval, 1.460-4.315; $P = 0.0009$) и хемотрансфузиите (hazard ratio, 2.353; 95 percent confidence interval, 1.185-4.651; $P = 0.0145$) са отчетени като независимо асоциирани с преживяемостта[289]. Park S, Lee YS [308], проучвайки през 2011г. краткосрочните и дългосрочни резултати на 54 болни с макроскопски установен локално авансирал тумор от общо 266 болни с куративна резекция (2000-2007г.) за

T3 и T4 КРК, установяват хистологична инфилтрация при 44.4% от en bloc резекциите, като резултатите им показват повишен постоперативен морбидитет при мултивисцералните резекции (35.2% спрямо 17.5% при стандартните резекции), но дългосрочна преживяемост, без статистическа разлика с тази при стандартните едноорганни резекции (5-год. преживяемост: 61% vs. 58%; P = 0.36). Cho S и кол. през 2009г. показват сходни резултати при 36 болни с en bloc резекции от общо 476 болни с локално авансирал колонен рак[83]. Hoffmann M и сътр. през 2012г. публикуват анализирани 78 пациенти с мултивисцерални резекции от общо 123 с T4 - локално авансирал КРК (2002-2008г.), които като основен сигнификантен прогностичен фактор при мултивариационния анализ ($p < 0.0001$) отчитат възможността за постигане на R0 резекция с 5-год. преживяемост в 55% без сигнификантна разлика от не-мултивисцералните резекции ($p = 0.608$), без сигнификантна разлика за произхода на тумора – колон или ректум ($p = 0.839$), при лапароскопски или отворени процедури ($p = 0.610$) и при спешни, в сравнение с планови операции ($p = 0.674$). Те намират, че наличието на лимфновъзлови метастази, при тяхното проучване, не е било предиктивен фактор за преживяемостта, не отчитайки разлика при пациенти със или без N+ ($p = 0.658$) [181]. Gezen C и кол. публикуват през 2012г. анализ на 90 болни с клиничен T4 КРК от общо 354 болни (2001-2010г.), и мултивисцерална резекция при 91.1% - 82 от тях, като в 34.4% от клиничните T4 те установяват фактическа хистологична инвазия в околни структури – pT4, по-рядко при мъжете ($p < 0.05$). pT4 рак е по-чест когато клиничния T4 (cT4) е локализиран в колона (48.8% vs 21.3%; $p < 0.01$), лапароскопският метод е използван рядко и риска от конверсия е бил по-висок при T4 туморите ($p < 0.05$), броят на сфинктер-съхраняващите процедури не е показал разлика в сравнение с не-блоковите резекции, но оперативното време, интраоперативната кръвозагуба и количеството на трансфузирана кръв са били с отчетливо увеличение, когато се е наложила блокова резекция ($p < 0.05$). Болничният престой, компликациите и 30-дневната смъртност са без сигнификантна разлика. Отчетено е идентично ниво на 5-год. преживяемост ($p > 0.05$) [145].

Менажирането на локално авансирал първичен и локално-рецидивиращ рак на дебелото и правото черво представлява истинско хирургично предизвикателство, тъй като тези лезии често обхващат на по-малка или по-голяма площ околните структури и органи. Пълното, постигащо отрицателни резекционни линии, отстраняване на тумора е от решаващо значение за постигане на дългосрочни резултати по отношение на преживяемостта и като цяло изисква често мултивисцерална блокова резекция. Това изисква фокусиране върху клиникопатологичните характеристики, асоциирания с това ко-морбидитет и предикторите за дългосрочна преживяемост при пациенти, подложени на операция за локално напреднал и локално рецидивен рак на дебелото и правото черво, съвместно с утвърдената роля на химиотерапията и радиацията, обсъждани като неoadювантна или адювантна терапия. Както бе подчертано, въпреки ползите относно преживяемостта и качеството на живот, мултивисцералните резекции често са свързани с отчетливо по-висок постоперативен морбидитет [97,241,289], но с подобряване на хирургичната техника и опит усложненията постепенно достигат ниво, както при неблокови резекции[9,11,16,115,142,200,241].

Непоследователният и кратък период на проследяване на пациентите оказва негативно влияние върху раково зависимия изход след комплексното лечение на колоректалния рак.

Рандомизираният мултиплен регресионен анализ на Cox показва, че възрастта над 70 години, хистологично позитивните лимфни възли (pN+) и напредналият TNM стадий имат сигнификантно отношение към неблагоприятния изход за пациентите [362]. Данните на Sendena K и сътр. показват, че възникнал дори и след дълъг период от първичната операция, наличният локорегионален рецидив се свързва с лош изход. Локалният рецидив след първично лечение на колоректалния карцином, сам по себе си, е също вариабилно, по отношение на възприемането си от хирурзите, понятие. Той би могъл да се прояви като:

- локален рецидив, със същата хистологична характеристика или с негативно прогресирал грейдинг в посока към ниска диференцировка, на мястото на анастомозата при предходна континуитетна операция – резекция с последващ реконструктивен етап с анастомоза, или
- локорегионален рецидив – в околните на отстранения първично тумор – при инкомплектна R1 резекция или неадекватно отстраняване на регионалния лимфносъдов и лимфновъзлов басейн, екстензивна перинеурална инвазия, непопаднала в отстранения спесимен, ятрогенно имплантирани в туморното ложе туморни клетки (но неспазването No-Touch правилото на Turnbull е отговорно както за локорегионален рецидив, така и за генерализирани органни метастази по кръвен и лимфен път, и имплантационни метастази из цялото оперативно поле и оперативната рана) [26,27,214,291]

2.6 Локално напреднал първичен и локорегионален рецидивен рак на дебелото черво

Локално напреднал първичен рак на дебелото черво и локорегионален рецидивен рак на дебелото черво поставят сходни предизвикателства за лечение пред хирурга.

2.6.1 Клиника

В около 10% от карциномите на дебелото черво се намират туморни конгломерати с участието на съседните структури. Хистологично доказуема инфилтрация, обаче, се установява само в около 50% от тези случаи, като останалата част се причинени от сраствания поради перитуморни възпалителни процеси. Въпреки това, и в двата случая, мултивисцералната резекция в блок е необходима, за да се премахнат всички участващи структури, като целта е да се постигне R0 резекция, вземайки под внимание пътищата на лимфен дренаж на всички участващи органи. Комплетната резекция е предпоставка за дългосрочното преживяване. В случай на локално напреднал рак на дебелото черво, определянето на разликата между злокачествена инвазия и доброкачествени адхезии често не е възможно в операционната зала. Тъй като дисекция на злокачествена фистула или инфилтрация и нарушаване на туморната цялост са свързани с туморна дисеминация и по-лош резултат – ранни локални рецидиви и намалена преживяемост [96,116,189,266], en bloc - резекция на засегнатите структури се препоръчва широко при показания. В повечето случаи това може да изисква мултиорганна резекция, но сигурно лечение е възможно, само ако е постигната R0- резекция. Ако органите, участващи в туморния конгломерат първично интраоперативно се сепарират, за да може да бъде получено интраоперативно хистологично потвърждение за истинската инфилтрация, например в случая с карцином, разположен в дясната флексура с участието на главата на панкреаса преди решение за извършване на комбинирана дуоденопанкреатична резекция, резултира в покачване на риска от

локорегионален рецидив или перитонеална карциноматоза, поради генерализация на туморни клетки в коремната кухина, с около два пъти [446], а и възможността за неопределяеми или фалшиво-негативни резултати от гефрира не бива да се подценява[189,266]. Следователно мултиорганна резекция се предприема само в случаите когато може да се избегне преминаване през туморната маса и разсейване на туморни клетки. Правилното интерпретиране на физикални признаци и симптоми за мултивисцерално засягане, както и адекватното използване на предоперативна образна диагностика, гарантира, че един мултидисциплинарен онкологичен тим би достигнал до правилното решение за насочване на хирурга към разширена резекция, когато това е необходимо.

По същия начин, постигането на пълна резекция на локално рецидивиращ рак на дебелото черво е абсолютно необходимо за дългосрочното преживяване. Отпрепарирането на структурите и дисекцията често са предизвикателство и поради заличаването на анатомичните планове вследствие от предишната операция, което представя значителна техническа трудност пред мултивисцералната резекция. Имплантирането на радиопозитивни маркиращи клипове могат да бъдат полезни при очертаване областта на дисекция, ако се предвижда постоперативна лъчетерапия.

По-голямата част на пациентите с локално авансирани тумори се представят със симптоми като болка в гърба или в лумбална област; гадене или повръщане, показващи известна степен на обструкция, или изявена хематохезия[8,64,248]. Често симптомите насочват към локализацията на заболяването, например инвазията на пикочния мехур се свързва с дизурия и хематурия, а при патологична фистула – газ в пикочния мехур и през уретрата при микция, или изтичане на урина през ануса. Както може да се очаква, най-често участващите в туморното ангажиране органи са анатомично близки до първичната лезия: *сесум* и *sigmoid* - карциноми обикновено са свързани с яйчниците, маточните тръби, матката, или тънките черва, докато хепаталната флексура, транзверзума или лиеналната флексура са по-честа инфилтрация в жлъчния мехур, дванадесетопръстника, стомаха, панкреаса, или далака. Коремната стена е по-вероятно да бъде засегната от тумори в интраперитонеалните части на дебелото черво, а ретроперитонеума е по-вероятно да бъде инфилтриран от лезии, разположени в двете флексури или възходящата и низходяща част на дебелото черво.

2.6.2 Диагноза и предоперативно стадиране

Локално авансиралите лезии по правило са с по-големи размери и често са палпабилни при физикалното изследване. Колоноскопията може да разкрие, в различна степен, ануларни стенозиращи или констриктивно обтуриращи формации, обикновено лесно кървящи при допир. Образните данни от компютърната томография (КТ) и ЯМР, както и PET-СТ често показват суспекция за инфилтрация или наличие на едва доловима злокачествена фистула, но те не биха могли да различат перитуморно възпаление от пряка туморна инфилтрация поради липсата на 100%-ова "чувствителност" и "специфичност" на тези диагностични методи. В крайна сметка, хирургът трябва интраоперативно да реши дали се налага и дали е технически възможно извършването на комбинирана резекция[20,274]. Сравнение на диагностичните възможности на образните методи дава следната таблица [275]

Табл. 5 Роля на образните изследвания при колоректален карцином

Диагностична възможност	Относителна точност		
	СТ	MRI	PET
Инициално предоперативно стадиране	48-77%		
T - стадий	77%	85%	
Детекция на чернодробни М-лезии	73-82%*	82-97%*	77-92%
N - стадий	23-73%	85%	
Изобразяване на васкуларната анатомия за планиране на резекцията	(Препоръчителен метод)		
Стадиране на рецидивно заболяване	Чувствителност - 46-69%; Специфичност- 96%		Чувствителност - 79-93%; Специфичност- 96%

*При наличие на изразена стеатоза точността в детекцията на чернодробни метастази се понижава до 48% при СТ и до 70% при MRI

†PET няма роля при стадиране на първичен рак, освен при суспектни екстрахепатални метастази или резултатите от останалите образни изследвания са нееднозначни

Лимфни възли с размер 3-6mm се считат за интермидиерни (неопределени); >6mm – суспектни; >8mm-малигнени. 3T MR образ е по-точен от 1.5T образ. Дифузно усилената MRI техника (Diffusion-weighted MR imaging -DWI) е с най-големи диагностични възможности спрямо останалите модалности при определяне на N-статуса

(По Janet Cochrane Miller, D. Phil., Author , Raul N. Uppot, Editor , Radiology rounds, 2011, Vol.9, Iss. 10)

2.6.3 Хирургично поведение

В неотдавна публикуван доклад от 201 случаи на рак на дебелото черво за мултивисцерална резекция при съмнение за локална инфилтрация от тумора, Lehnert и сътр. [241] разглеждат въпроса за интраоперативната преценка на тези случаи. В тази кохорта от 139 локално напреднали лезии на дебелото черво, общо 225 органа са оценени като адхерентни на тумора и са били резецирани в блок с туморната лезия на дебелото черво. Хистологични данни за туморна инфилтрация са отбелязани само в 50% от случаите. И тук, както и в сходни проучвания, хирурзите не са били в състояние интраоперативно да различат злокачествена инфилтрация или фистулизиране от доброкачествено перитуморно възпаление. [142,241, 279,384]. Комплетни резекции, с микроскопски отрицателни резекционни линии (R0), са извършени в 91 от 139 случая, и този фактор е най-съществения маркер за прогнозата.

Резултатите след комбинирани резекции са стратифицирани в зависимост от патохистологичното стадиране по 5-годишната преживяемост, отчитайки като следва - 69%, 36% и 13% за стадий II, III и IV. Локално напредналите тумори не са с по-лоша прогноза, когато са напълно резекцирани в здраво. Разглеждайки ги според стадия, преживяемостта за случаите от кохортата, претърпели комбинирана мултивисцерална резекция, не се различава значително от тази на кохорта от 773 едновременно лекувани пациенти с рак на дебелото черво, без локална туморна инфилтрация. Освен това, в кохортата на комплетно (R0) резекцирани пациенти, мултивисцералната резекция по повод злокачествени инфилтрация и фистули не са предиктори за неблагоприятен изход при многовариантния анализ. Заболеваемостта и смъртността при пациенти, подложени на „разширена”, в смисъл - комбинирана резекция (пълна и непълна резекция) показва 39 пациенти (28%) с усложнения и 13 периперативни смъртни случая (9,4%). Отбелязва се, че половината от периперативната смъртност от кохортата на палиативно оперираните е вторична прогресия на заболяването. Авторите заключават, че en bloc - резекцията на всички адхерентни органи или структури, при техническа възможност трябва да бъде извършвана, тъй като наличието на злокачествена инфилтрация не може да бъде надеждно прогнозира интраоперативно, дисекция на адхерентния участък може да доведе до туморна инсеминация . В подкрепа на хипотезата, авторите отбелязват, че преживяемостта от тях е по-висока от отчитаните серии, при които не е извършена блокова резекция [137,177,189,247].

Други проучвания потвърждават също необходимостта от пълна блок- резекция на локално авансирал рак на дебелото черво. Mayo Clinic публикува през 2002г. серия от 25 пациенти, лекувани чрез мултимодална терапия[384]. По-голямата част от тези пациенти (20) са постъпили след предходна хирургическа интервенция в друго лечебно заведение. Всички пациенти са претърпели блокова резекция на тумора заедно с един (N = 12), два (N = 10) или три (N = 3) съседни органа в допълнение към първичната лезия на дебелото черво. Установени са 11 пациенти във II стадий (T4N0)болест и 14 в III стадий(T4N1 / 2) . Общо 15 пациенти са претърпели пълна резекции (R0), 7 са били с положителни микроскопски резекционни ръбове (R1), и 3 с макроскопски позитивни резекционни линии (R2). За цялата кохорта средната преживяемост е 38 месеца, с 5-годишна болестно-определена преживяемост от 49%. Далечните метастази са най-честата причина за смърт, а локални рецидиви са отбелязани в 12% от пациентите. Авторите заключават, че разширяване на резекцията в нейния комбиниран en bloc (R0) вид може да доведе до дългосрочна преживяемост, но се застъпва широкото използване на адювантна системна химиотерапия. Curley и сътр.[96] докладва случаи на първичен рак на дебелото черво с ангажиране на пикочо-половите органи. Малигнена инвазия на уретера или пикочния мехур е документирана в 71 от 101 пациенти. За цялата кохорта от пациенти 5-годишната статистическа степен на преживяемост е 54%. Не изненадващо положителни наличието на хистологично позитивни резекционни ръбове е оказало негативно влияние върху преживяемостта.

По-трудна ситуация възниква, когато комбинираната резекция включва по-високорискови процедури като парциална дуоденектомия и / или дуоденохемипанкреатектомия. Коеа и сътр. [221] докладват осем случая на T4 туморни формации на десния колон , изискващи панкреасна или дуоденална резекции. Наложило се е извършване на дясна хемиколектомия с блокова дуоденектомия (N = 4) или панкреатодуоденектомия (N = 4), за да се гарантира пълна (R0) резекция. Докладвани са само две нетежки усложнения и липса на смъртни случаи. Шестима пациенти остават "свободни" от болестта при средно проследяване от 26 месеца, и един - със "свободен от болестта" период от 84 месеца. В друго проучване, публикувано от Кърли и др.[97] 12 пациенти са подложени на блокова парциална дуоденектомия (n = 5) или панкреатодуоденектомия (N = 7) при резекцията на дебелочревния тумор. Осем пациенти са

описани като "свободни" от болестта при средно проследяване от 42 месеца. Подобен доклад от Verrospi и сътр.[54] отбелязват "преживяемост без заболяване" за период от 10 до 113 месеца. Тези серии осигуряват доказателства в подкрепа на агресивното поведение при резекция на съседни органи, включително панкреаса, за локално авансирал рак на дебелото черво, при условие, че това може да се извършва с приемливо ниво на заболяемост и смъртност. Когато един хирург не е готов да предприеме разширена резекция, е по-добре пациентът да бъде пренасочен към специализиран център с достатъчно опит в мултивисцералните резекции, отколкото да бъде допуснато извършването на непълна (R1 или R2) резекция.

Спешния порядък на извършване на операцията, често провокиран от усложненията, характерни за локално напреднал колоректален рак, се идентифицира като независима рисков фактор за лош резултат по отношение на дългосрочната преживяемост [207]. Възможността за консервативно овладяване на конкретното усложнение, когато това е реално и не е свързано с увеличаване риска за живота на пациента, би позволило превръщане на спешната процедура в планова операция, след преценка от мултидисциплинарен екип и с благоприятни условия за прилагане на СМЕ или, съответно, ТМЕ при една радикална операция.

Първична анастомоза при случаите на туморна обструкция от локално напреднал рак на дебелото черво при левостранна локализация може да се извърши само когато илеусната дилатация е в начална фаза, стените на проксималните отдели не са преразтегнати и липсват всякакви данни за бактериална транслокация и перитонит, а така също и рисковия профил (възраст, хомеостазни отклонения, коморбидитет) е благоприятен. При напреднала обструкция и висок риск трябва да се прилага дисконтинуитетната операция на Hartmann. Протективната проксимална стома при първична резекция и анастомоза изглежда не дава никакво предимство по данни на различни автори. Данните от мултицентрично проучване Kolon/Rektum-Karzinome (Primärtumor) (първичен колоректален карцином), публикувани през 2010г. от R. Kube, D. Granowski и кол.[228] представят оценка на състоянието на хирургичното лечение на малигнена обструкция от локално авансирал рак на левия колон в Германия и сравняват различни оперативни подходи в спешното лечение това усложнение, особено диверсионните операции (процедура на Hartmann) и първичната анастомоза. От 15911 пациенти с рак на левия колон, отчетени между 2000г. и 2004г., общо 743 пациенти са претърпели спешна операция за малигнена обструкция, причинена от напредналия локално тумор, при които е извършена радикална резекция. Тези пациенти са сравнени по отношение на техния рисков профил и следоперативен резултат. В 57,9% (N = 430) е извършена едноетапна радикална операция (Група I), 11,7% (N = 87) – резекция с първична анастомоза, с изведена протективна стомастома (Група II), и 30,4% (N = 226), диверсионна процедура на Hartmann (III група). В група III повечето пациенти са мъже, с наднорменото тегло, полиморбиден статус и по-напреднал стадий на туморите. Хоспитализационната заболяемост и смъртност (обща болнична смъртност, 7,7% N = 57) не се различава значително между трите групи. Превантивното поставяне на протективна временна стома не е повлияло върху ранга на анастомозна инсуфициенция (Група I, 7%; Група II, 8,0%).

2.7 Локално рецидивиращ рак на дебелото черво

Приблизително 40% от пациентите с резециран рак на дебелото черво развиват рецидиви, и повечето от тях проявяват първоначално далечно разпространение на заболяването. Локорегионалното рецидивирање е много по-рядко и представлява 10% до 20% от всички рецидивни случаи[330]. Причината за поява на локално рецидивирање включва непълна резекция на трансмуралното или лимфатичното разпространение на заболяването, нарушаване целостта на туморната маса или имплантиране на туморни клетки[332]. Хирургията остава

основен метод на лечение, но е ясно, че (R0)-резекцията единствено може да постигне дългосрочно преживяване.

Най-голямата серия от радикални операции на локорегионални рецидиви са докладвани от Memorial Sloan-Kettering Cancer Center[64] (MSKCC) и Mayo Clinic[384]. Серията на MSKCC описва 100 пациенти, а Mayo Clinic докладва серия 73 пациента. В двете серии пациентите първоначално са претърпели определен вид първична резекция на тумор-носещата част на червото, впоследствие са развили локорегионален рецидив и, съответно, са били подложени на лапаротомия с намерение за куративна резекция на рецидива. Основните причини, които са довели до рецидив в MSKCC серия, като цяло са напреднали тумори, простиращи се през чревната стена: 85% са T3 или T4, 11% са били обтуриращи червото тумори, и 13% са имали туморна перфорация. И двете проучвания потвърждават, че по-голямата част от първичните тумори са с локализация дистално от лявата флексура. Метастази в лимфните възли са отбелязани само в 50% от пациентите в MSKCC изследване и 60% в проучването на Клиниката Mayo, което показва, че механизмът за развитие на локорегионален рецидив обикновено включва непълна първична резекция на широко разпростиращата се туморна зона. Тази хипотеза се подкрепя от голяма ретроспективна серия от пациенти с рак дебелото черво, в която локорегионални рецидиви не са предвиждани на базата на нодалния статус на първичното заболяване[273,330, 374].

Подгрупа на пациенти в стадий II на колоректален рак се считат за такива с най-висока степен на риск за рецидив / метастатично заболяване, на базата на: 1) туморна обструкция / перфорация; 2) <10 отстранени при операцията лимфни възли; 3) T4 лезии и 4) инвазия в лимфни и венозни съдове [222]. Тяхната прогноза се счита сравнима с тази на болни в стадий III (T1-4 N+ M0) и затова е силно препоръчително приложението при тях на адювантна химиотерапия.

Koebrugge B, Vogelaar F и кол. анализират ретроспективно 212 пациенти в стадий II колоректален рак, подложени на радикална операция между 2002 г. и 2008 г., при които не е прилагана адювантна химиотерапия. 73% от пациентите са определени като такива с висок риск, базирано на конвенционалните рискови фактори. 27% от пациентите не притежават нито един високо рисков фактор, 59% от тях имат един висок рисков фактор и 13% носят ≥ 2 високо-рискови фактори. Средният период на проследяване е 40 месеца. Мултивариационният анализ идентифицира четири независими рискови фактори за рецидивиращо / метастатично заболяване: възраст, обструкция, перфорация и лимфносъдова инвазия. Три годишният свободен от болестта период (DFS) за ниско-рисковата група, групата с едно високо рисков фактор и групата с ≥ 2 високо-рискови фактори са съответно 90,4%, 87,6% и 75,9%, което ясно показва, че пациентите, отговарящи на ≥ 2 конвенционални високо-рискови критерии са имали значително по-лоши показатели за свободен от заболяване интервал ($p < 0.002$)[222].

Обяснение за рецидивирането на злокачественото заболяване след първична онкорадикална хирургична процедура се търси и в съдовия ендотелен растежен фактор (VEGF), който често се разглежда като маркер, изразяващ две негативни характеристики - лоша прогноза и агресивен туморен фенотип. Изследвайки експресията на VEGF в туморната тъкан (VEGF_t) и в тъканите около туморите (VEGF_{nt}) и анализирайки тяхната корелация с клинично-патологични характеристики и общата преживяемост, C. Morales-Gutiérrez, A. Abad-Barahona и кол. [281] определят, в своето проучване от 2011 г., концентрацията на съдовия ендотелен растежен фактор в туморна (при N = 87 пациенти с колоректален рак) и не-туморна тъкан,

заобикаляща туморната маса (N = 230 пациенти), като VEGF концентрацията е проучена в тъканни хомогенати с количествен сандвич – ELISA-метод. Резултатите показват, че VEGF концентрация в тумора е по-висока, отколкото извън областта на тумора (P <0.0005). В райони на 5-10 см около туморите, VEGF концентрация е по-висока от тази, получена в проксималната или дистална линия на резекция. VEGFt концентрация е по-ниска при пациенти в I стадий, отколкото при пациенти в стадии II, III или IV. Освен това, по-кратко време на обща преживяемост е очевидно, когато съотношението между концентрацията на VEGF в тумора и концентрацията на VEGF в околните на тумора области на един и същ пациент (VEGFt / VEGFnt съотношение) е ≤ 2 (P = 0.019), докато пациенти, при които съотношението VEGFt / VEGFnt > 2 са имали по-дълъг срок на свързана с онкологичното заболяване преживяемост. Това е първият доклад, показващ, че клиничния изход може да бъде свързан с високо ниво на съдовия ендотелен растежен фактор в околните на тумора тъканни зони (VEGFnt –свърхекспресия) при пациенти с колоректален карцином.

Memorial Sloan-Kettering Cancer Center и Mayo Clinic са сходни в класификацията на рецидивната болест като разделят рецидивите на четири групи. Тези четири групи са **перианастомотични** (интрамурална болест), **мезентериални** (засягане на регионалните лимфни възли), **ретроперитонеални** (имплантационни метастази, далечно възлово заболяване, или резидуална трансмурална болест), и **перитонеални** (имплантационни метастази). В момента, в който е открит рецидива, често е налице значително припокриване и неяснота в тези категории, но въпреки това, тази схема има своето прогностично значение [64, 233]. В серията MSKCC перианастомотичните едностранни рецидиви са най-широко разпространени (36%), следвани от перитонеални (16%), мезентериални (15%), и ретроперитонеални (12%). Не е учудващо, че две синхронни рецидивни формации са отбелязани в 21% от случаите, с най-често срещаната комбинация, обхващаща анастомозата и регионалния перитонеум. Интересно е, че локализацията на рецидива е свързано с клиникопатологичните характеристики, като левостранния първичен тумор по-често се свързва с рецидив на анастомозата, а клиничната обструкция е свързана с перитонеално разпространение на рецидивното заболяване.

Серията Mayo Clinic се прави опит да се очертаят по-точно различните видове от лимфно възловата форма на локализация на рецидива . Въпреки че някои случаи на рецидив се дължат на неадекватни мезентериалните резекции с лимфна дисекция, повечето лимфно възлови рецидивни локализации в тази серия са в региони, които не са включени в стандартната онкологична резекция на дебелото черво (т.е.аортна, целиачна и илиачна лимфна група).

2.7.1 Хирургични резултати при локално рецидивираш рак на дебелото черво

В MSKCC серия от 100 пациенти, подложени на операция с куративна цел, 56 пациенти са претърпели пълна блокова резекция. Тридесет пациенти са имали инкомплетна резекция като 11 са били с микроскопски, а 19 с макроскопски резидуална болест. Четиринадесет пациенти са преценени като неоперабилни при експлорацията. При опита за комплетна резекция резекция, при 41 пациенти се е наложило en bloc отстраняване на тумора с околни органи или структури, най-често в коремната стена, уретер, бъбреци, стомах, матката, и панкреаса. Девет пациенти се подложени на резекция на множество органи. Двадесет и шест пациенти са имали синхронно далечно заболяване, преценено като резектабилно. Като цяло, 21 от тези пациенти са имали пълна, далечна метастазектомия. Средният болничен престой е 9 дни, оперативната смъртност е 1%, и периоперативната заболеваемост е 24%. Заболеваемостта е най-висока

(36%) в 14-те пациенти, считани за неоперабилни по време на операцията. Тридесет и един пациенти са получили екстракорпорална и / или интраоперативна лъчетерапия, като част от лечебния план.

Резултатът след куративната операция за локорегионален рецидив е тясно свързан с "комплетността" на резекцията. В MSKCC серия статистическата 5-годишна преживяемост за цялата кохорта е 35%, с медиана на преживяемост от 30 месеца. През 56-те пациенти, при които е осъществена пълна (R0) резекция, 5-годишната преживяемост е 58%, а средната преживяемост е 66 месеца. Непълна резекция, в резултат на или микроскопски (R1) или макроскопски (R2) резидуална болест, е свързан със значително по-лош резултат. Средната преживяемост при пациенти с R1 (N = 11) и R2 (N = 19) резекция е 25 месеца и 23 месеца, съответно. Не е имало 5-годишна преживяемост в кохортите с пациенти, претърпели непълна резекция. В тази серия 14 пациенти са били лапаротомирани, но преценени като неоперабилни и тези пациенти са имали медиана на преживяемост от по-малко от 12 месеца.

В допълнение към пълнотата на резекция, MSKCC серия описва няколко фактора, които прогнозира резултата след куративната операция, включително брой на рецидивите, местоположението им, пред- и постоперативните стойности на СЕА, възраст, данни на далечно заболяване и етап на първичния тумор. Класификационната схема за локалните рецидиви също определя прогнозираният резултат. Пациенти с повече от една локализация на локорегионален рецидив, както и пациенти с доказателства за мезентериален рецидив имат по-лоши резултати, отколкото анастомозната, ретроперитонеална или перитонеална рецидивна форма. Наличието на синхронни далечни метастази също носи неблагоприятен изход. Въпреки това, 12% от пациентите с далечно разпространение и локален рецидив са живи повече от 5 години след куративна резекция, което показва, че присъствието на синхронни солитарни далечни метастази не е противопоказание за куративна операция, при положение, че е технически възможно те да бъдат отстранени в здраво. Времето до рецидив не е бил значителен предиктор на резултата, което е донякъде изненадващо, тъй като продължителен интервал без заболяване предполага по-благоприятна туморна биология [130,163,384]. Това може да представи небезпристрастно данните - нещо присъщо за ретроспективните проучвания [64,317,384]. Без съмнение е, че степента на "разширяване" на резекцията и броя на съседните органи, отстранени по време на операция не оказва влияние върху резултата, стига да бъде постигната R0 резекция [64].

Серията на Mayo Clinic включва 73 пациенти, претърпели хирургическа експлорация за локорегионален рецидив. Пълна резекция е постигната в 52% от тези пациенти. Непълна резекция - микроскопски и макроскопски остатъчна болест при 26% и 22%, съответно. Като цяло, 51% от пациентите са имали усложнения; 70% са били незначителни и 30% значителни, включително един пациент с периоперативен смъртен изход. Всички пациенти са получили или външно облъчване и / или интраоперативна радиация в хода на тяхното лечение. 12 за цялата кохорта, статистическа 5-годишна преживяемост е 25%, а средната преживяемост е 33 месеца (който се отчита от времето на поставяне на диагноза на рецидива). Пълна (R0) резекция, е извършена в 38 пациенти (52%) и е свързана със значително подобряване на 5-годишната преживяемост от 37%. Тридесет и пет пациенти са имали непълна резекция: 19 с микроскопски (R1) и 16 с макроскопска (R2) резидуална болест. Отбелязана е липса на статистическа разлика в кохорта с непълно резецирани пациенти, с 25% 5-годишната преживяемост и липсата на 5-годишна преживяемост в R2 групата.

Тези резултати подчертават добре описваната връзка между качеството на резекцията (R0, R1, R2) и изхода. Дългосрочната преживяемост е рядкост, ако изобщо съществува, при пациенти с частична резекция. Оказва се, че всички резидуални туморни части - микроскопски и макроскопски, влияят отрицателно върху резултатите. Предизвикателството за клиницистите е

да се определи кои пациенти могат да бъдат оценени като подлежащи на пълна хирургична резекция и да се избегне непълната резекция, което само забавя прилагането на други, нехирургични методи на лечение.

MSKCC Серията е достатъчно голяма, за да се идентифицират факторите, свързани с комплетната - R0 резекция на локорегионалния рецидив. Пациенти с една единствена локализация на болестта, перианастомотична форма (за разлика от мезентериалната, ретроперитонеална или перитонеална) на рецидив, ниското СЕА предоперативно и липсата на далечни метастази е по-вероятно да бъдат причина за дълъг "свободен от болест" интервал след успешна операция. Въпреки че не е абсолютно, тези фактори могат да бъдат идентифицирани на предоперативните изследвания, което би спомогнало за оценяване на пациентите по отношение на хирургичния успех. При пациенти с перитонеална болест и възлова / мезентериална форма на рецидив, повече от една рецидивна локализация, повишени стойности на СЕА и синхронна далечна метастатична болест е малко вероятно да бъде постигната комплетна куративна резекция, като в случая се отдава предпочитание на неoadювантна терапия преди опит за хирургична резекция.

2.8 Химиотерапия и лъчетерапия за локално напреднал и рецидивен рак на дебелото черво

Адювантна химиотерапия след пълна резекция на първичния рак на дебелото черво, включително 5-флуороурацил и левковорин, е широко възприета с цел намаляване на рецидивите и смъртността с 30% при пациенти с III стадий рак на дебелото черво[233,277]. Добавянето на трети медикамент - оксалиплатин води до доказано подобряване на резултата[33]. Използването на адювантна терапия при II стадий на болестта е значително по-спорно, защото по-голямата част от тези пациенти биват излекувани само посредством хирургия. Въпреки това, до 20% от пациентите с II стадий на колоректален рак имат рецидиви, което ги определя като бенефициенти при една евентуална следоперативна химиотерапия. Ето защо, адювантна химиотерапия се прилага избирателно за стадий II на пациентите, считани за високо рискови за рецидив. Лошите прогностични критерии включват локално напреднало заболяване с туморна обструкция, перфорация, или наличие на злокачествени фистули, а също и хистологично доказване на лимфноваскуларна инвазия или лоша диференциация[51].

За пациенти с рецидивиращ и метастазирал рак на дебелото черво, добавянето на биологична терапия като bevacizumab (антитяло срещу съдовия ендотелен растежен фактор) към конвенционалната химиотерапия, се оказва ефективно, с удължаване на средната преживяемост повече от 20 месеца[190]. Използването на тези агенти преди операцията за локорегионален рецидив, с цел постигане на възможност за резекция и подобряване на резултата е една потенциална възможност за лечение, но трябва да бъде проучена в проспективен план[355].

2.8.1 Химиотерапевтични схеми преди 2000г.

Преди 2000 г., 5-флуороурацил (5-FU) е единствената прилагана цитотоксична химиотерапия в адювантното лечение за пациенти с рак на дебелото черво в стадий III. Много рандомизирани проучвания на 5-FU като адювантна терапия не успяха да покажат значително подобрение в преживяемостта при пациентите[70,179,307,448]. Тези проучвания разглеждат 5-FU самостоятелно или 5-FU semustine (метил-CCNU). The North Central Cancer Treatment Group (NCCTG) е провела рандомизирано проучване, сравняващо изолираната хирургична резекция и постоперативното приложение на левамизол или 5-FU + левамизол (Ниво на доказателственост: 1iiA) [70]. Значително подобрение в свободния от заболяване интервал (DFS) се наблюдава при пациенти с рак на дебелото черво стадий III, които са получили 5-FU левамизол, но ползите за цялостната преживяемост са с гранична статистическа значимост.

Абсолютна полза за преживяемост на приблизително 12% (49% срещу 37%) се наблюдава при пациенти с III стадий на заболяването, лекувани с 5-FU+ левамизол. В друго голямо потвърдително междугрупово изследване постоперативното адювантно приложение на 5-FU левамизол дава продължителен свободен от преживяване интервал DFS при пациенти с рак на дебелото черво стадий III, в сравнение с пациентите, които не са получавали никакво лечение след операцията(ниво на доказателственост 1iiA) [277]. Левамизола, като монотерапия, не предоставя тези ползи. Последващите проучвания тестват комбинация от 5-FU + левковорин като адювантно лечение на пациенти с карцином на дебелото черво. Резултати от множество рандомизирани проучвания, които са проучвали повече от 4000 пациенти, сравняващи адювантна химиотерапия с 5-FU левковорин след операцията или 5-FU semustine винкристин демонстрира относително намаляване на смъртността между 22% и 33% (3-годишна преживяемост от 71% -78% се е увеличила до 75% -84%)[299,439,455]. Завършено междугрупово изследване 0089 (INT-0089 [EST-2288]) на разпределени на случаен принцип 3794 пациенти с висок риск стадий II или стадий III рак на дебелото черво дава един от четири терапевтични модела[167]:

- Mayo Clinic режим, прилаган за общо шест цикъла.
- Roswell Park режим, прилаган за общо четири цикъла.
- Mayo Clinic режим, прилаган с левамизол за шест цикъла.
- Левамизол режим, прилаган в продължение на общо на 1 година.

Пет годишната преживяемост варира от 49% за режим на Mayo Clinic с левамизол до 60% за Mayo Clinic – режим без левамизол и не е имало статистически значими разлики между терапевтичните резултати [167] [Ниво на доказателственост: 1iiA]. Предварителен доклад през ноември 1997 демонстрира статистически значимо предимство за обща преживяемост при режим на Клиниката Майо с левамизол в сравнение само с левамизол -режим. Разликата е незначителна при по-продължително проследяване. Като цяло, степен 3 или по-висока токсичност се наблюдава по-често за Mayo Clinic режим без левамизол и Mayo Clinic схема с левамизол. В допълнение, Mayo Clinic режим е бил значително по-токсичен при прибавяне на левамизол, отколкото без левамизол. Смъртността за всичките четири схеми варира от 0.5% до 1%. Поради своята лекота на използване и добър профил на токсичност, Roswell Park режим се превръща в предпочитан режим на адювантна терапия, използван в САЩ и често е контролен маркер при следващите рандомизирани проучвания.

В допълнение към INT-0089, няколко проучвания са усъвършенствали използването на 5-FU левковорин в адювантна терапия и могат да бъдат обобщени както следва:

- Левамизол не е необходим при използване на левковорин. [167]
- Лечение, което включва 6 до 8 месеца приложение на 5-FU +левковорин е еквивалентно на това с продължителност 12 месеца.
- Лечение, което включва 24 седмици приложение като адювантна терапия на 5-FU +левковорин е еквивалентно на 36 седмици приложение на медикаментите.
- Висока доза левковорин е еквивалентна ниски дози левковорин.

- Мета-анализ на седем проучвания не показват съществена разлика в ефикасността или токсичността сред пациенти на възраст 70 години или по-млади в сравнение с пациенти на възраст над 70 години.
- Инфузионният deGramont LV5FU2 график е по-безопасен, отколкото болус модифицирания Mayo Clinic режим на 5-FU левковорин [303,349,437,439,454].

2.8.2 Схеми на химиотерапия след 2000 г.

Capecitabine е орален флуоропиримидин, която претърпява три етапа ензимно превръщане до 5-FU при последната стъпка, настъпили в туморната клетка. За пациенти с метастатичен рак на дебелото черво, две проучвания са показали, равностойността на капецитабин с 5-FU левковорин [180,402] Масшабно европейско проучване за сравнение на прилагане на capecitabine (1 250 mg/m²) прилаган два пъти дневно за дните от 1 до 14, след това даван на всеки 21 дни в продължение на осем цикъла срещу режима на Mayo Clinic с 5-FU и ниска доза левковорин за пациенти с рак на дебелото черво стадий III. [398]. Проучването показва, че периода на преживяемост без заболяване (DFS) за 3 години е еквивалентен при пациенти, получаващи capecitabine или 5-FU левковорин (HR, 0.87; P <0.001) (Ниво на доказателственост: 1iiDii) [398] Усложненията като „ръка-крак“- синдром и хипербилирубинемия са значително по-чести при пациенти, получаващи capecitabine, но диария, гадене или повръщане, стоматит, алопеция, и неутропения са били значително по-рядко. От пациентите, получаващи capecitabine, при 57% се изисквало корекция на дозата. За пациенти с рак на дебелото черво стадий III, при които е планирано лечение с 5-FU левковорин, capecitabine е еквивалентна алтернатива.

Oxaliplatin има значителна активност, когато се комбинира с 5-FU левковорин при пациенти с метастатичен рак на дебелото черво. При 2246 пациенти с резекция на колоректален рак в стадий II или стадий III в проучването MOSAIC, токсичните ефекти и ефикасността на FOLFOX4 са сравнени със същия 5-FU левковорин режим, но без оксалиплатин, прилаган в продължение на 6 месеца. [33]. Предварителните резултати от това проучване с 37 месеца период на проследяване демонстрират значително подобрене в свободния от заболяване интервал (DFS) за 3 години (77,8% срещу 72,9%, P = 0.01) в полза на FOLFOX4. Като първоначално съобщение, не е имало разлика в общата преживяемост (OS) (ниво на доказателственост: 1iiDii). [34]. Продължилото проследяване за 6 години показва, че общата преживяемост за всички пациенти (стадий II, както и стадий III) влезли в изследването не е била значително различна (OS = 78,5% срещу 76,0%; HR, 0,84, 95% CI 0.71-1.00). От подгруповия анализ, на 6 години OS при пациенти с рак на дебелото черво стадий III е 72.9% за тези, приемащи FOLFOX и 68,9% при пациентите, приемащи 5-FU/LV (HR, 0.80, 95% CI, 0.65-0.97, P = 0,023) (ниво на доказателственост: 1iiA) [34]. Пациентите, лекувани с FOLFOX4 са имали малко по-често токсични ефекти, състоящи се главно от неутропения (41% степен 3) и обратима периферна сетивна невропатия (12,4% > 3-та степен). По този начин FOLFOX се превърна в стандарт за следващото поколение клинични проучвания при пациенти с колоректален рак стадий III[34].

2.9 Лъчелечение

Лъчетерапията е широко използвана за лечение на локално авансирал рак на ректума, когато болестта се локализира в таза. Тази модалност е по-рядко се използва за рак на дебелото черво, където прилаганата доза в областта на корема е ограничена от риска от токсичност върху тънките черва[157]. В ретроспективен серия използване на контроли, Willett и сътр.[430] съобщават подобрена преживяемост при пациенти, лекувани с адювантна

лъчетерапия чрез екстракорпорално лъчение след операция за локално напреднал рак на дебелото черво. Други центрове допълват ефекта на външна насочена лъчетерапия с интраоперативна лъчетерапия, за да се постигне по-ефективна доза, като се избягва токсичност върху околните структури. Клиниката Мауо докладва две ретроспективни серии, при които е използвана тази техника за локално напреднал рак на дебелото черво, с приемлива токсичност и окуражаващи резултати[157,165]. Въпреки това, проспективно рандомизирано проучване предназначено да отговори на въпроса дали хеморадиацията води до подобряване на резултатите за пациенти с локално напреднал рак на дебелото черво не успя да събере достатъчно пациенти[257]. От 187 анализирани пациенти, 93 са получили болус 5-флуороурацил, перорален левамизол и едновременно 4500 cGy в 25 фракции. Останалите 94 са получили само седмична химиотерапия. Степен III левкопения е значително по-голяма в кохортата на хеморадиация, но не е отчетена разлика в нехематологичната токсичност. Няма разлика в свободния от заболяване интервал или в общата преживяемост. Хеморадиацията е широко използвана при рецидивен ректосигмоиден карцином, когато локорегионалният рецидив е ограничен до таза, но по-рядко се използва за лечение на повторна поява на рак на дебелото черво, когато болестта се намира в корема, поради ограничения на дозата. Няколко съобщения, описващи тази модалност за коремни локализации отбелязват приемлива токсичност[32,317]. Въпреки това е трудно да се определи евентуалната добавена полза на лъчетерапията към комплетната куративна резекция на пациента без данни от рандомизирано проучване. Дали лъчетерапията би могла да намали размера на тумора, осигурявайки по този начин възможност за пълна резекция на локорегионалният рецидив или би довела до подобряване на резултатите при пациенти с непълна резекция, предстои да се докаже.

2.10 Локално авансирал първичен и рецидивен локално авансирал ректален рак

2.10.1 Локално авансирал първичен ректален рак

Както вече бе изяснено, тесните пространствени взаимоотношения на ректума в малкия таз са предпоставка за сравнително „ранно” и „бързо” ангажиране на околните структури и тъкани при излизане на туморния процес извън границите на чревната стена. Прилагането на основния принцип на онкохирургията в тези случаи – постигането на радикална R0 комбинирана резекция е значително техническо предизвикателство, което нерядко изисква мобилизиране на мултидисциплинарен хирургичен екип, по показания включващ, освен колопроктологичен хирург, също и гинеколог, уролог, ортопед, неврохирург и пластичен хирург[252]. Точното предоперативно стадиране е императивно важно не само за планиране на адекватна хирургична тактика, а и за определяне нуждата от предоперативна терапия[216,275].

2.10.1.1 Диагностични методи.

Въпреки наличните съвременни образни диагностични възможности за предоперативно стадиране, важността на физикалното изследване и дигиталното ректално туширане не трябва да бъдат пренебрегвани. Опитният хирург може да събере не малко информация, относно екстензивността на тумора, като заподозре фиксация към околните органи и тазовите кости, възможността за планиране на органосъхраняваща информация или суспектна необходимост от мултивисцерална резекция, което набелязва извършването на насочени образни и инвазивни диагностични изследвания (цистоскопия и др.). Тоталната фиброколоноскопия е необходима за изключване на синхронни лезии, изискващи планиране и на разширена, освен комбинирана, резекция[247]. Конвенционалната ултразвукова диагностика има значение за установяване на отчетливи чернодробни метастази или заподозряване на такива. Установената

хидронефроза е указание за обструкция, вероятно от малигнена инфилтрация от локално авансирал тумор или перитуморно възпаление. Едностранната хидронефроза и доказаната, а чрез останалите диагностични методи, много вероятна инфилтрация на единия уретер изисква венозна урография за уточняване екскреторната функция на контралатералния бъбрек, в случай на извършване на комбинирана уретеро-нефректомия.

Контрастно усилената компютърна томография (СТ) остава най-често използвания образен метод за оценяване екстензивността на тумора и наличие на далечни метастази. Въпреки че дава приблизителни данни за туморния размер, СТ най-често не може да разграничи достоверно туморните граници от околните структури. Тъй като постигането на „чисти“ циркумферентни граници е от първостепенно значение, при невъзможност за адекватно оценяване на локалната авансираност на ректалния тумор, в съображение влиза използването на магнитния резонанс (MRI), който при определянето на T3 и T4 тумори може да осигури по-добра оценка на тазовото ангажиране и нуждата от мултивисцерална резекция. Няколко проучвания сравняват точността на СТ и MRI в определянето на екстраректална инфилтрация. MRI осигурява по-висока акуратност в изобразяването на плана на плануваната циркумферентна резекционна линия, сравнено с финалния хистологичен резултат [48], вероятна инвазия на мезоректалната фасция с чувствителност от 80% и специфичност от 84% и негативна предиктивна стойност от 96% [48, 260]. Ендоректалната ултразвукова диагностика (EUS) е друго образно изследване, използвано за оценка на локалната експанзивност на ректалните тумори, но докато при по-малко и мобилни трансмурални лезии изследването в с висока точност [247], то при локално авансирани тумори това не е така [48], като EUS често дава по-нисък стадий на T-категорията поради лимитираната резолюция [260]. Акуратността на метода, както и на другите образни изследвания, значително намалява след проведена неoadювантна терапия поради пострадиационния едем, инфламация, некрози и фиброза. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) е ново неинвазивно средство застадиране на локално авансирания ректален рак чрез изобразяване на промените в глюкозния метаболизъм на туморната тъкан [246] като има предимство пред СТ при детекция на метастатично заболяване с точност 89% срещу 44%, de novo откривайки метастази в 19% от болните, променя стадия в 13% и модифицира хирургичното лечение в още 12% [246]. Но и двата метода имат ниска сензитивност при откриване на лимфни метастази (21% и 25%, респективно). За разлика от другите образни методи, FDG-PET разграничава витален тумор от поствъзпалителна зряла съединителна тъкан, но не и преди 3 мес. от възпалителната реакция [76]. Комбинираната образна модалност PET-СТ чувствително повишава точността при стадиране на „трудните“ случаи на локално авансирал тумор [141].

2.10.1.2 Интраоперативна оценка

Въпреки стремежа за максимално точна предоперативна оценка, стадиране и идеално плануване на интервенцията, интраоперативни „изненади“ не са изключени. При инициалната лапароскопия или след извършване на лапаротомията е задължителна щателна експлорация за търсене на нерезектабилни и множествени метастази, които биха отменили извършването на en-bloc резекция. При оценката на екстензивността на тумора не трябва да се допуска дигитално или инструментално нарушаване на перитуморните адхезии, за да се предотврати дисеминация и инкомплетна резекция. Хистологично доказаната малигнена инфилтрация в адхезиите варира от 49-84% [291], което налага блокова резекция [420].

2.10.1.3 Хирургично лечение

Основният проблем в хирургичното лечение е осигуряването на циркумферентна „чистота“ от туморни клетки, в противен случай локалният рецидив е сигурен [252]. А. Rutkowski и сътр. в своето проучване на 412 пациента с нисък ректален карцином, подобно на други

изследователи доказват, че изместването на долната резекционна линия от 10 на 5мм дистално от видимите туморни граници не увеличава процента на локалните рецидиви при 5-годишното проследяване - 5.4% (95% CI, 0-11.3%) от групата болни с маргинална линия <5мм срещу 4.2% (95% CI, 2.1-6.3%) при тези с >5мм отстояние на резекционната линия ($P = 0.726$)[36,341,364,403]. Това кореспондира и с данните за 5-годишната преживяемост – 82.4% срещу 76.3% ($P = 0.581$), съответно за двете разглеждани групи.

Хирургичното лечение е описано подробно в раздела, разглеждащ рецидивния локално авансирал ректален рак. Тук ще споменем накратко хирургичното третиране на локално авансирания първичен ректален рак.

2.10.1.3.1 Латерална инвазия

Както твърдят Klaassen и кол. тотална мезоректална ексцизия (ТМЕ) следва да се извършва след неоадювантна терапия, когато тумора се простира в посока на циркуферентната граница, но ако ангажира мезоректалната фасция и околните структури, следва да се извърши en-bloc резекция и на ангажираните автономни нервни плексуси, в план латерално от нервите. Директна инвазия във вътрешната илиачна артерия и вена изисква резецирането им с лигиране на глутеалните съдове и вентралните клончета от S2–S4[216].

2.10.1.3.2 Задна инвазия

Инвазия в сакрума, изискваща абдомино-сакрална резекция се среща много по-често при рецидивния, отколкото при първичния ректален рак[216]. Тази хирургична интервенция е описана от Wanebo и Marcove през 1981г. Основните проблеми са: (1) техническото изпълнение на комбинираната хирургия; (2) възможността за ятрогенни усложнения като неврологична увреда на пикочния мехур, сфинктерния комплекс, сексуална дисфункция; (3) потенциален мускулно-скелетен дефект с тазова нестабилност при висока сакрална резекция. Не високата сакрална ампутация осигурява задоволително качество на живот (QOL) и задоволителна преживяемост (61% за 3г. и 46% за 5г.), докладвано от Moriya 2006 [141,414,415]. Същият автор, обаче, цитира други серии с локални рецидиви и белодробни метастази, след подобни резекции, в 90% от случаите и с много по-ниска преживяемост. Според Weiser M и Sun M (2010г.) хирургията може би е опция при подобни случаи, но трябва да бъде преценена незадоволителната преживяемост и високото ниво на постоперативен морбидитет[145]. Пациентите, при които не е постигната онкологична радикалност и тези, при които има масивна кортикална сакрална инфилтрация са с лоша прогноза. Това подчертава важноста на адекватната селекция на болните, кандидати за абдоиносакрална резекция [275].

2.10.1.3.3 Предна инвазия

Klaassen и кол. 2004г.[216] описва подробно предната инвазия и ангажирането на структурите от пикочно-половата система, което нерядко изисква резекция на уретер – уни- или билатерално и/или резекция на стената на пикочния мехур. Възстановяването на интегритета на уринарния тракт, чрез някои от многобройните описани техники, е задължителен елемент. Перфектното владеене на урологичните оперативни техники от колопроктологичния онкохирург или приобщаването към оперативния екип на квалифициран уролог е безспорен аргумент при вземането на решение за поемане риска от една голяма комбинирана резекционна интервенция. Невъзможността за реституция на уринарния тракт поради липса на достатъчно опит, с интраоперативно извеждане на нефростома или постоперативно поставяне на перкутанна нефростома, при предизвикана от операцията хидронефроза, обезмисля усилията от комбинираната резекция поради тежко влошеното качество на живот на болния и честата поява на усложнения - уроинфекции до степен на хроничесексис, неволно извеждане на нефростомния катетър, мацерации на кожата и др. Разбира се, наличието на техническа

невъзможност за уринарна реституция или отлагането ѝ за втори етап не би трябвало да обезсърчава екипа за извършването на онкологично радикална операция.

При подобни локално авансирани туморни процеси особено внимание и обмисляне изисква решението за едновременна реституция на уринарния и на чревния тракт. В тези случаи честотата на компликациите се увеличава и индикациите за двуетапна дебелочревна операция – Hartmann-процедура се подкрепят от високата честота и на локорегионалните рецидиви при компрометиране на радикалността за сметка на стремежа за избягване на колостома. Когато при радикалното комбинирано резециране на авансирания ректален рак има необходимите условия и предпоставки за запазване на леваторите и аналния свинктерен комплекс, но преценката за висок риск от инсуфициенция на анастомозата е реална, плюс това че възможността за адювантна химио- и лъчетерапия би подобрила цялостната прогноза за дългосрочна преживяемост, то Hartmann процедурата е напълно индицирана. Разумният период за реституционния втори етап е 12 месеца, според повечето съвременни разбирания, за разлика от доскоро приемания 6 месечен период, тъй като локорегионалните рецидиви или системната дисеминация се проявяват най-често към 9-15 месец след първично радикалната операция[311, 334]. Vermaas и сътр. подчертават, че въведената през 1948г. тотална тазова екзентерация (total pelvic exenteration -TPE) с цистектомия, резекция на долните порции на уретерите и вътрешните гениталии е била трудна за изпълнение процедура, свързана с лошо качество на живот и голяма честота на морбидитет и морталитет. Но в последните години, с технически и технологични медицински постижения и натрупване на опит, тя осигурява добър шанс за оцеляване със задоволително качество на живот с 5г. локален туморен контрол 88% и преживяемост 52% при първичен авансирал ректален рак[410]. Мъже пациенти с инфилтрация и простата или семенни мехурчета са показани за парциална или тотална простатектомия/семинална везикектомия. Проучване на Poggio и сътр. от Memorial Sloan-Kettering Cancer Center през 2007г. показва, при такива болни, за 2 годишен период след операцията локални и дисантни рецидиви с честота 83% и 70% , респективно и 5г. преживяемост в 49 [321]. При жените матката се явява бариера за туморния процес, което изисква хистеректомия, а при нужда и резекция на вагината с параколпиума, с последваща реконструкция. Тази бариерна функция осигурява на жените 4 пъти по-реална възможност за мултивисцерална резекция, всравнение с мъжете[152]. Инфилтрацията на лумбо-сакралния нервен плексус от локално авансирания тумор по принцип се счита за контраиндикация за предприемане на потенциално куративна хирургия [63,108,423]. Екстериоризиращата хемипелвикектомия (ЕНР) е супер агресивно поведение, съчетаващо резекция на hemipelvis`a и един долен крайник и се описва като казуистична опция при високо селектирани и силно мотивирани пациенти. Саркомът е най-честата индикация за ЕНР [39,47,73,361], но подобна тежка и инвалидизираща операция е описана и за няколко случая на тазово разположени карциноми, с различен органен произход,, инфилтриращи и лумбосакралния плексус [39,73,44,168]. Nielsen M.B. и Rasmussen P. от датска университетска клиника описват подобна извънредно агресивна методика при осем суперселектирани пациенти, претърпели екстериоризираща хемипелвектомия по повод малигна инфилтрация на околните на тумора органи плюс лумбосакралния неврален плексус от авансирал ректален и ректо-сигмоидален карцином – два случая с първични тумори и шест рецидивни след претърпяна операция и адювантна терапия[292]. R0 резекция е била постигната при 6 от оперираните, а R1 – при другите двама. Петима от пациентите са преживели 52 месечния период на проследяване[292]. За съжаление много хирурзи не са склонни да извършват агресивна резекция при мъже с локално авансирал ректален рак, поради потенциално асоциирания морбидитет след комбинирана генито-уринарна резекция, което оставя пациентите с инкомплетна резекция и много голяма вероятност за рецидив[114]. Тазовата реконструкция след блокова резекция е обсъдена в раздела, разглеждащ рецидивния локално напреднал ректален рак.

2.10.2 Морбидни усложнения след мултивисцерална резекция на локално авансирал ректален рак

Както се очаква, морбидитета след блокова резекция е по-голям от този при стандартна едноорганна резекция, предвид комплексността на процедурата и ексцесивната кръвозагуба. Стойностите варират според източника, но Lopez (2001г.) дава средна обобщена стойност около 30%[247], докато Gannon (2007г.) отбелязва обща стойност на компликациите от 43% като 1/3 от тях са сериозни (ентерокутанна фистула, респираторни нарушения с пневмония, инсуфициенция на уринарния кондуит)[321]. С екзактно предоперативно планиране, прецизно изпълнена операция и широка анатомична резекция може да се постигне куративен ефект с 5год. преживяемост близо до 50%[145]. Според Lopez мултивисцералната резекция не е стандартна процедура и много хирурзи нямат опит с нея. Трябва да се търси възможно най-доброто поведение и при инцидентно установяване на локално авансиране и невъзможност за извършване на блокова резекция трябва да се потърси незабавна консултативна помощ от опитен хирург или да се затвори корема и да се насочи своевременно пациента към специализиран център с опит в този тип хирургия. Това е значително по-добър вариант, отколкото онкологичен компромис с извършване на инкомплетна резекция[247,145].

2.10.3 Неoadювантна терапия и локално авансирал ректален рак

2.10.3.1 Неoadювантна радиотерапия

Предоперативната радиотерапия (лъчелечение) за операбилен ректален рак все още продължава да бъде дискуссионен проблем. Heald R, Salerno G. и сътр.[346] тълкуват твърдението на Sarah Duff и сътр. в тяхното проспективно проучване за лечение на рак на ректума (March 2004 JRSМ)[111], според което предоперативния кратък курс лъчетерапия (SRT, 4 дни × 5 Gy) при ректален рак, намалява риска от локален рецидив и това може да се изрази и в подобряване на периода на преживяемост, като цяло. Въпреки това, голяма част от доказателствата за тази полза идват от Swedish Rectal Cancer Trial, която показва относителната полза за преживяемостта от 21% и увеличение в 5-годишната преживяемост от 48% до 58%, както и намаление на локалните рецидиви от 27% на 11% [456]. Това би означавало, че ползите от адювантна лъчетерапия са зависими от високата честота на рецидиви при пациенти, не получаващи допълнително лечение след хирургичната операция. С честота на локалните рецидиви по-малко от 10% не са налице данни, доказващи благоприятен ефект при добавянето на радиотерапия[336]. С редуция на локалните рецидиви от 8,2% до 2,4%, след период на проследяване от 2 години, изолираната (без неoadювантна лъчетерапия) хирургия е показала, в цитираното Dutch TME and SRT Trial, неприемливо висока честота на рецидиви, особено след като са били включвани само мобилни, т.е. нефиксирани за околните тъкани, тумори. Тези данни предполагат тълкувателен фон на една онкологично неадекватна хирургия в значителна част от пациентите[115]. Въпреки опитите за "стандартизиране" на операцията чрез научни форуми и демонстрации на живо, при 24% от спесиментите не е достигнат необходимото TME клас (Quirke клас 1 или 2), за сметка на нарушаване на фасциалната обвивка, разрязване или разкъсване тъканта на мезоректума и нарушаване на повърхността. Така какъвто и да е ефект от краткия курс радиотерапия (SRT) става неубедителен поради лошото качество на TME в резекционните материали. Освен това са разгледани само куративни резекции и няма приложена универсална система за предлечебно стадиране. Накрая, въпреки че полза от краткотрайната лъчетерапия е доказана при някои пациенти относно локален рецидив, няма наблюдаван ефект върху преживяемостта до 5 години (van de Velde C). Предвиденото ниво на локални рецидиви в Dutch TME Trial за 5

годишен период ще бъде 16-23% за изолирано оперативно лечение при високо рискови ректални карциноми, ако 55-80% от всички локални рецидиви са регистрирани през първите 2 години [176]. Доказано е, че тоталната мезоректална ексцизия достига честота на локални рецидиви от 6% за 5 години и 8% за 10 години, за ректален рак при всички стадии, и 3% за 5 години и 4% за 10 години при куративни резекции в отделни персонални серии, което само по себе си е уникално, тъй като процентът на пациентите, получаващи предоперативна лъчетерапия е само 9% [174]. По този начин честота на локорегионални рецидиви от 3% може да доведе до честота на свободен от заболяване интервал в размер на 80% за 5 години и 78% за 10 години. Предоперативната лъчетерапия е свързана с токсичност, ранни усложнения и дългосрочни странични ефекти и трябва да се използва само когато е с доказана полза. Предоперативната лъчетерапия е индикирана при ректални карциноми, локализирана близо до, или включваща мезоректалната фасция, тъй като радиотерапията продуцира максимален ефект в периферията на тумора. ЯМР е най-обещаващата диагностична модалност за подбор на случаите, когато е застрашена „чистотата“ на резекционната линия, която ще се постигне при операцията. Баланса на доказателствата сочи, че преживяемостта от рак на ректума не се променя с краткосрочната предоперативна радиотерапия, възприета широко в момента, не допринася сигурно за „downstage“ на тумора и не компенсира положителните, за туморни клетки, резекционни линии [256].

2.10.3.2 Неoadювантна химиотерапия при локално авансирал ректален рак.

През последните две десетилетия мултидисциплинарният подход при лечението на ректалния карцином, и на локално авансирания му вариант в частност, се промениха в световен мащаб. Както бе вече изтъкнато, тоталната мезоректална ексцизия се превърна в стандартна хирургична техника, която дава като резултат сериозно намаление на процента на локорегионалните рецидиви [173,251]. Различни, публикувани преди ерата на ТМЕ, проучвания фаворизират приложението на предоперативното лъчелечение, като модалност с по-голям ефект от постоперативния му вариант, за постигане и подобряване на локалния туморен контрол [453]. Наскоро обаче, няколко рандомизиран проучвания оценяват предоперативната краткосрочна едрофракционирана и дългосрочна дребнофракционирана радиотерапия в сравнение с 5FU-базирана химиотерапия за третиране на локално авансирания ректален рак [212,312,457]. Въпреки че неoadювантната химиорадиотерапия подобрява локалния контрол, нейните ефекти върху общата преживяемост остават спорни поради честотата на развитие на дистантен релапс на болестта, т.е. генерализация чрез далечни метастази. В западните страни предоперативното лъчелечение или химио-лъчелечение остават стандарт при локално авансирал ректален рак. Това поведение, обаче, не е възприето в източните страни, и в частност в Япония [195], поради сериозната загриженост по отношение на причинения от предоперативната терапия постоперативен морбидитет като вътрешни и външни фистули, венозен тромбоемболизъм, аноректална дисфункция, радиационен интерит и др. [55,98,185], а също и поради постигнатата според тях, ефикасност в осигуряването на локален туморен контрол чрез разширена тазова лимфна дисекция [133,230].

Съвременен обобщение на терапевтичните подходи в това отношение дава Glimelius B в своя публикация от 2012г. [149], според който при локално по-напредналите ректални тумори, изолираната ТМЕ няма да доведе до резекция – тип R0 и се изисква разширена хирургия. Тези тумори преди често са описвани като иноперабилни, дори и ако технически е било възможно да се отстранят. Дори ако R0 - резекция е постигната, локалните рецидиви са чести. При тези пациенти, предоперативната химио-лъчетерапия (CRT) осигурява “down-staging” или поне унищожаване периферно разположени туморни клетки, оставащи след операцията и вероятно единодушно се смята за стандартна терапия. Добавянето на флуороурацил (5-FU) / левковорин

към 50 Gy дългосрочна лъчетерапия значително подобрява локалния туморен контрол (R0 + липса на локални рецидиви), свободния от заболяване интервал и ракови-свързаната преживяемост, но не и общата преживяемост на болните [65]. За пациенти, които не толерират дългосрочната CRT, 5 × 5 Gy краткосрочен режим предоперативна лъчетерапия с отложена операция, се явява ефективна и нискотоксична алтернатива, базирана на съвременни ретроспективни проучвания [316,327]. Комбинации с други лекарства, включително таргетна терапия, са експериментални. Въпреки очевидно благоприятни резултати в множество фаза II проучвания на комбинации от лекарства, фаза III проучвания не са успели да покажат превъзходството на комбинация (като oxaliplatin и fluoropyrimidine) над fluoropyrimidine самостоятелно, а освен това са и с по-голяма токсичност [40,106,144]. Всички тези въпроси се разглеждат от провеждащото се в момента фаза III проучване RAPIDO (Rectal Cancer And Pre-operative Induction Therapy Followed by Dedicated Operation; [www.clinicaltrials.gov-NCT01558921](http://www.clinicaltrials.gov/NCT01558921)) при пациенти с висок риск от локален или системен рецидив (cT4, cT3N+), и екстрамурална васкуларна инвазия (EMVI+) и N2 [148,149]. В проспективно проучване, публикувано 2010г., Soumarova R, Skrovin M и сътр. [367] изясняват приложимостта на протокола за неoadювантна едновременна радиохимиотерапия с capecitabine и дълъг курс лъчетерапия с последваща лапароскопска резекция на ректума при локално напреднал туморен процес. Анализирани са токсичността на лечението, downstaging- процента, вида на патологичния отговор на неoadювантното лечение, усложненията, свързани с хирургичната операция, процента на реализираните сфинктер-съхраняващи процедури и интраоперативна и ранните следоперативни усложнения. Оценени са данни от 78 пациенти от 1 януари 2005 г. до 31 декември 2007 с локално напреднал рак на ректума. Всички пациенти са били индицирани за неoadювантна химиолъчетерапия - лъчетерапия (тазовата област) и химиотерапия (капецитабин), поради локално напредналия тумор (T3 или T4) и суспекция, от образните изследвания, за лимфновъзлово ангажиране (N +). Локализацията на туморите е била в рамките на 12 см от кожно-аналния ръб. Средното време на проследяване е 23,9 месеца. Резултатите показват, че при всички пациенти лечението е проведено в съответствие с планирания режим и доза. Операцията е извършена лапароскопски в рамките на 4-8 седмици след едновременната химиолъчетерапия - в 17% от случаите се е наложила конверсия в конвенционална хирургия. Downstaging е постигнат при 69% от пациентите, комплетен патохистологичен отговор (cPR) е документиран при 10% от болните, а хистологично негативни лимфни възли са установени в 58% от случаите. Токсичност - Клас 3 на симултанната химиолъчетерапия е регистриран при 3%; клас 2 - в 29% от пациентите, предимно кожна и стомашно-чревна форма. Интраоперативни и ранни следоперативни усложнения на операцията са били установени при 18%, а необходима повторна операция - в 5% от случаите. Всички тези резултати са в полза на безопасността и ниската токсичност на едновременната химиолъчетерапия с capecitabine и на възможността селектирани случаи с локално авансирал ректален рак да бъдат третирани и лапароскопски, разбира се след адекватна неoadювантна подготовка.

2.10.3.3 Таргетна терапия

Като цяло системната химиотерапия и за нерезектабилен или метастатичен колоректален рак драстично се промени през последната декада във всички центрове по света. До 2000г. в Япония широко се е използвала комбинацията от иринотекан, флуороурацил и левковорин (IFL или Saltz-терапия) с много по-добър резултат от флуороурацил и левковорин (LV) [347]. Фолиновата киселина, флуороурацила (болус или на непрекъсната инфузия) и оксалиплатина (FOLFOX) или фолиновата киселина, флуороурацила и иринотекана (FOLFIRI) с или без молекулно-таргетна терапия (използвайки анти-VEGF антитялото bevacizumab или анти-EGFR антитялото cetuximab) сега са приети като ”първа линия химиотерапия” със

забележително подобряване на общата преживяемост при болни с метастатичен колоректален рак и в западните страни, и в Япония[401].

2.10.4 Рецидивен тумор след резекция на рак на ректума

Литературните данни за локорегионалния рецидив (LR), след потенциално "лечебна" резекция на рак на ректума, е трудно да бъдат еднозначно интерпретирани. LR след резекция на ректума предизвиква тежка заболяемост с многокомпонентни и различно степенно проявени симптоми и уврежда силно качеството на живот, като обикновено води до смърт на пациента. Честотата на LR след операцията – като мономодално лечение, се различава значително от средната 19% (диапазон 3-50%) в 52 отделните серии ((McCall & Wattchow 1997) до 23-41% при адювантна терапия (радиация +/- химиотерапия; 16 проучвания) и до 28-31% в национален контролирани проучвания в Норвегия[428].

Прегледът на няколко големи серии показват, че отделни локални рецидиви са били открити в 16% (7-33%) от пациентите след лечебна резекция на рак на ректума, съчетани локален и системен рецидив са били открити в 17% (7-30%), както и системни рецидиви сами по себе си са били открити в 13% (6 -19%) [52,75,77,136,161,265,319,329,397,414,421]. В оригиналното проучване от Gunderson и Sosin на пациенти, които са претърпели „second-look surgery”- операция за рецидив след радикална резекция на рак на ректума, 33% са имали само локални рецидиви, 30% са имали и системно и локално рецидивирание, а 7% са имали само системни рецидиви. В проучване от Cass и др. [77], честотата на локални рецидиви е свързана със стадия на първоначалния рак и варира от 15% за B1 до 27% за B2, 21% за C1 и 52% C2. Процентът на преживяване след локо- регионални рецидиви е <4% за 4 години за пациенти с рак на ректума, лекувани без хирургическа намеса. Повечето пациенти умират от изолирано заболяване. В серията от Gunderson и Sosin, рецидив на пелвикалното туморно заболяване, е довело до средната продължителност на живота от 7 месеца, половината от пациентите умират с болестта, ограничена само в таза[161]. В серията от Rao и др., болните след рецидивиращ рак на ректума преживяват само 13 месеца - много по-малко време на преживяемост при тези пациенти с регионални рецидиви[329]. При преглед от Pilipshen et al. [319], от 105 пациенти с тазов рецидив, 89% от пациентите умират от заболяването, 7% са преживели до края на проучването, и само 4% са били в клинично „свободен от болестта” период до края на проучването.

В своето проучване, и при едновариационен и при мултивариационен анализ, Kalady M и кол. установяват, че времевият интервал ≥ 8 седмици между завършването на неoadювантната лъчетерапия и операцията е бил единственият независим предиктор за патохистологичен пълен отговор (pathohistological Complete Response – pCR). Възрастта на пациентите, BMI (индекса на телесна маса), дистанцията между тумора и аналния ръб (в западната литература се оценява най-често това разстояние, докато в нашата – отстоянието на тумора от linea ano-rectalis-LAR), предоперативния клиничен стадий, серумното ниво на CEA, площта, обема и дозите в радиотретираното поле и химиотерапевтичната модалност – комбинации, дози, режими, не се асоциират независимо с pCR[113,210]. Tulchinsky H и кол. изказват мнението, че изчакването между 8 и 24 седмици резултира в по-високо ниво на pCR[396]. Въпреки това повечето центрове се придържат към оптимален интервал от 8 до 10 седмици от края на дългосрочното неoadювантно лечение до извършването на операцията [55,164,245,315]. Японско проучване[417] и German Rectal Cancer Trial [146] предлагат определени молекулни маркери и генетични сигнатури, докладвани като подпомагащи предиктори за pCR при неoadювантно лечение на локално авансирал ректален карцином - p53, EGFR и p21. Тези сигнатури помагат да се предскаже при кои пациенти да се очаква pCR, но е особено важно генетичната информация да бъде комбинирана с клинично свързани фактори, за да се постигне предиктивен модел, който да бъде практически полезен за клиничното лечение.

Като цяло, нивото на LR може приблизително да се намали наполовина чрез комбиниране с лъчетерапия (неoadювантна или постоперативно, с или без допълнителна химиотерапия), а също и чрез оптимизация на хирургична техника (адекватна Тотална Мезоректална Ек்சизия). Стойността на LR като процент е свързана и с уменията и опита на хирурга. Добре документирано е, че нивото на LR зависи от определянето на изследвани подгрупи (Marsh et 1995) като LR проценти вероятно са подценени при липса на рутинна аутопсия. Wiig и сътр. определят локалния рецидив след първична ректална резекция като налични доказателства за ново проявление на туморното заболяване в таза след инициалната хирургична резекция, включително рецидив на мястото на анастомозата или перинеалната рана [220,428]. Според него проявите на локален рецидив (LR) трябва да бъдат свързани с резекционния тип (R-класификация) на първичната операция и трябва да бъдат докладвани в следните категории:

- Изолирани LR (включително "истински" анастомозен рецидив)
- Изолиран „далечен” рецидив (метастази)
- Локален плюс „далечен” рецидив
- Общо ниво на локален рецидив

Ако е прилагана адювантна лъчетерапия, отделните групи LR трябва да се класифицират и по този показател.

Естеството на тази класификация идва от разбирането, че като цяло, LR на рак на ректума представлява местна проява на разпространена болест. Въпреки това, повече от 50% (53% в национално проучване в Норвегия) на рецидивен ректален рак се появяват като изолирани депозити, и много пациенти (до 30-50%) загиват без наличие на далечни метастази. Проява на LR само в чревната анастомоза е рядко срещано явление (приблизително 10%). В около 10% от пациентите LR развиват дистално от чревната анастомоза, демонстрирайки, че метастазни фокуси в дисталния mesorectum са причина за новата поява на болестта.

Обикновено локалните рецидиви се проявяват в около 55-80% през първите 2 години след операцията, но рядко рецидив може да се развие и след 5 години. Ясна е връзката между ранга на LR и преживяемостта (две проучвания), т.е. високи нива на LR обратно пропорционално на периода на преживяемост [278,397].

По-голямата част от данните за LR произхождат от референтни болници и проблема за пристрастен избор на болни е очевиден. Има оскъдност в данни при неселектирани пациенти по отношение на изолиран LR. Истинската пропорция на пациентите с резектабилен LR, следователно, остава неизвестна, в малки серии (където потенциалът за пристрастност в селекцията е явен), където процента на резектабилност е твърде висок - 50-70%. Въпреки че аутопсионните проучвания сочат, че пациентите могат да умрат от разпространена болест с асимптоматичен рецидив, всички локални рецидиви, в крайна сметка, ще предизвикат симптоми като таза и / или перинеална болка или кървене от ректума. Увеличаване серумното ниво на СЕА и Са 19-9 в някои случаи предшества симптоматичната проява на локален рецидив.

Три изследователски въпроси трябва да бъдат разгледани:

- каква е ролята и потенциалната полза от рутинно проследяване (follow-up) (включително серийно проследяване на туморните маркери), след първична лечебна (R0) резекция при пациенти с рак на ректума;
- ако се подозира LR, коя диагностична модалност дава най-добрата информационна стойност;
- как най-добре да се стадира LR, с цел - потенциална хирургична резекция?

Общоприето е, че чрез рутинното проследяване може да се идентифицират рецидиви на по-ранен етап, което предполага по-голяма възможност за операции с радикално куративна цел. Според различни автори е дискусивно, че преживяемостта в група с постоперативно проследяване, включващо лабораторни тестове (СЕА), образна диагностика и ендоскопия, е

много по-добра в сравнение с тази група пациенти, неподложени на проследяваща програма – цитират се шест рандомизирани контролирани проучвания, сравняващи (повече или по-малко интензивно) постоперативна лъче- и химиотерапия при непроследени пациенти и такива, при които е проведено само постоперативно диагностично проследяване. Категоричен извод не е постигнат, защото нито едно проучване не е адресирано само за пациенти с рак на ректума, но и малката полза от "интензивните" проследяващи програми, е основание за стремежа за тяхното стриктно изпълнение [124,375,428].

Ендоскопска или ендолуменна ултразвукова диагностика е от значение само след предна резекция и при жените, след абдоминоперинеална резекция.

Има няколко общи черти, които ограничават стойността на всяка образна диагностична опция:

- Следоперативните възпалителни изменения могат да персистират с месеци, особено след абдоминоперинеална резекция.
- Наличието на пострадиационни промени (след адювантна лъчетерапия) често се наблюдава в пространството и в мускулите и може да доведе до погрешна диагноза на LR.
- Никое от изследващите методики (ултразвукова диагностика, СТ, MRI) не може надеждно да прави разлика между рак, фиброза и възпаление.
- Всички образни методи са неточни при оценката на микроскопична инвазия при откриването на метастатичен огнища в малки лимфни възли, а СТ и MRI – в оценка на ректална анастомоза след предна резекция.
- Образните изследвания често се извършват преди лъчетерапията и не е известно действителното състояние и граници на инфилтрацията в околните структури.

В общи линии ендолуменната ехография е по-точна от дигиталното изследване и ендоскопията по отношение транзверзалното разпространение на туморната формация. СТ и MRI са еднакво точни (чувствителност около 65-90%), но магнитнорезонансното изследване е с малко по-висока от СТ чувствителност при оценката на инфилтрацията на нервите, мускулите и костите.

Ендоректалната MR бобина, предоперативната и интраоперативна радиоимунодетекция с моноклонално антитяло и PET сканиране трябва да се разглеждат като надеждни средства за диагностика. Тяхната резолюционна способност е до 1 см, но истинската им стойност при пациенти с LR все още не може да бъде точно оценена. Научноизследователската дейност, насочена към използването на радиоимунодетекция трябва да се съсредоточи върху потенциала за „upstaging” на LR, т.е. идентифициране на екстратуморните граници към критични околни структури.

Тънкоиглената аспирационна цитология (FNAC) или Tru-cut-биопсията може да даде цитологична или хистологична диагноза. Чувствителността при опитни специалисти е висока, но показва ниска специфичност и прогностична стойност при отрицателен резултат от теста.

Съществуват няколко проучвания, които използват строго определени критерии при предоперативното стадиране [58,220,428]. Екстрапелвикалното разпространение, инфилтрацията на седалищния плексус, лимфедема на долните крайници, ангажирането на външните или общите илиачни съдове, уретерна обструкция над горната тазова линия и

сакралната инфилтрация над S3 (въпреки че някои автори описват резекция и на S2) означават нерезектабилност. Като цяло образните методи дават по-нисък от реалния стадий в порядъка на 30%[428].

Повечето изследвания по отношение на потенциално лечение анализират кохорти от малки серии в ретроспективен план и със съмнителна селекция на болните. Почти всички изследвания се фокусират върху преживяемостта и много малко са се занимавали с качеството на живот, използвайки специфични за болестта или общи инструменти за доказателственост. Много автори са изследвали изолирани симптоми, в повечето случаи, непроучени и чрез непотвърдени въпросници (Camilleri-Brennan & Steele 1998).

2.10.4.1 Потенциално възможно лечение.

Много от авторите заключават, че сега има по-висока честота на резектабилност и преживяемост, но научната основа за това е трябва да бъде изяснена, особено на популационно ниво. Оказва се, че малък брой пациенти са "излекувани" за LR само с операция (въпреки че някои автори използват фразата "потенциално лечебно лъчетерапия"). Изследователските въпроси, които трябва да бъдат разгледани, са относно комплексността на лечението - т.е. дали предварителната, интраоперативна (IORT) и / или следоперативна радиация и химиотерапия са отговорни да се увеличава преживяемостта и / или подобрява качеството на живот. На второ място, новите оперативни стратегии под формата на радиоимунонасочена хирургия (RIGS) трябва да бъдат обсъждани.

2.10.4.2 Хирургия

По принцип съществуват три възможности: абдоминоперинеална екстирпация - Miles или процедура на Hartmann (при пациенти с LR след предишна предна резекция), тазова екзентерация или абдоминосакрална резекция. Тазовата екзентерация постига адекватни граници, ако рецидива включва предни структури (влагалище, матка, простатата, пикочния мехур). За рецидив в задната част на таза често се изисква резекция на сакрума. Вида на операцията трябва да бъдат съобразени с действителното коморбидно състояние на пациента и не може да се прилага като общо правило.

Въпреки че много серии съобщават агресивно хирургично поведение при резекция за локализиран рецидив след първична дебелочревна резекция за рак, опциите за пациентите с ректален рак, са много по-малко[18]. В проучване от Vassilopoulos и кол. резекция на анастомозна локализация на рецидив е направена при 30 пациенти, 19 от повторна поява на рака в дебелото черво и 11 за рецидив след предна резекция на рак на ректума[407].

Преживяемостта е продиктувана от адекватността и комплетността на резекцията. Средната и пет годишна преживяемост е била 59 месеца и 49%, съответно, за 15 пациенти с пълна резекция, 17 месеца за 10 пациенти с резидуална микроскопска туморна болест след резекцията и 8 месеца за пациентите с R2 резекция. Други серии, които съобщават резекция на локални рецидиви на ректален рак [184,323,348,352,358,378] в кохортата от 45 пациенти, които са имали локални рецидиви след предходни предни резекции и които след това били отново резецирани чрез абдомино-перинеална резекция (APR), 19 (42%) са преживели периода на проследяване (средно 6-20 месеца) [184,348,358]. Ре-резекция на перинеален рецидив при пациенти след абдомино-перинеална резекция по Miles има доста по-зловещ краен резултат, като всички пациенти, умират от заболяването, с медиана на преживяемост от 12 месеца[323]. В смесена серия от пациенти, докладвани от Schiessel и др.[352], които са развили рецидив след предна резекция или APR, при проведените ре-резекции чрез Miles-процедура или комбинирани резекции, включително сакрална резекция,

от девет пациенти при 30% е била постигната 3-годишна преживяемост. Повечето от рецидивите след APRs и голям брой от тези след ниски предни резекции са истински тазови рецидиви, включващи задното тазово пространство с инфилтрация в сакрума или задната тазова стена, подлежащи на резекция, комбинирана с резекция на висцерални структури и мускулно-скелетни елементи. Описаните серии, докладващи абдомино-сакрална резекция при рецидивиращ рак на ректума, са в съответствие с концепцията, развита преди доста години от Brunschwig, който комбинира екзентерация с резекция на костни сегменти на таза[66]. Garcia-Aguilar и сътр., анализирайки 87 пациенти с локален рецидив след радикално опериран ректален карцином, заключават че агресивна „спасителна” хирургия (проведена при 42 болни) е резултатна при селектирана група от пациенти като стадия на рака при първата операция, възрастта на болния при първата операция, избора на оперативен метод и техниката на прилагането му са полезни предиктори за идентифициране на пациентите с най-голям шанс за потенциално куративна резекция на рецидива[140].

Проучването на Harold J. Wanebo се фокусира именно върху факторите за подбор на пациентите с акцент върху показателите за агресивността на тумора, включително интервала на свободен от тумора период след първична резекция, първоначалния вид на резекция (абдоминоперинеална резекция срещу ниска предна резекция), стадия на тумора, и предоперативното СЕА- ниво.

Табл. 6 Серия от ре-резекции на рецидивен ректален рак от проучването на Wanebo, 1994

PELVIC RESECTION OF RECURRENT RECTAL CANCER-PREVIOUS SURGERY AND STAGE OF ORIGINAL PRIMARY CANCER	
Previous resection of rectal cancer*	No. of Patients
APR	25
APR + Hepatic Lobectomy	1
Anterior-(Low) Resection	17
AR + Trisegmentectomy	1
Advanced Primary	3
Stage of primary cancer	No. of Patients (%)
A	1 (2%)
B	2 (5%)
B1	2 (5%)
B2	14(33%)
B3	3 (7%)
C	10 (24%)
C1	1 (2%)
C2	9 (21%)
Stage missing	5

* Resections without curative intent.

47 patients; 29 men, 18 women; average age = 59 years of age (range = 40-77 yr).

(no Wanebo H.,Koness R.,Vezeridis P.,Cohen S.,Wroblewski D., Pelvic Resection of Recurrent Rectal Cancer, ANNALS OF SURGERY, © 1994, Vol. 220, No. 4, 586-597)

Табл. 7 Мултивисцерални резекции в проучването на Wanebo, 1994

PELVIC RESECTION OF RECURRENT RECTAL CANCER	
Other Organs Resected	No. of Patients
Rectum	18
Bladder*	25
Partial bladder resection	2
Prostate/seminal vesicles	19
Vagina	7
TAHt	8
Segmental Bowel Resection	8
Total-multiple visceral resection on	47 patients.

* All required ileal conduit.

t- Total abdominal hysterectomy (по Wanebo H., Koness R., Vezeridis P., Cohen S., Wroblewski D., *Pelvic Resection of Recurrent Rectal Cancer, ANNALS OF SURGERY*, © 1994, Vol. 220, No. 4, 586-597)

Табл. 8 Ниво на сакрална резекция в проучването на Wanebo, 1994

LEVEL OF SACRAL RESECTION IN PELVIC RESECTION GROUP	
	No. of Patients (47)
<i>Level of Sacral Resection</i>	
L5-S1	1
High S1 or S1-2	26
Mid S2 or S3	14
Low S4-5*	6
<i>Added resection</i>	
Pelvic vessels-sidewall	2
Pelvic lymph node dissection	46
4 patients resected via anterior approach	

(по Wanebo H., Koness R., Vezeridis P., Cohen S., Wroblewski D., *Pelvic Resection of Recurrent Rectal Cancer, ANNALS OF SURGERY*, © 1994, Vol. 220, No. 4, 586-597)

Прави впечатление широко разнообразие от мултивисцерални резекции, а също и 27 болни с високи сакрални резекции над ниво S2.

Дългосрочната преживяемост е потвърдена при 14 пациенти (преживели 46-206 месеца). Тези 14 пациенти съставляват 33% през тази кохорта от 43 пациенти с повече от 48 месеца проследяващ период.

Общата преживяемост е била 33%, а на преживяемост без заболяване - 27%.

Функционалният резултат след ASBR за рецидивиращ рак на ректума зависи от степента на резекция. Трансекция на сакрума в S3 ниво за ниско разположените тумори по същество е свързано с нормална мехурна функция, ако се запазва пикочния мехур.

Проксималният напречен разрез на нивото S1 е по-травмираща процедура често за по-големи или обемисти и по-високо разположени лезии.

Стабилността на тазовия пръстен може да поддържа, без да се налага пластична реконструкция, ако лумбосакралните фасетни повърхности са запазени на двустранна основа и няма изразен невромускулен локомоторен дефицит. Трансекцията на S1,2,3 нива компромитира функциите на пикочния мехур поради мехурната денервация. Въпреки, че

изпразването може да бъде управлявано по метода на Crede , използването на алфа агонисти или постоянна катетеризация изисква постоянно внимание и грижа от лекуващия лекар и , като цяло, влошава качеството на живот.

Изглежда, че има консенсус, че въввлечените в туморна инфилтрация тъкани трябва да бъдат отстранени с резекция в макроскопски граници от 2 см. Въпреки, че е разумно, без солидна доказателственост за тази 2 cm граница правилото не винаги се прилага. Ако това правило бива спазвано стриктно, това означава, че резекция на сакрума и / или piriformis-мускулите с част от невралния сакрален плексус трябва да се извършва в по-голямата част от пациентите. Операцията е трудна поради липсата на план за дисекция около рецидивната туморна маса. Това е така, особено след предходна TME. "Guidance document", публикуван от NHS/Department of Health in England очертава рамка, основана на доказателства и препоръчва, че такава операция трябва да се прави само от специалист с опит на този вид хирургия[428]. В радиоимунонасочената хирургия (RIGS) антители срещу тумор специфични антигени се инжектират предоперативно и интраоперативно се извършва сканиране с помощта на портативна ръчни сонда за откриване на гама лъчение. Има непотвърдени доказателства, че този метод може да допринесе за „upstaging” с откриване на екстензивно туморно ангажиране и предотвратяване на високорискова и неадекватна R1- резекция . Истинската стойност на платформата на този метод все още не е документирана и се очакват бъдещи проспективни изследвания.

Множество публикации по темата, налични в литературата, са направени от Wanebo HJ и сътр. от Brown University, Providence, Rhode Island, които установяват пелвикален локорегионален рецидив, като предизвикателен пред хирурга проблем проблем, в 30% от пациентите, които са били подложени на лечебна резекция на първичен рак на ректума.

Авторите са използвали техниката на абдомино-сакралната резекция (ABSR), със или без тазова екзентерация при пелвикален рецидив с мускуло-скелетна експанзия на туморния процес при внимателно подбрани, по показания, пациенти със забележителни резултати при дългосрочното им проследяване.

Техниката на ABSR с или без тазова екзентерация, описана от авторите по-рано[387,393,414], е била използвана при 53 пациенти с рецидивиращ рак на ректума-47 пациенти с радикална цел цел и 6 за палиативно лечение. Предишни операции са абдомино-перинеални резекции (APRs) при 26 пациенти, предни резекции при 19 пациенти, както и други процедури при двама пациенти; изходният класификационен стадий при първичните операции е бил Dukes B в 52% и C при 48%. Почти всички пациенти са били облъчени по-рано, обикновено в доза 4000-5900 cGy. Предоперативните стойности на карциноембрионалния антиген (CEA) (преди ABSR) са повишени (>5 ng/mL) при 54%.

2.10.4.3 Лъчетерапия

Въз основа на добре документирани полезни ефекти на въздействието на радиационната терапия при пациенти с локално напреднал първичен рак на ректума като адювантен метод, изглежда има консенсус, че трябва да се добавя лъчетерапия на всички пациенти с хирургична резекция на LR. Няма достатъчно доказателства, обаче, предполагащи, че предоперативна адювантна лъчетерапия е с по-добър ефект от постоперативната, или че пре-и постоперативно лъчение ("сандвич" техника) носят сигнификантна полза. Прилагана предоперативно тя може често да постигне туморен „downstage” (т.е. намаляване на размера и инфилтрацията) ,така че да позволи извършването на куративна резекция.

Популярността на лъчетерапията (пред- или следоперативна) за първичен рак на ректума може да има отрицателни последици в това, че дозата на радиация, която може да се добави за

LR трябва да бъде намалена до ниво, при което тумороцидният ефект не може да бъде постигнат.

Интраоперативна лъчева терапия (IORT), метод въведен през 1964 г., би могла да се добави към хирургията, самостоятелно или в комбинация с външна радиация. Няколко малки, контролирани проучвания са показали, че IORT дава добър локален контрол на тумора и може да подобри преживяемостта [420] в два варианта – интраоперативна електрон радиация (intraoperative electron radiation (IOERT) и високодозирана брахитерапия (high-dose rate brachytherapy (HDR-IORT) [431]. IORT с потенциално положителните си ефекти, обаче, трябва да бъдат съпоставена и с негативните местни ефекти от радиацията, по-специално невротоксичният ефект и въздействието върху пикочния мехур. Рандомизирано проучване на IORT би доказало значението на подобна съпоставка. [389]

2.10.4.4 Химиотерапия

Няма доказателства, въз основа на специално предназначени или анализирани проучвания, че химиотерапията добавя някаква полза на пациента с изолиран LR, подложени на куративна резекция. Но много изследвания за адювантно прилагане на химиотерапия (5-FU-базирана), са доказатели, че хеморадиацията може да бъде ефективна при намаляване на LR- процентите след първична резекция на ректален рак.

Усложненията след операция за радикална резекция на локално авансирал рецидивен ректален рак са високи (26-100%) и следоперативната смъртност варира от 0-10%. Пет годишната преживяемост в тази изключително селектирана група варира значително, от около 15% до повече от 50%. Няколко проучвания сочат, че кривата на преживяемостта показва постепенно намаляване дори след 5 години демонстрирайки много малък брой на оцелелите за 10 години.

2.11 Палиативно лечение

Почти всички проучвания са насочени към пациенти с напреднало метастатично заболяване. Има оскъдни данни за потенциално положителни ефекти (за удължаване на преживяемостта, контрол на симптоми - (болка, кървене), относно тяхното предотвратяване или намаляване) след палиативно лечение при пациенти с неоперабилен LR без видимо дистантно разпространение на болестта.

2.11.1 Хирургия

Има несигурни доказателства, че R1-R2 резекция с допълнителна лъчетерапия (външна или IORT) понякога може да даде дългосрочно оцеляване и да подобри качеството на живот. Палиативна хирургична резекция (т.е. частична резекция), оставяйки ангажирани резекционни линии не дават положителен ефект. Редките резектабилни рецидивни тумори, но в комбинация с локализираните далечни метастази (черен дроб или белите дробове) представляват трудни за менажиране казуси.

2.11.2 Лъчева терапия

Има доказателства, че лъчева терапия намалява тазовата или перинеална болка в 50 - 90% от пациентите. Един систематичен преглед заключава, обаче, че оптималната схема на дозиране и фракциониране за палиативно лечение на таза при рецидивни тумори остава неопределена (Wong et al. 1998). Повечето автори са съгласни, че радиацията като цяло е с добър ефект по

отношение на болката, но с определено краткотрайно симптоматично облекчение от облъчването; малко пациенти изпитват дългосрочно облекчаване на болката (> 6-8 месеца). 4-7% развиват костни метастази, за които лъчетерапията се оказва особено ефективна. При отделни пациенти лъчетерапия изглежда позволява да се удължи живота, главно при пациенти с LR, които още не са получили предварителна или следоперативна (при първата операция) лъчетерапия. Лъчетерапия намалява и ректалното кървене, като има предвид, че ефектът му върху други симптоми (мукозна хиперсекреция и т.н.) е по-несигурно[58,389].

2.11.3 Химиотерапия

Химиотерапията увеличава времето за оцеляване при напреднал колоректален карцином в сравнение само с поддържащите грижи. Химиотерапията рано в хода на метастатично заболяване носи по-добър резултат от химиотерапията, провеждаща се когато симптомите вече се проявят, като увеличаването на периода на преживяемост е от 3-6 месеца без значителни неблагоприятни последици върху качеството на живот. Регионалната (тазово артериална) химиотерапия или изолирани тазова химиотерапия чрез локална перфузия (последната процедура изисква оперативна подход) е потвърдена при определени случаи като палиативен подход със редукия на туморния размер, но без ефект върху периода на преживяемост.

2.11.4 Други алтернативи за лечение

Няма доказателства, че имунотерапия, използвайки интерферон или други имуномодулатори, подобрява резултатите. Ефектите на радиосензитизиращите агенти, брахитерапия (IORT или интерстициална радиация) и хипертермия са недоказани и те не трябва да се прилагат извън научни протоколи. Интралуменната туморна редукия „debulking” с помощта на лазер, криотерапия, електрокоагулация и урологичен резектоскоп, са представени като алтернатива на колостомия при пациенти с обструкция от локален рецидив след предна резекция .

Средната продължителност на живота след локорегионален рецидив, лекувани за палиативно лечение е около 7-13 месеца и само единични казуистични случаи преживяват до 5 години.

2.12 Хирургия при рецидивен ректален рак – технически описания и менажиране на компликациите

Хирургията при локално авансирал рецидивен карцином на колона и ректума е огромно предизвикателство за хирурга, но е единствената опция за потенциално куративно третиране, и то само когато е индикирана при внимателно подбрани пациенти. Тя също би могла да осигури и приемлива палиация при определени, неиндицирани за мултиорганна резекция, случаи. Опит за радикално оперативно лечение, в подобни случаи, е априори, свързано със значителен пери- и постоперативен морбидитет и морталитет. Въпреки това, в съвременните условия на развитие на медицината, и хирургията в частност, непрекъснатото подобряване на хирургичните техники, реконструктивните методи и възможностите за всеобхватно менажиране на периперативните компликации спомага за продължаващата експанзия на приемливите възможности при пациенти с рецидивен колоректален рак.

Въпреки усъвършенстването на хирургичните техники и комбинирането с неoadювантна терапия при лечението на първичния ректален рак, локорегионалните рецидиви се откриват с честота над 10% [43,357], а според други автори – 2,6-32% [174]. Рецидивите обикновено се проявяват през първите 2 години след първичното хирургично лечение[175,300] и оставени

без лечение са обречени на изключително лоша прогноза със средна преживяемост 6-7 месеца, често придружена с рефрактерна на тривиално лечение тазова болка, неконтролирани тенезми и зловонни изпражнения [43,161,414]. Неоперативните модалности за лечение, като радиотерапия и химиотерапия, могат да удължат този период, с известно благоприятно повлияване на някои от симптомите, до малко повече от 1 година, но страничните им ефекти са чести, кумулативни и не рядко, сами по себе си, застрашаващи и живота на болния [43,99,198,440]. Едва 2/3 от болните получават непълно облекчение на симптомите, но без сигнификантна регресия на заболяването като средната продължителност на повлияването на тазовата болка – един от най-мъчителните и влошаващи качеството на живот симптоми, след лъчелечение е около 4 месеца [198].

Около 50% от локалните рецидиви са ограничени в малкия таз или са асоциирани с потенциално операбилно олигометастатично заболяване, като по този начин са кандидати за куративна радикална ре-операция [265,319,329]. Хирургичната „философия” на това агресивно поведение изисква хирургичният подход да бъде строго индивидуализиран за различните пациенти и детерминиран от локализацията на рецидивния тумор и ангажираните анатомични структури. Въпреки че много класификации на локорегионалния карциномектален рецидив са предложени като подпомагащи взимането на решение за лечение, никоя от тях не е универсално възприета [63,166,280,380]. Една практична класификация, предложена от Boyle KM и сътр. е представена на **табл. 9 [63]**

Табл. 9 Класификационна система при рецидивен ректален карцином (по Boyle KM, Sagar PM, Chalmers AG, Sebag-Montefiore D, Cairns A, Eardley I (2005) *Surgery for locally recurrent rectal cancer. Dis Colon Rectum* 48:929-937)

Анатомичен регион	Дефиниране
Централен	Туморът е ограничен в тазовите органи без инвазия на костни структури или стените на таза
Сакрален	Туморът заема пресакралното пространство и ангажира сакрума
Към страничните стени на таза - латерално пристенен малкотазов рецидив (sidewall)	Туморът ангажира една от латералните тазови стени с/без екстензия през големия сциатичен отвор и/или м. периформис и глутеалния регион
Съчетан	Комбиниран сакрален и към страничните тазови стени рецидив

В съответствие с това Mirnezami A. и Sagar P. разделят оперативните процедури на радикални и екстензивно радикални резекции [276]. При радикалните резекции е постигнато отстраняване на рецидивната туморна формация без нужда от резекция на съседни части или цели тазови органи. Екстензивно радикалните се характеризират с резекция на ангажиран поне един тазов орган (парциално или тотално), костна структура (напр. сакрум) или магистрални съдове (напр. илиачна артерия или вена). Mirnezami A. и Sagar P. също акцентират на мултидисциплинарното детайлно разглеждане на пациента в предоперативния период чрез координираните усилия на екип, състоящ се от колоректален хирург, уролог, съдов, пластичен хирург, хевохирург, ортопед, а често и гинеколог. Специалистите в този тим се подбират и координират от колорпроктологичния хирург според опита им в резецирането и/или реконструкцията на абдоминопелвикални структури.

Всички потенциално операбилни кандидати се обсъждат като преминават през педантичен предоперативен оценъчен процес. Целта на провежданите предоперативни изследвания е да се стадира точно болестта, да се идентифицират всякакви контраиндикации за хирургия, да се оцени коморбидността и да се открият, евентуални, нерезектабилни метастази, отразени от Mirnezami A. и Sagar P.

Табл. 10 Абсолютни/релативни контраиндикации за хирургия при рецидивен ректален карцином(*no Boyle KM, Sagar PM, Chalmers AG, Sebag-Montefiore D, Cairns A, Eardley I (2005) Surgery for locally recurrent rectal cancer. Dis Colon Rectum 48:929-937*)

Абсолютни противопоказания	Релативни противопоказания
Дистантни метастази	Туморно обграждане на >180° от външните илиачни съдове
Екстензивно ангажиране на странична тазова стена	Екстензия на тумора през сциатичния отвор
Предходна R2-резекция	Наличие на изразен едем на долен крайник, вследствие лимфна или венозна обструкция
Ангажиране на сакрума над S2-S3- остеална връзка	Влошено общо състояние (poor performance status)

Типичните стадиращи изследвания включват компютърна томография (СТ) на гръден кош, корем и таз; ядрено магнитно резонансно изследване (MRI) на таза и/или черния дроб; и 18F-fluorodeoxyglucose-позитронно емисионна томография (FDG-PET), в последно време комбинирана с компютърна томография – PET-CT-scan. Цистоскопията влиза в съображение при съмнение за мехурно ангажиране, а трансцистоскопското стентирание на уретерите има отношение както към изключване на евентуалното им ангажиране от тумора, така и като превантивна мярка срещу интраоперативни ятрогенни лезии.

Пациентите, които не са имали предходна радиотерапия получават дългосрочен курс химио-радиотерапия и след последващо изчакване от 6-8 седмици се рестадират напълно преди евентуалната реоперация. Въпреки че чрез този метод заболяването може сигнификантно да премине в по-нисък T-размер (downsizing), всички автори препоръчват последващото оперативно лечение да бъде съобразено с ангажираността на анатомичните структури преди неoadювантната, по отношение на реоперацията, химио-радиотерапия[276]. Все повече новооткрити пациенти с локорегионални рецидивы вече ще са получили неoadювантна терапия преди тяхната първа операция. Въпреки че повечето от тях няма да получат последваща радиотерапия, съществуват публикации, че при определени пациенти е приемливо и с доказан ефект провеждането на допълнителна хиперфракциониран ахеморадиотерапия без сигнификантна токсичност[400].

Когато е вероятно ре-резекцията да включи в обема си и неизключени от функция дебелочревни участъци или предходно формиран неоректум от колонен или илеален кондуит, е необходимо провеждане на пълна предоперативна механична или осмотична дебелочревна подготовка. При планиране на резециране само на нефункциониращи аноректум или неоректум, единична очистителна клизма е напълно достатъчна. Като подпомагащи дисекцията и резекцията предоперативни манипулации се извършват предоперативно стентирание на единия или двата уретера или татуиране - като начин за маркиране на нивото на предстоящата сакрална резекция. Ранното постоперативно мониториране и цялостна хирургична и медицинска грижа за пациента се предвижда в специализирана клиника за интензивно наблюдение и лечение, особено след високо рискови процедури като резекция на сакрума или латерална тазова съдова дисекция.

Повечето от процедурите се извършват чрез абдоминален подход, но определени случаи изискват единствено заден или перинеален достъп. Притранс абдоминални или перинеални достъпи пациентите се поставят на операционната маса в Lloyd-Davies позиция, докато при задния достъп е подходяща позиция по корем с пречупване на масата на нивото на кръста – тип „джобно ножче” - “prone jack-knife position”[276].
проучвания период.

При пациенти от Dutch TME trial patterns of local recurrence (LR) при ректален карцином M. Kusters и кол. в проучването си имат за цел да реконструират типовете първични операции с най-вероятните типове на развитие и поява на LR и ефекта на предоперативната лъчетерапия[231]. 1417 пациенти са били анализирани като 713 са били рандомизирани в предоперативна лъчетерапия и тотална мезоректална ексцизия (RT + TME), 704 само с TME. 114-те пациенти с LR са свързани с тумора и лечебните фактори чрез подгрупово детерминиране. Общият процент на поява на локални рецидиви (LR) е бил 4,6% в групата с предоперативна лъчетерапия + TME и 11,0% в групата на TME без неоадювантно лечение. Предимно пресакрални локални рецидиви се установяват в двете групи. Лъчетерапията намалява значително анастомозния тип LR, с изключение на случаите, когато след ниска предна резекция дисталните резекционни линии са на по-малко от 5 mm от микроскопски установената граница на тумора. Пресакрални рецидиви се установяват основно след абдоминоперинеална резекция. Дори след резекция с отрицателни циркумферентни резекционни линии, нивото на LR е относително високо. Тридесет на сто от пациентите са имали локално напреднали тумори, които са довели до 58% от всички рецидивни случаи. Страничен – пристенен тип LR е установен в 20% от всички LR. Авторите установяват много по-лоша прогноза при пресакралния тип и пристенния – страничен тип LR, в контраст на предния (централен) или анастомозен тип локорегионални рецидиви, които са с относително добра прогноза. По този начин M. Kusters и кол. заключават, че предоперативната радиотерапия намалява случаите на LR във всички подгрупи и е особено ефективна за предотвратяване на анастомозни LR, след ниска предна резекция. Абдоминоперинеалната хирургия резултатира главно в появата на пресакрални LR, които могат да бъдат предотвратени с „по-широка резекция”, без да се изяснява смисъла на това понятие. По време на TME - проучването много локално напреднали тумори са включени, въпреки че те изискват комбинирана химиолъчетерапия вместо изолирана лъчетерапия. В днешно време по-добра селекция може да се постигне чрез по-висококачествените, по отношение на чувствителност и специфичност, образни техники.

2.12.1 Оперативна техника

При абдоминалния достъп се прилага срединна лапаротомия с последваща цялостна адхезиолиза – „debridement generale” с цел цялостен оглед на перитонеалната кухина за изключване на окултни интра-абдоминални метастази. Откриването на недиагностицирани, предоперативно, перитонеални или висцерални метастази е лош прогностичен индикатор и, с изключение на случаите когато метастазите са единични и/или резектабилни, е контраиндикация за дефинитивна лективна хирургия. Целта на оперативното лечение е да се постигне R0-резекция, което изисква резекцията на тумора и на ангажираните от тумора съседни структури и органи да се осъществява “*en bloc*”[276,397,413,414]. Нерядко, обаче, е възможно да съществува съмнение относно екзактността в постигането на „чисти” резекционни линии, особено при наличие на лъчеиндуцирана фиброза. Тогава в съображение задължително трябва да влиза прилаганто на експресно интраоперативно хистологично изследване – frozen section gefrier, за анализирне и верифициране на суспектни за инфилтрация участъци[166,410,429].

2.12.1.1 Централен рецидив

Възможни са няколко сценария при срединен, аксиален, рецидив в зависимост от пола и евентуалното ангажиране на урогенитални структури, всеки от които изисква различен оперативен подход. При всички случаи общоприет онкологичен принцип е, че резекцията на рецидива трябва да бъде толкова разширена, колкото е възможно за предотвратяване на позитивни резекционни линии, аналогично на резекциите при саркомите.

При изолирани перинеални рецидиви, обикновено след абдоминоперинеална екцизия/екстирпация на ректума (ампутация) (APER) трансперинеалния достъп е достатъчно адекватен, макар че понякога трябва да бъде комбиниран със заден достъп, включващ дисталния сакрум.

Както вече бе изяснено, ангажирането на висцерални структури изисква *en bloc*-резекция. Например, инфилтрацията на тялото/купола на пикочния мехур изисква парциална цистектомия, докато ангажирането на тригонума или простатата, при мъжете, е показание за тотална пелвикална екцентерация. В редки случаи когато туморът ангажира простатата и само оскъдно основата на пикочния мехур, би могло да бъде извършена радикална простатектомия с последваща реконструкция, вместо цистопростатектомия, с което се избягва и необходимостта от уринарна диверсия. Но трудността от акуратно определяне на екстензивността на туморното разпространение и почти невъзможното макроскопско различаване на туморната зона от радиоиндуцираната фиброза ограничават извършването на тези „по-малко радикални” алтернативни процедури. Повечето автори препоръчват избягване на тангенциалното „бръснене” на простатата, поради риска от резидуална болест и ексцесивно кървене при подобни манипулации[276,410].

При жените ангажирането на влагалището или матката налага извършването на хистеректомия с парциална или тотална вагинектомия. Предоперативното стентирание на уретерите подпомага визуализирането на уретерите с цел избягване на ятрогенни лезии.

При централните рецидиви, не ангажиращи урогенитални структури, оперативната стратегия зависи от това дали предходната операция е била в обем предна резекция или абдоминоперинеална екстирпация. И при двата случая резекцията трябва да бъде извършена в план по-широк от предходната дисекция, с цел избягване на резидуални туморни участъци. При наличие на „висока” анастомоза при предходната операция е възможно извършването на реанастомоза между транзверзалния или десцендентния колон и ректалния остатък след абластичното туморно отстраняване. Често, обаче, техническите затруднения на фона на срастванията от първата операция и лъчеиндуцираната фиброза налагат извършването на ултра-ниска Hartmann-процедура или абдоминоперинеална – Miles-екстирпация. Наличната предходна анастомоза се явява критично „слабо” място при случаите с рецидиви и екстензивната тракция на неоректума и анастомозата е опасно действие по отношение на чревна или туморна руптура, което трябва да бъде избегнато с подходящи мобилизиращи прийоми. Ако фасцията на Denonvillier е добре представена и незасегната от туморния процес и лъчелечението, план вентрално от тази структура е избран при предната дисекция. При предходна абдоминоперинеална екстирпация с недобра перитонизация често в малкия таз, при повторната операция, се откриват множество срастнали тънкочревни бримки, не рядко инфилтрирани от рецидивния тумор, което изисква комбинираното им *en bloc*-резециране с основната туморна маса.

Важен и не еднозначно решен е въпросът за обема на нодалната лимфна дисекция при мултивисцералната резекция на рецидивен ректален рак. Теоретично инвазията в други органи отваря нови лимфни дренажни системи за болестта, поради което те трябва да бъдат включени в обема на ре-резекцията, за да се избегне нов рецидив или карциномна генерализация в далечни локации. Все още няма консенсус по този въпрос с малко налични литературни данни. В съвременната практика повечето хирурзи, както и ние, се придържат към поведението на Mirnezami A. и Sagar P. за не извършване на радикална тазова лимфаденектомия поради съпътстващия висок морбидитет, причинен от тази процедура, както и липсата на специфични доказателства за ползите, по отношение на преживяемостта, от този метод [60,240,276,359].

2.12.1.2 Сакрален рецидив

Определени селектирани задни рецидиви са показани за куративна разширена резекция, включваща и ангажираната част от сакрума [276,433] като ключовото анатомично ниво е остеозната връзка между S2 и S3 сакрални сегменти. Резекция на сакрума над това ниво е съпроводена с изключително висок морбидитет с моторни и сензорни нарушения, мехурна денервация и голямотазова нестабилност, които са лимитиращи фактори за свръхагресивно радикално поведение [94,241,276,305]. Ангажирането на сакрума от рецидивния тумор под това ниво е показание за дистална сакректомия с *en bloc*-резециране на неоректума или туморната маса. В редки случаи могат да бъдат инфилтрирани само малка част от предния кортекс на телата на S1 или S2, което да бъде обосновка за ексцизия на туморната маса в комбинация с кортекса на засегнатите сегменти без да се наруши тазовата стабилност или денервира твисцерални тазови елементи[276]. На местата, където само покриващата сакрума фасция или периоста са инфилтрирани, в резектата се включват само тези сегменти без да се извършва сакректомия, като се извършва дисекция, лимитирана до костта, с готовност за преминаване към дистална сакректомия.

Резецирането на сакрума се извършва, обикновено, чрез двуетапен комбиниран абдомино-сакрален достъп. За първият етап пациентът се поставя в Lloyd-Davies позиция за медианна лапаротомия. След широкообхватната адхзиолиза двата уретера и илиачните съдове, двустранно, се идентифицират и изолират на държалки. Когато се установи сигнификантна латерално-тазова компонента на рецидива, вътрешните илиачни съдове могат да бъдат лигирани и прерязани като трябва да се запази техния първи илиолумбален клон, за да не предизвика ятрогенна увреда на кожно-мускулното ламбо в този участък[166]. След това се мобилизира туморната маса с целия засегнат от нея неоректум или ректален чукан отпред, латерално и, колкото е възможно, в дистална посока без да се нарушава целостта на тумора. Всички инфилтрирани от тумора висцерални участъци се премахват *en bloc* – напр. тънкочревни бримки, оварии и т.н. След като туморната маса остане фиксирана само в задно направление, се извежда стома или се конструира илеален кондуит, полагат се дренажните тръби и се „пломбира” малкия таз с оментум – малкотазова оментопластика, преди затварянето на коремната стена. Следва промяна в положението на пациента – по корем с поза „двобно ножче” за задния етап на операцията. Тази позиция позволява достатъчна експозиция за широка *en bloc* – резекция, но контрола върху големите съдове е недостатъчен и опасността от масивна хеморагия трябва да се отчита от екипа.

Извършва се дорзална лонгитудинална инцизия върху сакрума от нивото на 5 лумбален прешлен до перинеалния белег или ануса – в зависимост от вида на предходната операция. Разреза се задълбочава до сакралната кост, а глутеалните мускули се екартират латерално. Сакротуберозния и сакроспинозния лигаменти се прерязват латерално от сакрума, което дава възможност да се попадне в малкотазовата кухня, след което дигитално се ревизира пресакралното пространство, за да се верифицира нивото на предстоящата сакрална резекция. В случая може да се използва и интраоперативна рентгеноскопия за прецизиране нивото на резекция. Остеотомията на сакрума се извършва с помощта на спинален елеватор на Cobb и остеотомен форцепс. Епидуралната мастна тъкан, съдържаща се в сакралния канал се експлорира за наличие на компоненти от дуралния канал, и ако такива се намерят, те щателно се лигират с нерезорбиращи се конци. Всички резидуалн и фасциални или лигаментарн и инфилтративни зони се дисецират чрез електрокаутер преди завършването на сакректомията и отстраняването на спесимена *en bloc*. Различни комбинации от оментум, абсорбиращи се протезни платна или педикулизираны флапове биха могли да бъдат използвани за реконструкция на оставащия дефект и за превенция на изпадането на тънкочревни бримки в малкия таз. Абдоминалният етап на операцията би могъл да се извърши и лапароскопски, описано от някои автори [345].

2.12.1.3 Латерално пристенен малкотазов рецидив – sidewall

Пристенният рецидив се свързва с по-лоша прогноза и с най-малка вероятност за постигане на R0-резекция [280]. Туморът често инфилтрира критични структури като уретери, илиачни съдове, седалищния нерв или масата на страничните тазови кости и повечето автори споделят мнението, че широката пристенна инфилтрация от рецидивния тумор е относително противопоказание за хирургия [94,276,305,360]. При решение за извършване на операцията предоперативното стентирание на уретерите е задължително, за да се изключи инфилтрацията им и да се идентифицират по-добре при дисекцията. По време на операцията е необходим и задължителен постоянния контрол върху ключовите структури, проксимално и дистално от туморната зона. След блоковата резекция на тумора и инфилтрираните от него структури се извършва реконструкция на есенциални съдове и реимплантация на уретери, ако е необходимо.

Дисекцията започва от тазовия пръстен с идентификация и изолиране на държалки на уретерите и общите илиачни съдове. Проследяват се уретерите до вливането им в пикочния мехур, а дисекцията продължава по хода на вътрешните и външните илиачни артерии и вени. Лигирането и прерязването на вътрешната илиачна артерия дава достъп да подлежащата вътрешна илиачна вена, която също може да бъде лигирана и резецирана, при ангажирането ѝ от туморния процес. Тези съдове могат да бъдат лигирани и прерязани билатерално, ако е необходима с цел постигане на R0 резекция. Когато е възможно вътрешната илиачна артерия се лигира дистално от първия ѝ клон, както беше вече споменато. Първият клон на артерията дава последователни оилиолумбален, супериоре нглутеален и латерален сакрален клон като предпазването на упоменатите съдове редуцира и предпазва от перинеални и задни раневи усложнения в постоперативния период. Съдовете и техните клонове и трибутрии се клипсират индивидуално или се лигират с последователни свободни и прошивни лигатури, или се коагулират и прерязват с биполярен ток от съвременни апарати – Harmonic Scalpel ACE (Ethicon Endo-Surgery Inc., Cincinnati, OH; Johnson & Johnson, Arlington, TX). След като се постигне контрол върху вътрешните илиачни съдове и те бъдат прерязани, отстраняването на рецидивната тумозна маса се улеснява значително като мултивисцералните резекции, ексцизия на части от тазовото дъно, дистална сакректомия се осъществяват без технически затруднения. Някои автори съобщават и за по-агресивен подход с дисекция в план между костния таз и пристеннотазовата мускулатура, като се докладва постигане на 69% преживяемост със среден период на проследяване от 19 месеца [42].

2.13 Тактика при менажирането на перинеалната рана и реконструкции на уринарния тракт.

Хирургичното отстраняване на рецидивен ректален тумор, особено при локално авансиране на процеса и извършени мултивисцерални и/или костни резекции, води след себе си образуването на широк мекотъканен дефект и често изисква и реконструкция на урогениталния тракт. В допълнение на това раневото зарастване може да бъде сериозно засегнато от предшестваща химио-лъчетерапия и носи съществен риск от усложнения като инфекция, дехисценция и забавена репарация на раната. Оптимално зарастване и изход могат да бъдат постигнати с използване на педикулизитани кожно-мускулни ламба (флапове). Реконструкцията на уринарния тракт, след извършена мултивисцерална резекция, най-често се извършва чрез оформяне на илеален или колонен кондуит. Има много малко литературни данни, различаващи двата метода, като сравнителни студии не демонстрират никакви съществени предимства на единия или другия относно уроинфекция, редуция на гломерулната филтрация, стеноза или други компликации на уретеро-чревната анастомоза [19,172,227,285]. Mirnezami A. и Sagar P.[276] описват практически удобен модел с илеален кондуит, а в случаите когато не е засегнат тригонума на мехура и е възможна парциална

цистектомия, пластиката на мехура се извършва с изолиран и детубуларизиран чревен сегмент (в добро състояние, без белези за пострадиационен илеит по него).

При жени с предна тазова екзентерация, вагинална реконструкция се извършва с педикулизирано ламбо – най-често миокутанен флап от правия коремен мускул. Това ламбо има предимство, че може да се конструира на дълго краче и може както да запълни малкия таз, така и да пластифицира вагината и перинеума. Ламбото се прекарва транспелвикално и се ротира, за да покрие перинеума. Храненето на ламбото се осъществява от дълбоките инфериорни епигастрални съдове като се използва десния мускул и кожна зона, тъй като на лявата страна на предната коремна стена най-често се оформя дефинитивна колостома. Авторите, използващи метода не съобщават усложнения от страна на донорния участък на предната коремна стена. Само 1 от 5 жени имат компликации в вагиналната пластика при този метод и въпреки че повечето не осъществяват полови контакти след операцията, почти всички жени желаят подобно пластично възстановяване [50].

Перинеалният и сакрален дефект могат да бъдат обширни след мултивисцерална операция за ректален рецидив като са описани различни опции за тяхното пластично възстановяване. Затварянето на дефекта може да бъде постигнато чрез биологични платна (напр. Pharmacol) или абсорбиращи се протезни платна, или педикулизиран ламба. Освен транспелвични вертикални кожно-мускулни флапове от предния десен прав коремен мускул, използват се още и глутеални и бедрени, както и свободни кожно-мускулни ламба. При пациенти, претърпели радиотерапия преди операцията, кожно-мускулно ламбо с използване на *m. rectus abdominis* е за предпочитане пред глутеалната донорна зона. То се използва и при пациенти с дистална сакректомия когато не е запазен първия клон на вътрешните илиачни съдове. Миокутанните ламба, според много автори, са предпочитани, пред оментопластиката или първичното провизорно затваряне, с отлични резултати в няколко серии [69,82,326,363]. Миокутанно ламбо с използване на *m. gracilis* е свързано с повече усложнения и покрива по-малък участък, поради което авторите не го препоръчват [274].

Прибавянето на оментопластика към посочените пластични методи позволява редуциране на мъртвото пространство в малкия таз, намаляване продължителността на дренирането, както и подобрява зарастването на перинеалната рана. Оментопластиката отнема не много време и се извършва със смъкване в малкия таз – антеколично или ретроколично, на предварително мобилизиран, от към голямата стомашна кривина, оментум през абдоминалното време на операцията. През перинеалната или сакралната фаза на операцията оментума окончателно се издърпва и фиксира на място.

2.14 Менажиране на усложненията.

2.14.1 Кървене.

Интраоперативната хеморагия по време на операция за авансирал ректален рецидив може да бъде сериозна, животозастрашаваща и изисква методичен подход за спирането ѝ. Най-често кървенето е с източник пресакралния венозен плексус или вътрешните илиачни вени и може бързо да създаде необходимостта от масивна заместителна хемотрансфузия с последваща фатална коагулопатия. Особено важно в такива ситуации е да се запази спокойствие, да се осигури компресия - горещ влажен омпрес, върху кървящия участък, да се осигури допълнително и достатъчно осветление и широчина на полето чрез разширяване на разреза, ако е възможно. Анестезиологът трябва да е информиран за количеството и интензивността на кръвозагубата, както и за планираните единици кръв и плазма. Често „пакинга” през масирана компресия за 10 мин. Има драматичен ефект, водещ до хемостаза. Отстраняването на компреса изисква внимателното боравене с него, за да не се екстрахират образуваните съдови запушалки и да се възобнови кървенето. Ако това се случи, в съображение влизат следния алгоритъм [276]:

Персистиращо кървене от пресакрални вени → Механична хемостаза (1. Съдово лигиране с нерезорбируеми конци; 2. Кабарчета) → Високоенергийна апаратура (1. Мощна диатермия (режим spray); 2. Argon-plasma-коагулатор; 3. Harmonic scalpel) → Хемостатични агенти (1. Surgicel; 2. FloSeal; 3. Fibrin-лепило) → Пакетиране (тампонада) за 36 ч.

⇒ Дисекция по протежение на сакрума и резекция на фасцията на Waldeyer → Лигиране на дорзалните вени → Клампирание / лигиране на вътрешните илиачни съдове → Търсене на съдействие от съдов хирург

2.14.2 Раневи усложнения

Раневите усложнения са сред най-честите, съпровождащи хирургията на рецидивния ректален карцином като те често забавят и удължават сигнификантно периода на постоперативен морбидитет. Рискови фактори са самото неопластично заболяване с неговото отражение върху организма, предоперативната лъчетерапия, недобрата антисептика и асептика, грубото боравене с тъканите и лошата изборна хирургична тактика за възстановяване на мекотъканните дефекти. Около 43% от болните претърпели абдоминоперинеална резекция развиват раневи усложнения [63,345].

При наличие на инфекция на оперативното място адекватния дренаж и некректомия са първите важни условия за справянето с нея. Като резултат се оформя голям отворен дефект, труден за ежедневно обслужване. Добър лечебен вариант в тези случаи е Negative Pressure Wound Therapy (NPWT) с необходимите апарати и консумативи, които улесняват и ускоряват лечебния процес чрез предотвратяване на многократната дневна смяна на превръзки, зловонните секрети от раната, стимулиране репарацията на тъканите и намаляване на болничния престой, което представлява и финансова полза[276].

2.15 Лимфна дисекция и локално авансирал КРК

Широко възприета е тезата за Тоталната Мезоректална Ексцизия (ТМЕ) на Heald (1980) като „златен стандарт” в оперативното поведение при ниския ректален карцином. Патохистологичната оценка на спесимена се явява и основен оценъчен фактор за адекватността на хирургичната техника и тактика. Интегритета на fascia propria recti потвърждава постигането на екстрафасциален “plan de clivage” при извършената ТМЕ. Това е и определящата предпоставка за R0 резекция по отношение на циркуферентната резекционна линия и е показател с по-съществено значение от броя на изолираните от патоанатома регионални лимфни възли, които по правило трябва да бъдат повече от 12. При нецялостна тотална мезоректална ексцизия патологът би могъл да установи липса на инфилтрация в циркуферентната резекционна линия, но съществува възможността туморни депозити да са останали в околни лимфни съдове и лимфни възли, извън тоталния обем на отстранения хирургичен препарат, което несъмнено, представлява R1 или дори R2 резекция с ясни последици за пациента, касаещи появата на локо-регионален рецидив, генерализация на онкологичния процес и, в крайна сметка, прогностично лош изход по отношение на 5-годишната преживяемост. Това показва важността на идентифицирането на потенциална липса на цялост на циркуферентната резекционна линия със, съответна, „загуба” на тъкан от мезоректума в оперативния препарат, поради неотстраняването ѝ и оставането на тези тъканни пространства в оперативното поле. Сецирането, в транзверзален план, на екстраперитонеалната част на спесимена на слоеве с дебелина 1µm е необходимо и задължително условие за адекватно оценяване на комплетността на собствената ректална фасция и, съответно, „чистотата” на циркуферентната резекционна линия, което, от своя страна, гарантира и адекватността на отчитането на достатъчния брой регионални лимфни възли[173,183,207,251,359]. Въвеждането на дисекцията извън ембриологичния план, обграждащ мезоректума – Тотална Мезоректална ексцизия (ТМЕ) в широката хирургична

практика оказва съществено влияние върху резултатите от хирургичното лечение на ректалния карцином, особено при дисталната локализация на туморния процес и е основен компонент в менажирането и хирургичното третиране на този вид малигнена неоплазия. Подобряването на хирургията, в този аспект, съвместно с утвърждаването на предоперативната радиотерапия, резултира в сигнификантно подобрене на локалния туморен контрол и, изчислявания на база 5-годишен период, свободен от заболяване интервал [7,53,56,243,259,425]. В определен момент резултатите от комплексното лечение на ректалния карцином превъзхождат тези от третирането на дебелочревния карцином, наскоро описано от Martling A. и сътр. и Virgisson H, Glimelius B. и сътр. в Швеция, както и Lemmens V и сътр. в Холандия [56,243,259]. Настоящата съвременна цел за подобряване на хирургичните резултати и прогноза и при пациентите с рак на колона се възприема от хирурзите в повечето страни. Концепцията за ТМЕ е трансформирана в модела за пълна ексцизия на мезоколона на засегнатия компартмент от дебелото черво (complete mesocolic excision - CME). CME се описва като сепариране, по остър начин, на перитонеума на мезоколона, продължаващ в т.нар. „висцерална фасция” от ретроперитонеалния съединително- и мастнотъканен план със задължително запазване на тази висцерална фасция на Toldt, което позволява и осигурява пълна мобилизация на целия мезоколон с интактен фасциален слой. Освен това, тук задължително се включва и централното („високо”) лигиране и прекъсване на съответните за компартмента кръвоносни съдове, с резултат увеличаване броя на отстранените лимфни възли и предотвратяване на генерализацията на туморни клетки по време на оперативното манипулиране около тумора [60,183], образно **казано „да се отстрани организма от тумора, а не тумора от организма”**[233]. Описаната хирургична техника се цитира от много индивидуални хирургични центрове с отлични резултати в намаляване процента на локални рецидиви и подобряване на дългосрочната прогноза[60,183,425]. В допълнение на това, успоредно с усъвършенстването на хирургичната тактика, подобряването на мултидисциплинарния подход, прилаган при дебелочревния карцином, с особено значение при локално напредналите процеси с обстойно фокусиране на интердисциплинарните конферентни комитети върху подобряване на предоперативното стадиране, индивидуализиране на лечението, селектиране на пациентите, подходящи за комбинирани и разширени резекции, както и набелязване мерки за подобряване качеството на живот при показаните за палиативно лечение болни, повишава нивото на колоректалната онкохирургия в съответния лечебен център. Отлични резултати от CME-базирана хирургична техника при дясна локализация на дебелочревен карцином е докладвана от шведско проучване 'The Stockholm Colon Cancer Project' за 15 годишен период (1996-2009) при 3536 болни[53]. Използвайки двукатегориен Wilcoxon тест и мултикатегориен Kruskal- Wallis тест, разделяйки болните на три времеви интервала, учените отчитат концептуална разлика в менажирането на колонния рак през последните 5-10 години, изразяваща се в утвърждаване ролята на предоперативното стадиране, подобряване на хирургичната техника и контрол на качеството на живот. Доказва се, че CME-техниката и проксималното съдово лигиране сигнификантно въздействат върху т.нар. метастатичен индекс – M1 – калкулиран при пациенти с лимфновъзлови метастази, отчитайки броя на хистологично позитивните лимфни възли към общия брой на изследваните, патохистологично, лимфни възли[207], като средния брой на изолирани и изследвани лимфни възли нараства сигнификантно през последния разглеждан период. Като цяло, броя изследвани лимфни възли нараства повече отколкото броя на засегнатите от неопластични клетки лимфни възли, което се проявява като редуциране стойностите на M1.

Много проучвания са изследвали връзката между броя на отстранените лимфни възли и онкологичния изход след радикална операция на локално напреднал ректален и колонен

карцином, и при много от тях се наблюдава положителна корелация между броя на анализирани лимфни възли и преживяемостта в Stage II B и II C и Stage III B и III C [79,114,240]. Въпреки това някои автори противоречат на констатацията, че малък брой от изследвани лимфни възли е маркер за неоптимална операция или хистопатологично изследване [395,416,442].

Повечето автори са съгласни, че увеличаване на броя на отстранените лимфни възли подобрява цялостния изход, но и днес дискусиата за оптималния минимален брой на изследваните възли продължава [150,304,392,416].

Последните проучвания показват, че при по-голям брой на изследваните лимфни възли, повече пациенти биват класифицирани по-точно и като такива с по-висок стадий, феномен, известен като " миграция на стадия" (stage migration) [79,105,143,240,290]. Установява се, че ако бъдат изследвани по-малко от 6 бр. лимфни възли вероятността хистопатолога да стадира пациента като pN0 нараства сигнификантно, в сравнение със случаите когато се оценяват повече възли. Въпреки това, делът на пациентите, класифицирани като III стадий на болестта, не се увеличава значително, ако повече от 11 възли бъдат анализирани. Подобна липса на корелация между по-голям брой на изследваните лимфни възли и нарастване броя на пациентите, de novo класирани като Stage III, се съобщава по-рано в качествено изпълнено проучване, оспорващо информационната стойност и надеждността на повече от 12 изследвани възли [428,442].

В противовес на това, едноцентрово проучване от Erlangen, Germany, отчита обща 5-годишна преживяемост от 85% сред пациентите с R0-резекция при рак на дебелото черво [183]. В това проучване средния брой на отстранените и изследвани лимфни възли е 32, с честота на локорегионалните рецидиви 4,9% и значително по-добра преживяемост над 5 години, ако над 28 лимфни възли са отстранени и анализирани в спесимена.

Интересно е да се отбележи, че преживяемостта изглежда постепенно се подобрява с нарастване броя на изследваните лимфни възли, докато делът на „рекламираните“ в Stage III на заболяването болни не се увеличава значително след достигнат определен брой на изследваните възли. Метастатичният индекс (MI) (т.е. съотношението между броя на метастатични възли и общият брой на изследваните възли) се оценява в случая като решаващия прогностичен фактор, както и че крайната MI стойност, възлизаща на <0.33 прогнозира по-добра преживяемост в сравнение с по-висока от 0,33 стойност [207].

По този начин, при фиксиран брой на метастатични възли, отстраняването и изследването на повече „нормални“, т.е. незасегнати от метастази възли подобрява прогнозата. Причината за това е не докрай изяснена.

Адекватната лимфна дисекция и при различните резекции на рак на ректума е важна за стадирането и локалния туморен контрол. Morcos B и сътр. в своето проучване също проверяват ефекта на неoadювантна химиорадиотерапия, както и на някои други клиникопатологични характеристики върху броя на отстранените лимфни възли при първичен локално напреднал карцином на ректума [282]. Включени са общо 116 пациенти.

Неoadювантна терапия преди резекция е проведена при 51%. Средният брой на отстранените лимфни възли е 18 (диапазон 4-67) на спесимен. Установява се по-малък брой отстранени лимфни възли при пациенти, които са получили неoadювантна терапия (16 срещу 19, $p = 0.008$). Само 64% от пациентите, които са претърпели предоперативна химиорадиотерапия е 12 лимфни възли или повече в пробата, за разлика от 88% от тези, които са били оперирани предварително ($p = 0.003$). Други фактори, свързани с по-малък брой на лимфните възли са: женският пол ($p = 0.03$) и локализацията на тумора в дисталната част на ректума ($p = 0.002$). Възрастта, стадия на тумора и неговият патохистологичен нгрейдинг, типа на оперативната

интервенция и периода на отлагане на операцията след неoadювантната химиорадיותרapia не се е отразил на броя на лимфните възли, отстранени при резекцията. Повечето проучвания на сентинелните лимфни възли възел (SLN) при пациенти с колоректален карцином включва имунохистохимичен анализ само на маркираните и отстранени сентинелни възли. За да се оцени реално диагностичната точност на процедурата за SLN маркиране и изследване с имунохистохимичен анализ, трябва да се оцени и наличието на окултни туморни клетки във всички хистологично негативни лимфни възли в сравнение с присъствието на тези клетки в сентинелните лимфни възли. Възпроизводимостта на диагностицираните окултни туморни клетки (ОТС), както и чувствителността при използването на три различни антигела в установяването на окултни туморни клетки е оценена от E.S. van der Zaag и сътр.[405]. Извършена е ex vivo SN- процедура и анализ на 58 хистологично N0 пациенти с колоректален карцином. Всички лимфни възли (N = 908, среден брой 15.7) са step-сецирани и изследвани имунохистохимично с помощта на две антигела срещу cytokeratin (Cam5.2 и CK 20) и едно антигело срещу BerEp-4. Окултни туморни клетки са били идентифицирани в 19 от 58 пациенти, с микрометастази (mi – с размер 0,2-2 mm) в 7 възела и изолирани туморни клетки (ITC) (размер на депозитите <0.2 mm) при 12 пациенти. Съответствието при диагностициране на окултни туморни клетки между две независими патологични звена е било 86%. Като „сентинелни” лимфни възли (SN) са били идентифицирани анализирани при 53 от 58 пациенти. Всички микрометастази са открити в тези сентинелни възли. При двама пациенти с отрицателни SN, изолирани туморни клетки са намерени в несентинелни лимфни възли (чувствителност 88%, с обща точност 96%). Това потвърждава, че допълнителен имунохистохимичен анализ на хистологично негативни лимфни възли показва окултни туморни клетки при 33% от пациентите, резултиращо в реален “upstaging” от 12%. Като цяло окултните туморните клетки се откриват предимно в SN, следователно сентинелното лимфновъзлово маркиране и имунохистохимично анализиране с моноклонални антигела има потенциала да усъвършенства системата за стадиране, показвайки реалния стадий, особено за пациенти с локално авансирал колоректален рак, оценени като T4 N0 при стандартното хематоксилин-еозин лимфновъзлово оценяване.

2.16 Туморни маркери и локално авансирал КРК

Локално напредналият колоректален карцином, сам по себе си, е независим рисков фактор, както беше изтъкнато вече, за по честото развитие и поява на локорегионален рецидив след инициалното радикално оперативно лечение, което може частично да се дължи и на хистопатологично незабележима минимална резидуална болест. Все още липсват надеждни маркери за туморните клетки в колоректума. Едно проучване на J.H. Dolderer, H. Schuldes и сътр. сравнява прогностичната стойност на предполагаемите туморни маркери - carcinoembryonic антиген (CEA), cytokeratin-19 (CK19) и cytokeratin-20 (CK20) с нов маркер, човешкия ether-a-go-go-related gene (HERG1) K⁺ channel, разглеждан като регулатор на пролиферацията на туморните клетки [379]. Използвайки ДНК тестове (RT-PCR) анализират HERG, CEA, CK19 и CK20 амплификацията в клетки на колоректален карцином на и некарциномни контроли. Извършено е HERG1 имунохистохимично изследване общо на 66 проби, при тъкани с колоректален карцином (N = 23), от хистологично доказани отрицателните проби (N = 23), взети близо до ексцизирания тумор от същите пациенти и при здрави контролни биопсии (N = 20) . За да се провери надеждността на HERG1 като маркер за туморното разпространение, колектива изучава ефекта на HERG1 като инхибитор на рак на дебелото черво чрез Colo-205 чиста линия карциномни клетки от колоректален рак с MTT-assay-тест. Установява се, че HERG1 се експресира във всички туморни проби, независимо от техния стадий и в аденоми, по-големи от 0,4 см, но отсъства в малки аденоми, дивертикулни

образци и „здрави” хистопатологично туморно отрицателни проби, с изключение на една, при която се развива рецидив на тумора. За разлика от тях, маркерите СЕА, СК19 и СК20 отсъстват в някои тумори. Оказва се, че селективният HERG1 инхибитор - E-4031 доза-зависимо супресира растежа на тумора в пролиферационните тестове. Тези данни показват, че HERG1, но не и използваните досега туморни маркери - СЕА, СК19 или СК20 е изключително чувствителен и надежден туморен биомаркер, които би могъл да представлява нова молекулна цел за лечение на колоректалните тумори.

Подобно на описаното проучване, К.Н. Chang и N. Miller показват значима обратна връзка между *miR-21* и PDCD4 генната експресия ($p < 0.001$) идентифицирана чрез RT-qPCR. Значителното намаляване на PDCD4 ($p < 0.001$) се изразява в прогресия на туморната тъкан, отговорно за рецидивираването, възникнало от резидуална микроскопска туморна болест. Пациенти с рецидив след първична резекция на локално напреднал колоректален рак са имали по-високи нива на *miR-21* и, съответно, по-ниски на PDCD4 генната експресия, което предполага, че *miR-21* след транскрипция модулира в регресионна посока PDCD4 чрез иРНК деградация. Фармакологичната манипулация на оста *miR-21*/PDCD4 може да представлява нова терапевтична стратегия при лечението на авансирания колоректален карцином [80].

2.17 Възпаление, възпалителни маркери, C-reactive protein и локално авансирал КРК

Хроничното възпаление е свързано с няколко солидни злокачествени заболявания, включително рак на хранопровода, стомаха, черния дроб, панкреаса, бъбреците и простатата. Възможните механизми, чрез които възпалението би могло да допринесе за канцерогенеза включват: (I) продукцията на цитокини и растежни фактори, които благоприятстват растежа на туморни клетки; (II) индукция на циклооксигеназа-2 в макрофагите и епителните клетки; и (III) генерирането на мутагенни реактивни кислородни и азотни фракции [250], като, С-реактивен протеин (CRP) е общ маркер за възпаление. Интересно е как се променят нивата на възпалителните маркери при обемното нарастване на тумора и постепенното ангажиране на околни структури и органи. Известен на всички хирурзи е феномена „перитуморно възпаление”. Плътното прикрепване на тумора към околни структури и органи поставя трудния въпрос при интраоперативната експлорация – дали се касае за перитуморно възпаление или за малигнена инфилтрация, което има много важно значение при избора на хирургичната тактика. Прогностична стойност на CRP в колоректален карцином предизвиква значителен интерес, допълнително подхранван от последните епидемиологични данни. Нашето преразглеждане на проблема извършва оценка на съществуващите доказателства за връзка между CRP и локално авансирал и рецидивен колоректален рак, и поставя въпроса дали такъв ентусиазъм е оправдан. Отдавна е прието, че прогресията на заболяването при пациенти с колоректален рак не е детерминирана само от локалните туморни характеристики, а и от системния имунен и възпалителен отговор на организма. Има много доказателства, че и локалния, и системния възпалителен отговор играят важна роля в прогресията на голямо разнообразие от туморни видове [255,399].

2.17.1 C-reactive protein

С-реактивен протеин (CRP) е общ маркер за възпаление. Той се синтезира в хепатоцитите и принадлежи към семейството на Острофазовите протеини, концентрацията на които се променят в отговор на инфекции, наранявания и неоплазия. Тези промени суперфициално се регулират от цитокини като интерлевкин-6 (IL-6), интерлевкин 8 (IL-8) и тумор-некротизиращ фактор (TNF) [78,162,263,333]. Продължителното повишение на тези острофазови протеини може да бъде вредно чрез индуциране и приоритетно пренасочване на азотен метаболизъм далеч от периферните тъкани към черния дроб, което от своя страна може да доведе до бърза

загуба на тегло и намаляване на преживяемостта при пациенти с някои видове рак, включително Неходжкинов лимфом, и малигнени процеси на белия дроб, панкреаса и хранопровода, колоректален рак [263]. Повишен риск за рак на дебелото черво е доказан при пациенти с хронични възпалителни заболявания на червата, особено улцерозен колит[288,306]. В лабораторни проучвания, възпалението стимулира мутацията на клетки в дебелото черво от аденом към аденокарцином [302]. А намален риск за колоректален аденом и рак е свързан с дългосрочната употреба на аспирин и други нестероидни противовоспалителни средства (НСПВС) – отразено в някои проучвания, както и при някои клинични изпитвания [45,46,302,372]. IL-6 стимулира растежа на първичен и метастатичен рак на клетъчни линии от дебелочревна лигавица[354]. Въпреки това, възпалителни заболявания на червата са етиологичен фактор за само 1-2% от всички случаи на рак на дебелото черво в общата популация[288]. В допълнение, има сериозен дебат върху механизмите, чрез които НСПВС може да намалят риска от колоректален рак, с доказателства, които предполагат, че пътища, несвързани с възпалителните процеси могат да играят значителна роля[188]. CRP е един от острофазовите протеини, които са компоненти на вродените имунни отговори, с увеличение след инфекции, травми, изгаряния, некроза на тъкани, възпалителни процеси и тумори[92,135]. Преоперативните нива на CRP при пациенти с напреднал стадий на колоректален тумор са значително и сигнификантно по-високи от тези при пациенти с ранен стадий на заболяването[112,271,293,371]. Освен това, повишени нива на CRP или IL-6 при пациенти с колоректален карцином са свързани с туморния стадий и рецидива на тумора, както и с намалената преживяемост[268,293,427]. Въпреки това, в проучването на Chung и Chang, в една трета от групата от 172 пациенти с колоректален карцином, преди резекция нивото на CRP е повишено, което интраоперативно е свързано с по-голям размер на тумора и засягане на лимфни възли или метастази в черния дроб, но при многовариантния анализ твърдението на авторите е, че CRP- ниво не е независим фактор, предсказващ преживяемостта[87]. В някои проучвания, IL-6 нива в туморна тъкан при колоректален рак са били значително по-високи от тези в нормалната тъкан [215,324] и три по-малки проучвания, описват по-високи CRP или нива на IL-6 при пациенти с колоректален карцином отколкото в контролните случаи[88,215,443]. Въпреки това, всички тези данни са в съответствие с хипотезата, че CRP нива се увеличават след появата на рак на дебелото черво и прогресират при нарастване на тумора и най-вече при локалното му авансиране. Обратната причинно-следствена връзка (т.е. CRP се повишава в резултат на развитие на рак на дебелото черво), не е задължително да изключи ролята на CRP или про-възпалителни цитокини в прогресията или агресивността на болестта. Въпросът, че CRP действа като независим прогностичен фактор при колоректален карцином не може получи адекватен отговор само от наблюдения и ретроспективни проучвания. Дали CRP нива са повишени преди биологичната поява на КПК, или дори дали CRP е рисков фактор за ново развитие на КПК, са въпроси, които няколко проспективни проучвания са се опитвали да разработят. Проучванията, актуално публикувани, показват противоречиви резултати и анализа на причинно-следствена връзка е ограничен от значителни разлики в дизайна на проучването[123,199,219]. Il'yasova и сътр. отчитат отношенията между циркулиращите нива на IL-6, CRP и TNF, с общата, както и специфична за отделните локализации, заболеваемост от КПК в 2438 души на възраст 70-79 години, участващи в Health Aging and Body Composition study със срок на проследяване 5.5 години[191]. Резултатите показват, че възпалителни маркери IL-6, TNF и CRP са свързани с риск от рак на дебелото черво и ректума и, още повече, те са сигнификантно повишени при локално авансирал колоректален рак, като високите им нива се свързват и със смъртността от рак на дебелото и правото черво.

От изнесеното дотук става ясно, че има определен установен напредък в идентифицирането на различни маркери за наличие на заболяването и риск за развитие на заболяването при

колоректалния карцином, както и неговия прогрес по отношение на локалното авансиране на неоплазията. Има интерес и в хипотезата, че възпалението играе роля в канцерогенезата, и в идеята, че CRP може да предскаже риск за колоректален рак. Въпреки това, точните механизми остават неясни. CRP е неспецифичен маркер на възпалението, а чрез допълнителни проучвания на конкретни цитокини или фактори, които регулират острата фаза на отговора е необходимо да се изяснят механизмите, чрез които възпалението може да увеличи риска от колоректален рак.

Има много интерес в интерпретирането на стойностите на CRP при наличен колоректален карцином. Обаче голяма част от този ентузиазъм е преждевременен. Съществуват само наблюдателни данни в подкрепа на асоциация между CRP и локално авансирания КРК, докато поне две големи проспективни проучвания не показват такава връзка. Необходими са допълнителни изследвания. По-специално, липсата на големи проспективни проучвания, специално предназначени да разгледат идеята за CRP като независим предсказуем параметър на рак на дебелото и правото черво в различните им стадии на развитие, за разлика от рак като цяло, или дори "болести" като цяло, затруднява анализа. Един от проблемите при тълкуването на наличните данни е структурата на проучванията - например, изследванията са показали, че на CRP нива могат да бъдат намалени с прекратяване на пушенето[394] и загуба на тегло[385] - фактори, които често се пренебрегват в анализите. Несъответствие на резултатите може да отразява разликите в дизайна на клиничното изпитване. Много други въпроси остават по същество неизследвани. Ефектът на противовъзпалителни медикаменти за предлаганата връзка между CRP и колоректален рак все още трябва да бъдат изяснен. Балансът на епидемиологичните доказателства, налични до момента, благоприятства връзка между НСПВС и употребата на селективен инхибитор на циклооксигеназа-2 с намален риск от рак на дебелото черво и аденоматозната полипоза или като част от комплексната адювантна терапия при първична радикална операция на локално авансирал КРК [262]. Съотношението между CRP, противовъзпалително лечение и колоректален риск в контекста на проспективно проучване би било желателно. Има, обаче, висящи въпроси относно дозата и дозовия режим на приложение на НСПВС, както и рисковете по отношение на дългосрочната употреба на такива агенти[262].

Какви действия трябва да бъдат предприети при хора, които се считат за "рискови" за развитие на рак на дебелото черво, въз основа на тяхното CRP-ниво?

Може ли предоперативно измерване на ниво на CRP да окаже помощ при избора на пациенти, които биха имали полза от неoadювантна или адювантна терапия? Може ли CRP бъде включен в системата за точкуване, която да предскаже неблагоприятния и лоши резултати при лечението на колоректален карцином? Също така, като се има предвид, че CRP е свързан с размера на тумора и стадия на заболяването, може ли да се използва като "туморен маркер" в определяне на активността на заболяването, както СЕА и СА19-9? На пръв поглед, изглежда да има повече въпроси, отколкото отговори. Докато неговото измерване е достъпно и удобно, е необходима по-нататъшна оценка чрез внимателно проектирани изследвания, за да се определи дали CRP има роля като диагностичен и прогностичен индекс при колоректален карцином.

2.17.2 Jass-Klintrup score

Има стабилни доказателства, че при локализиран КРК наличието на ясно изразена лимфоцитна инфилтрация около и в тумора, установена чрез стандартно хематоксилин-еузин оцветяване (HE), е асоциирана с подобрена преживяемост[138]. Klintrup и кол. определя субективното измерване на инфламаторното инфилтриране на тумора чрез включване на

всички клетъчни типове от бялата кръвна редица и класифицирането му на ниска и висока степен [218], показвайки че високата степен на инфламаторна инфилтрация се свързва с подобрена преживяемост при пациенти с потенциално куративна резекция на лимфновъзлово негативен КРК. Jass и сътр. определят скорова система, разглеждаща термина „перитуморна лимфоцитна инфилтрация“, която се прилага към стромалния отговор в туморния инвазивен ръб. Специфични характеристики са: наличието или отсъствието на съединителнотъканни повлекла или слоеве в дълбоките части на туморната пенетрация; значителна инфилтрация от неутрофили, макрофаги, еозинофили, лимфоцити и плазмоцити между жлезните структури на туморната тъкан; и най-важното – наличие или липса на оформена съединителнотъканна строма. Туморите се стадират по 2-точкова скала, съответно ако перитуморната инфилтрация е изразена или липсва [203,204]. Klintgrip и кол. скоровата система включва туморно стадирание по 4 точки. Скор 0 – няма увеличение на инфламаторните клетки в дълбоките участъци на туморния инвазивен ръб; 1- обозначава средно или откъслечно увеличение на инфламаторните клетки; 2- обозначава изразена инфламаторна реакция, формираща слоеве в инвазиращия туморен ръб с наличие на деструкция на острови от туморни клетки; и 3- обозначава изобилна възпалителна инфилтрация в извазивния ръб с проява на честа деструкция на туморни клетъчни острови. Най-често се използва модифицирания вариант на тази скорова система – ниска степен (скор 0-1) и висока степен (скор 2-3) [218].

2.17.3 Petersen прогностичен индекс

Допълнителни клинично приложими прогностични патологично определени критерии, които предоставят независима прогностична информация след резекция на нодално-отрицателен КРК са идентифицирани от група на Shepherd[435]. Това са: перитонеално участие, венозна инвазия (както субмукозно, така и екстрамурално), ангажиране на резекционните линии и перфорация през тумора. Така нареченият Petersen прогностичен индекс (PI) комбинира тези четири фактора в точкова система. Пациентите имат по-лош резултат, когато повече от тези характеристики са налице. Така в група с нодално негативно заболяване, която прави 40-50% от хирургично резекцираните болни с КРК[264,267], 5 годишна преживяемост се отчита на 75-90%;

обаче, когато са налице високорискови патохистологични характеристики, преживяемостта е подобна на нодално позитивните стадии на КРК[128,240]. Индексът Petersen селектира пациенти с висок риск от туморен рецидив, които биха имали полза от адювантно лечение и е потвърден в Dukes B и C (с един положителен възел) КРК[286,314].

2.17.4 Glasgow prognostic score

По отношение на системната възпалителна реакция, сега има сериозни доказателства, че изявата на системен възпалителен отговор, обективизирано чрез Glasgow prognostic score (GPS), базиран на увеличението на концентрациите на С-реактивен протеин и хипоалбуминемията, е независимо свързан с по-лош изход при пациенти с КРК[196,242,267]. Glasgow prognostic score (GPS) [131] разглежда пациенти с увеличение на С-реактивния протеин (>10 mg/L) и хипоалбуминемия (<35 mg/l) – скор 2, пациенти само с един от тези показатели – скор 1, а пациенти без нито един показател – скор 0. По-късно системата е модифицирана, базирано на доказателствата, че хипоалбуминемията при пациенти с локално авансирал КРК без повишение на CRP не е сигнификантно свързана с раково-специфичната преживяемост. По този начин болни с повишен CRP се разпределят в модифицирания GPS скор (mGPS) като 1 или 2, в зависимост от наличието или липсата на хипоалбуминемия. В своето проучване Roxburgh и кол. [339] изследват 287 болни, проследени 34-71 месеца, 54%

мъже, 61% колонна локализация на тумора и 39% ректална, 59% Dukes A/B, 60% с 12 и повече изследвани лимфни възли. 116 болни (40%) са имали повишен CRP (>10 mg/L) и 50 (17%) са били с хипоалбуминемия (< 35 g/L), като от последните 68% са имали повишен CRP. 76% по Jass-критериите и 65% по Klintrup-критериите не са имали белези на перитуморна възпалителна инфилтрация. Проучването показва за пръв път взаимната връзка между предоперативния системен инфламаторен отговор (GPS критерии), перитуморната инфламаторна инфилтрация (Jass и Klintrup критерии) и канцер-специфичната преживяемост при пациенти, претърпяли потенциално куративна резекция за колоректален карцином. Ниското ниво на перитуморно възпаление (по Klintrup критерии) се асоциира с по-висок Dukes-стадий и повишено ниво на циркулиращи левкоцити (общо) и неутрофили (в частност), като перитуморното възпаление (Klintrup критерий) се явява независимо свързано с ракови-специфичната преживяемост. От друга страна системният възпалителен отговор (mGPS) не е свързан нито с Dukes-стадия, нито с перитуморното възпаление, но е асоцииран с повишеното ниво на циркулиращите левкоцити, в частност – повишени неутрофили, но понижени лимфоцити, като mGPS има сигнификантна връзка с по-лоша ракови-свързана преживяемост. Основата за това е, че системните инфламаторни маркери, като CRP, играят централна роля в изявата на взаимоотношенията между тумора и организма, като повишението им отразява компрометиран клетъчно-медиан имунитет, изразяващ се в лимфоцитопения и недостатъчен Т-лимфоцитен отговор към туморния процес [109,294]. В допълнение, повишението на CRP и хипоалбуминемията са свързани с регулация на компонентите на вродения хуморален имунитет, включително системата на комплемента и функцията на макрофагите[92]. Освобождаването на проинфламаторни цитокини, като израз на системния възпалителен отговор, промотира и поддържа туморното нарастване [30, 72]. Очевидната обратна връзка между маркерите на системния инфламаторен отговор и локалния имунен отговор отразява дисбаланса между системите на вродения и придобития имунитет, компрометирайки цялостния ефективен имунен отговор на организма срещу колоректалния злокачествен тумор. Високото ниво на локален имунен отговор, чрез разнообразие от имунни клетки на вродения и придобит имунитет, се асоциира с по-добра преживяемост, докато системният възпалителен отговор е свързан с промени в типа, плътността и локализацията на имунните клетки в колоректалния тумор. Клиничното използване на тези критерии, успоредно с традиционните рискови фактори, би подпомогнало стратифицирането на пациентите с локално авансирал КРК в специфични групи, по отношение на показания за оперативно лечение или алтернативни лечебни режими, както и в специфичното им проследяване [95].

2.18 Локално авансирал КРК и чернодробни метастази

Постепенно се променя и концепцията за поведение при пациенти с локално авансирал колоректален карцином и чернодробни метастази.

По-доброто предоперативно стадиране и предоперативни грижи, заедно с подобрените хирургични техники и апаратура за атипична или типична резекция на черен дроб, както и подобрените процедури и схеми на неoadювантна и адювантна химиотерапия при метастатично заболяване, е довело до увеличаване на ентузиазма за комплетна резекция на първичния локално напреднал тумор, последвана от опит за ексцизия на метастазата. В последно време концепцията за отстраняване първо на метастазите и, на втори етап, отстраняване на първичния тумор се приема в много центрове. Именно задълбоченото разглеждане на пациента от мултидисциплинарния тим би постигнало адекватно решение за менажирането му. Оценката на типа локално авансиране, вида на околните органи, „важността” им и степента на потенциалното им ангажиране от туморния процес,

коморбидността или очевидната „неоперабилност“ на метастазата/метастазите при предоперативното стадиране биха насочили решението в посока на разумен радикализъм или палиативни мероприятия[21,22,360].

Паралелно с развитието на метастатичната хирургия при рак на дебелото и правото черво значително повече пациенти с локално напреднал тумор (T4) претърпяват операция. Това вероятно е довело до по-либерално отношение към оперативното радикално интервениране на повече пациенти с локално напреднали тумори - пациенти, които преди това са били считани за неоперабилни [94,241,305,360]. Въпреки че традиционно във Великобритания е възприет поетапния оперативния подход при пациенти с колоректален рак и синхронни метастази в черния дроб, подобрените резултати от чернодробната резекция при синхронния оперативен подход са мотив за преоценяването му, както това правят наскоро S.J. Moug , D. Smith и сътр.[287]. Проучвайки последователно 32 пациенти с колоректален карцином и чернодробни метастази, подложени на синхронен оперативен подход, те съпоставят индивидуално (според: възраст, пол, ASA клас, вид на чернодробната резекция и вид на колоректалната хирургична процедура) данните им с група пациенти, които са претърпели поетапен резекционен подход. Анализирани са оперативната загуба на кръв; болничния морбидитет и леталитет, продължителността на болничния престой, свободния от заболяване интервал и общата преживяемост. Резултатите показват, че оперативната кръвозагуби при групата със синхронна резекция е средно 475 ml (варира от 150-850 ml) спрямо 425 ml (диапазон 50-1700 ml) при групата с двуетапна резекция ($p > 0,050$). Няма значими разлики в заболяемостта: (34% при синхронно оперираните срещу 59% при двуетапната, $p = 0.690$), без установена смъртност. Синхронно оперираните пациенти показват по-кратък болничен престой (средно 12 дни [диапазон 8-21], докато двуетапно оперираните имат общ среден болничен престой – 20 дни [между 7-51] $p = 0.008$). Не се установяват статистически разлики между синхронно и поетапно оперираните пациенти относно свободния от болестта интервал и общата преживяемост: съответно 10 месеца (95% CI 5.8-13.7) срещу 14 (95% CI 12.2-16.3, $p = 0.487$) и 21% срещу 24% в рамките на 5 години ($p = 0.838$). Това предоставя доказателства в подкрепа на синхронните оперативни процедури при пациенти с чернодробни метастази от колоректален рак.

Въпреки всеобщо възприетото мнение, че не бива да се планира чернодробна резекция при преценка, че тя няма да е R0, то вече съществуват и различни мнения, като това на К. Такака, К. Nojiri и сътр., които преоценяват очакваната невъзможност да се получат микроскопски чисти хирургични резекционни граници като абсолютно противопоказание за операция за чернодробни метастази от колоректален рак, с оглед на подобряване на възможностите за нехирургичните методи на лечение, допълващи ефекта от операцията[382]. Те анализират ретроспективно 310 пациенти, оценявайки ползата, по отношение на преживяемостта след R1 премахване на чернодробни метастази от колоректален карцином, на благоприятния отговор от проведената прехепатектомична химиотерапия.

Повече от 25% от пациентите с КРК имат чернодробни метастази и още 25-30% ще развият метакронни метастази след оперативното лечение[22,450]. Хепатектомия в определен обем е приложима при 20% от случаите с докладвана честота на 5-годишна преживяемост до стойности между 37-58% [22,29].

Когато чернодробните метастази са диагностицирани заедно с първичния колоректален авансирал карцином, избора на точното време за оперирането им остава нерешен проблем с множество противоречия, без да е ясно дефиниран. Традиционно много центрове са възприели поетапното лечение с първично отстраняване на авансиран колоректален тумор и

последващо извършване на чернодробна резекция. Но напоследък се наблюдава нарастващ ентузиазъм относно синхронното комбинирано хирургично поведение, а в някои случаи и първично извършване на чернодробната операция преди отстраняване на основния тумор[309]. S. Pathak съпоставя аргументи за и против синхронните резекции. Като отхвърляйки едновременното хирургично поведение доводи, той представя твърдението, че традиционно пациентите, които имат симултанно установени чернодробни метастази и първичен напреднал локално колоректален тумор се възприемат като по-неблагоприятна група по отношение на туморната биология, като при някои болни дори установяването на хепаталните мета-лезии предхожда диагностицирането на червната туморна формация[57,61,71]. Повечето хирурзи препоръчват радикално отстраняване на първичния тумор, последвано от чернодробна резекция, ако през определения между двете операции период заболяването остане операбилно[331]. Възможно е R0-резекция на първичния локално напреднал рак да е технически постижима, но „онкологично радикалната” парциалната хепатектомия да не донесе очакваните ползи, ако в други чернодробни зони, извън резецираните, персистира окултна метастатична болест. Следователно, теоретично възприеманата теза за отлагане на чернодробната резекционна хирургия с 3 до 6 месеца след отстраняването на чревния тумор би дало възможност на окултните метастази да станат клинично диагностицируеми[232,351]. Прилагането на този подход ще предпази пациентите, които са станали нерезектабилни през този период, поради агресивната туморна биология, от излишна и с много усложнения голяма абдоминална хирургия, а ще ги фокусира върху палиативна химиотерапия, която би удължила живота им с едно приемливо качество. По този начин интервала на отлагане на а хирургията на чернодробните метастази ще осигури по-добра оценка на туморното поведение и ще позволи селектиране на пациенти, които реално биха имали полза от отстраняване на метастазите. В допълнение на това неoadювантната терапия, предлагана в този интервал от време (неoadювантна за втората, отложена чернодробна операция), би могла да въздейства върху микрометастазите и да подобри периода на общата преживяемост. Загриженост по отношение на този подход се отдава на факта дали ще бъдат регистрирани новите метастази преди чернодробната резекция[232]. В подкрепа на това е хипотезата, че времето за увеличаване два пъти размера на метастазите от колоректален рак е приблизително 14 седмици и че са необходими поне 30 такива дублиращи размера цикъла, за да станат туморните клетки клинично видими. От това следва, че е по-вероятно новооткритите, при преоценяването след периода на отлагане, допълнителни метастази да са всъщност проява на метастатична болест, неоткрита при първичното изследване и по време на първата операция на болния[22,232,383]. Въпреки това, нарастващата употреба на PRT-CT scan, комбинирано с висококачествено контрастно усилено СТ и MRI скениране сигнификантно ще намали риска от „пропускане” на малкообемни окултни метастатични формации.

Друг проблем са метастазите, които са определени като резектабилни по времето на първичната хирургия, а впоследствие са се оказали вече нерезектабилни, след периода на изчакване. Това особено важи за големите по обем метастатични лезии, които не биха мили препоръчани и за химиотерапия поради нарастването им в интервала между двете операции. Освен това бързо намаляване размера на метастазите, след отстраняване на първичния тумор, е наблюдавано при експериментални модели на мишки. Премахването на първичния тумор индуцира инхибиция на ангиогенезни фактори в метастатичните огнища, което би могло да обясни този феномен[22,296,297].

Аргументи в подкрепа на синхронните резекции. Няколко разработки от последните години оспорват класическата стратегия на чернодробна резекция „в интервал”. В частност, продължаващия напредък в развитието на анестезиологията и интензивните грижи,

подобряването на образните техники и напредъка в хепато-билиарната хирургия налагат преоценяване на традиционния подход[331]. При нарастващото влияние на усилията за намаляване на разходите също се изтъква и кумулативно дългия болничен престой със всички разходи за втора операция. Не е за пренебрегване и психологическия стрес за пациентите от още една операция[270].

Няколко проучвания демонстрират, че симултанните резекции повишават морбидитета и продължителността на болничния престой [49,324]. На това се противопоставя факта, че при симултанния метод втора хоспитализация за абдоминална операция не се налага. Други проучвания твърдят, че симултанните комбинирани резекции не са асоциирани с нарастване на чернодробните (перихепатален абсцес, дължащ се на транслокация на чревни бактерии или намалена хепатоцитна регенерация) или чревни (увеличение на анастомозните инсуфициенции) усложнения, сравнено с поэтапните операции[74,103,258]. Екссесивната кръвозагуба, обаче, оказва негативен ефект и при краткосрочния, и при дългосрочния изход за пациентите след черноробна резекция[225]. Това показва, че трябва особена предпазливост когато се планира симултанна резекция при пациенти с очаквано висока кръвозагуба във връзка с комбинирана комплексна тазова хирургия, хепаталн афиброза, преоперативна химиотерапия с Oxaliplatin.

Аргумент за предприемане на едновременна чернодробна и чревна резекция дават и скорошни проучвания, демонстриращи потенциалната хепатотоксичност на някои от неoadювантните химиотерапевтични режими, използвани сега[340,408]. Едновременният резекционен подход елиминира възможността за подобни ефекти. Но ако химиотерапия по принцип е показана и изискуема за конкретната патология, то едновременната резекционна хирургия би потенцирала ефектите от системната постоперативна химиотерапия чрез редуциране на тоталния обем на туморното онкологично заболяване.

Друг аргумент е, че постоперативните инфекциозни усложнения са свързани с лош дългосрочен изход за болния, обяснявано с екссесивното освобождаване на цитокини [197,235,237,353]. С това се обяснява възможността втора голяма абдоминална оперативна интервенция, с по-голям риск от инфекциозни усложнения, да е отговорна за по-лош дългосрочен резултат за болния.

S. Pathak, G. Sarno и кол. препоръчват чернодробни метастази, открити при спешна оперативна интервенция по повод усложнен локално авансирал колоректален рак (обструкция, перфорация или кървене) да не бъдат резецирани симултанно с основната хирургична процедура, поради голямата вероятност за пери- и постоперативни усложнения на фона на тежкото състояние на болния[31,309]. Освен това, случаи при които има вероятност за постоперативна чернодробна недостатъчност (хроничен активен хепатит, цироза или такива, при които не е възможна голямообемна чернодробна резекция) също са контроиндицирани за едновременна резекция на колоректалния рак и хепаталните мета-лезии. Като правило симултанна чернодробна резекция не бива да се предприема, ако не съществува презумция за постигане на негативни от туморно инфилтриране резекционни линии[49,103]. В обобщен вид препоръките изглеждат така:

- Прогнозируемо лесна резекция на първичния тумор и лесна чернодробна резекция → синхронна резекция
- Прогнозируемо лесна туморна резекция, гранично/нерезектабилни чернодробни метастази → химиотерапия, последвана от отложена парциална хепатектомия, последвана от резекция на първичния тумор

- Прогнозируемо труден за резекция/нерезектабилен първичен тумор и технически лесно изпълнима чернодробна резекция → химиорадиотерапия за първичния тумор, последвано от отложена резекция на първичния колоректален тумор, на втори етап - парциална хепатектомия (при резектабилност)[309, 409].

Важно е да се отбележи, също така, че симултанна резекция би трябвало да се предприема само след обсъждане от мулти- и интердисциплинарен тим и изпълнена от хирургичен екип със съответния опит и в двете хирургични области.

2.19 Съвременна терапевтична концепция при карциноза на перитонеума, свързана с локално авансирал КРК.

Перитонеалната дисеминация или „карциноза“ вследствие на колоректален карцином е форма на системна прогресия на болестта, която засяга 30-40% от болните [85,253,344]. Повечето проучвания показват, че перитонеалната карциноматоза е винаги фатална, със средна продължителност на преживяемостта не повече от 6 месеца [205]. От повече от десетилетие, като алтернативен подход срещу тази мрачна статистика, определени клинични центрове прилагат агресивна циторедуктивна хирургия за резециране на макроскопската карциноза, колкото е възможно, в комбинация с интраперитонеална химиотерапия (първоначално без, а впоследствие чрез хипертермия) за третиране на резидуалната окултна метастатична перитонеална болест [253]. Концепцията за циторедуктивна хирургия с хипертермична интраперитонеална химиотерапия (hyperthermic intraperitoneal chemotherapy - HIPEC) е разработена от Spratt през 1980г. при лечение на рецидивна псевдомиксома на перитонеума [368], но главен принос в популяризирането на метода има Sugabaker PH [376]. Основните принципи са: третиране на макроскопски видимата малигнена перитонеална болест чрез комплетна циторедуктивна хирургия (complete cytoreductive surgery - CCRS) и, незабавно след това, третиране на резидуалната микроскопска (невидима макроскопски) малигнена перитонеална болест чрез HIPEC. От съществено значение е извършването на хирургична резекция на всички перитонеални туморни лезии с големина над 1 mm., тъй като химиотерапевтичния лаваж не може да пенетрира в туморни фокуси над 1-2mm. дълбочина [249,404]. Хипертермията, в добавка към интраперитонеалната химиотерапия, демонстрира възможност за потенциране на пенетрацията и активността на локалната химиотерапия в ракови клетки *in vitro* и тази роля е потвърдена и *in vivo* в няколко проучвания[119,223]. HIPEC трябва да се извършва веднага след циторедуктивната резекция,за да се избегнат перитонеалните адхезии, в които туморните клетки остават капсулирани и трудно достъпни за цитотоксичните агенти [201,447]. Публикациите, посветени на HIPEC се увеличават рязко в периода 1994-2009г. Почти 500 засягат колоректалната перитонеална карциноза, а в същото време центровете, занимаващи се с този метод на лечение, само във Франция, са се увеличили от 3 през 1994г. до 25 през 2009г. На важноста на пълнотата на циторедуктивната хирургия наблягат всички публикации от последните няколко години[411]. HIPEC техниките са хетерогенни, относно комбинация на медикаменти, продължителност на перфузията и обем, както и температурата на инфузионните разтвори, но най-утвърдени са две схеми:
I. Mitomycin C 60-90min. на 41С при затворена абдоминална техника;
II. Oxaliplatin (+/- irinotecan) 30-40min. на 43С при отворена абдоминална техника.

2.19.1 Индикации

Индикациите са базирани на абсолютните и релативни контраиндикации. Като абсолютни контраиндикации за циторедуктивна перитонеална резекционна хирургия и хипертермична интраоперативна химиотерапия са лошото общо състояние, наличието на екстраперитонеални

метастази и обемни лезии или дифузна перитонеална карциноза. Относителните противопоказания са: субоклузионен синдром, причинен от повече от една дигестивна стеноза, прогресия на перитонеалната болест след химиотерапия и наличие на повече от 3 резектабилни чернодробни метастази (чернодробните метастази не са контраиндикация, ако са < 4 и са резектабилни)[253].

Постоперативен морбидитет и морталитет.

Най-голямото проучване по този въпрос, това на Association Franchaise de Chirurgie дава следоперативна смъртност сравнима със стандартната колоректална хирургия (3%) и степен 3 и 4 на следоперативните усложнения (според National Cancer Institute Common Toxicity Criteria) в 31% от случаите[120]. Тези приемливи резултати са потвърдени и от последващото Australian проучване[377].

2.19.2 Прогностични фактори

Повечето съвременни проучвания подчертават прогностичното значение на екстензивността на перитонеалната карциноза (измерена с peritoneal cancer index PCI)[100,117]. Този индекс варира от 1 до 39 (скор от 0 до 3 се определя за всяка една от 13 интра-перитонеални области)[377]. Перитонеален канцер индекс >20 се явява един от главните отрицателни прогностични фактори за преживяемостта при

мултивариационните анализи [117]. 5-годишната преживяемост директно корелира с PCI - от 44% при нисък индекс (< 6) до 7% при висок (> 19). Индекс > 20 се смята за относително противопоказание за CCRS с HIPEC [253]. Другите главни прогностични фактори са: пълнотата на циторедуктивната хирургия; наличието на позитивни лимфни възли и прилагането на адювантна химиотерапия [100, 120].

2.19.3 Онкологични резултати

Резултатите от приложението на CCRS и HIPEC са интересни и обещаващи. При центрове с натрупан опит, 5-годишната преживяемост се доближава до 40% [100,121,411]. Подобно ниво на преживяемост при пациенти с перитонеална карциноматоза не е публикувано до тогава, въпреки селекцията на пациентите, което е близко до "терапевтична революция" в тази област[253]. Още повече, че тези резултати са сходни с тези при чернодробни резекции по повод хепатални метастази от авансирал КРК[120]. Изводите, които се налагат се от тези данни са, че селектирани пациенти с перитонеална карциноза от КРК трябва да бъдат третирани с този комбиниран подход така, както това се прилага при селектирани пациенти с чернодробни метастази, лекувани с парциална хепатектомия, показващи същите резултати за преживяемостта[122].

Новите тенденции в HIPEC методиката са:

1. Стандартизиране в техниката на изпълнение.
2. Разкриване и използване на нови таргетни молекули
3. Финансова ефективност на CCRS-HIPEC - комбинираното лечение струва около 35,000 Euro за един пациент (това определя ниската приложимост на метода в България в настоящия етап). С тази методика се луват само 20% от пациентите с перитонеална карциноза, но със сигнификантно подобряване на кривата на преживяемостта за тях. Въпреки това трябва да бъде противопоставен (чрез QALY method цена-ефективност) спрямо нови молекули за системна химиотерапия (около 5000 Euro/месец).
4. Развитие на методиката в специализирани центрове, показващи по-добри резултати от други[120].

2.19.4 Профилактична HIPEC за високорискови пациенти.

Обещаващите резултати по отношение на преживяемостта, от една страна, и по-ниското ниво на пери- и постоперативни усложнения и смъртност, от друга, при по-нисък перитонеален карциномен индекс, и при по-малък обем на метастатичните лезии, са двата пункта, които са основание за възприемане, от някои автори, на second look-операциите след първична резекция на локално авансирал колоректален карцином [118]. Second-look- лапароскопията не се препоръчва в случая, защото не позволява на хирурга да ре-експлорира адекватно цялата перитонеална кухина във всички дисекционни планове, поради адхезиите, а и поради липсата на възможност за палпация на съмнителни участъци. Целта на second-look лапаротомията е да открие нарастнали перитонеални карцинозни лезии, започнали развитието си преди или по време на първата операция, но макроскопски невидими тогава, и да ги третира чрез циторедуктивна хирургия плюс хипертермична интраоперативна химиотерапия, при показания. Такова агресивно поведение се препоръчва при пациенти локално напреднал колоректален рак и с висок риск от развитие на перитонеална карциноматоза:

1. Пациенти с няколко синхронни туморни лезии по перитонеума, резецирани при първата операция
2. Пациенти с овариални метастази
3. Пациенти с перфориран първичен тумор (спонтанно или ятрогенно).

Elias и сътр. описват second look процедура, извършена 1 година след първата операция и 6 месеца след приключване на адювантната системна химиотерапия, при асимптоматични пациенти, негативни за карциноза при образните изследвания, е открила перитонеални карциноматозни лезии при 63%, 75% и 33% в трите групи, респективно [118]. Пациентите с макроскопска перитонеална карциноза са третирани с циторедуктивна хирургия плюс HIPEC, без морталитет, с нисък морбидитет и 2 годишен свободен от заболяване период при 50% от тях. Пациентите без макроскопски перитонеални лезии са третирани профилактично с хирургична циторедукция със или без HIPEC. Субгрупата, получила хипертермична химиотерапия при операцията е показала далеч по-малък ръст на перитонеални рецидиви от болните в групата, неполучили HIPEC (17% срещу 43%, респективно) [118]. По този начин, сравнявайки разрастването на чернодробната резекционна хирургия при метастази от авансирал и неавансирал локално колоректален рак, наблюдавано през последните 15 години, бихме могли да кажем, че циторедуктивната резекционна хирургия на перитонеалните лезии в комбинация с хипертермична интраоперативна химиотерапия, започват да се превръщат в стандарт при лечението на болни с перитонеална карциноза в напредналите, в хирургично отношение, страни [253].

2.20 Разширени резекции

Честотата на синхронните аденоми в дебелото черво и ректума варира между 35 и 50% [310]. Асоциация със синхронни или метахронни тумори се намира предилекционно в наследствените форми на рак на дебелото черво. В случай на два или множество карциноми на дебелото черво, обема на резекция е ориентиран към лимфния дренаж. Резултатът може да е разширена лява или разширена дясна хемиколектомия, субтотална колектомия с асцендоректостомия или илео-сигмостомия или дори тотална колектомия с илеоректостомия. В случай на синхронен карцином на ректума, тази намеса трябва да бъде допълнително разширена по аналогия с резекционните процедури за карцином на ректума до степен на проктоколектомия [182].

Между 8% и 23% от пациентите с рак на дебелото черво се представят с обструкция. По-голямата част от обтуриращите тумори са локализирани дистално от лиеналната флексура

[127,151,318,422]. Хирургичното лечение на злокачествените левостранни тумори на дебелото черво, усложнени с чревна обструкция продължава да бъде спорен въпрос. Значителен брой хирурзи са приели техниката на ресторативната радикална колектомия като предпочитана пред традиционната дву- (Hartmann) или дори триетапна (Mickilitz) дисконтинуитетна тактика [107,193,318]. Първичната резекция предоставя предимството на лечение на патологията в една операция, вероятно избягване на стома, и също така подобрена дългосрочна преживяемост, въпреки че това не е потвърдено от по-късни проучвания. Следва да се отбележи също така, че политиката на първична резекция значително намалява продължителността на болничен престой. Проблемите, свързани с незабавна анастомоза при неподготвено черво, могат да бъдат избегнати чрез прилагането на разширена дясна хемиколектомия в комбинация с илеоколична или илеоректална анастомоза [147,217,283]. Този подход има своите предимства, че неподготвения проксимална дебелото черво се резекция, но честотата на изпражненията може да се увеличи до степен, сериозно нарушаваща качеството на живот.

Nyam DC, Leong AF и сътр. сравняват техническото изпълнение, усложненията и функционалния резултат между радикална разширена дясна колектомия без дебелочревна интраоперативна декомпресия и радикална сегментна лява колектомия с интраоперативна декомпресия при 113 пациенти с авансирани, усложнени с обструкция, левостранно локализиращи карциноми [295]. Те не намират статистически значима разлика между постоперативната функция на остатъчното дебело черво или усложненията в двете групи. Техниката на интраоперативен дебелочревен лаваж [110] позволи на хирурзите да извършват първична анастомоза сравнително безопасно [226]. Въпреки това, въпросът за интраоперативна дебелочревна декомпресия е широко дискутиран [194,426]. Наистина, редица клинични данни потвърждават, че неадекватната дебелочревна декомпресия е отговорна за анастомозна дехисценция [192,356].

Разширените дебелочревни резекции могат да доведат до лоши резултати главно поради загубата на дебелочревната абсорбция и / или ректалната резервоарна функция. Колоните и илеални пучове са възможност да се съхрани резервоарната функция, докато реабсорбцията е частично запазена при някои показания, от съхраняването на цекума и извършване на цекоректални анастомози [101,244,313,335,342,350,412,445]. В някои случаи, например, при пациенти със синхронен рак или с предходна дебелочревна резекция, междинен сегмент на дебелото черво може да бъде запазен и вмъкнат между илеума и аноректума, въпреки че технически проблеми, свързани с мобилизирането и компрометиране на кръвоснабдяването на чревния участък обикновено води до загубата му. Violi V, Costi R и сътр. дават оригинално решение с анти-перисталтична интерпозиция на съхранени сегменти от възходящия / напречния колон сегмент между илеума и ректума, чрез адаптиране на техниката на антиперисталтична цекоректална анастомоза след субтотална аколектомия, използвана за лечение на inertia coli [335,350,412]. Според тях, при пациенти, подложени на обширна резекция на дебелото черво, съхраняването на проксимален възможно по-дълъг сегмент на колона може да бъде препоръчително, за да се запази относително добра функция на червата. Очевидно е, че е възможно запазването на много къс ректален остатък, защото проксималния сегмент също може да действа като резервоар на мястото на илеалния пуч. Като има предвид, че анастомозата между цекума и ректума е широко възприет метод, осъществимостта на анастомоза между възходящия или напречния сегмент на дебелото черво и ректума или ануса са рядко прилагани. Подобни технически решения са приложими, когато е възможно при екстензивна колоректална хирургия да се избегне дефинитивната стома или илеалния пуч, въпреки че илеалните пучове, сами по себе си, са достатъчно добро техническо решение. Le T и Gathright J предлагат рядко използвана техника за възстановяване на чревния пасаж след разширена резекция на левия колон, напречния колон и дисталната част на възходящото

дебелото черво при авансирал левостранен колонен рак [239]. Тя включва привеждане на проксималната част на колон асценденс през дистално преформиран дефект на илеалния мезентериум, за да се достигне дисталния ректален чукан с оформяне на колоректална анастомоза без напрежение.

Мансеау G, Кагоуи M и кол. също описват проблемите на ресторативната фаза след разширена лява хемиколектомия, като често е трудно да се определи добре васкуларизиран сегмент на десния колон, който да бъде смъкнат в таза за коло-ректална или колоанална анастомоза без напрежение. Те използват процедурата на Deloyers при 48 пациенти, голяма част от тях със синхронни или метахронни карциноми, състояща се в пълна мобилизация и ротация на остатъчния десен колон, като същевременно се запазва илеоколичната артерия за обезпечаване на адекватна дължина на сегмента, избягване на напрежението и осигуряване на добра перфузия на стомата [254]. Резултатите им за проучвателния период 1998-2011 г. показват, че процедурата на Deloyers е безопасна, свързана с ниска заболеваемост и добри дългосрочни функционални резултати и представлява безопасна алтернатива на тоталната колектомия и илеоректалната анастомоза [254,286].

2.21 Изводи:

1. Локално авансиралите първични и рецидивни карциноми на колона и ректума са с неpreneбрежимо висока честота в световен мащаб и особено в България.
2. Локално авансираният колоректален рак – първичен или рецидивен представлява предизвикателство за мултидисциплинарния онкологичен тим по отношение на екзактната диагностика, предоперативно стадиране и избор на куративна тактика.
3. Локално авансираният колоректален рак представя значителни технически трудности пред хирурга при опита за радикално оперативно лечение, особено при рецидивните карциноми.
4. Комбинираното, блоково, отстраняване на неопластичния процес с цел постигане на R0-резекция при адекватно подбрани случаи е възможно и възприето като стандарт в хирургично развитите страни и при постигане на онкологична радикалност гарантира благоприятна дългосрочна прогноза.
5. Липсата на хирургичен опит или необосновано агресивно поведение с резултат – R1 или R2- резекция е онкологично неоправдано и свързано с лоша прогноза по отношение на преживяемостта на болните.
6. Разширените и съчетани оперативни интервенции имат своето място в хирургичното лечение на авансирания колоректален карцином, без сигнификантно да увеличават оперативното време или постоперативните усложнения, но изискват адекватно предоперативно и интраоперативно планиране на хирургичния подход конкретно при всеки казус.

3. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

3.1 Научна хипотеза:

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

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

3.3 Задачи :

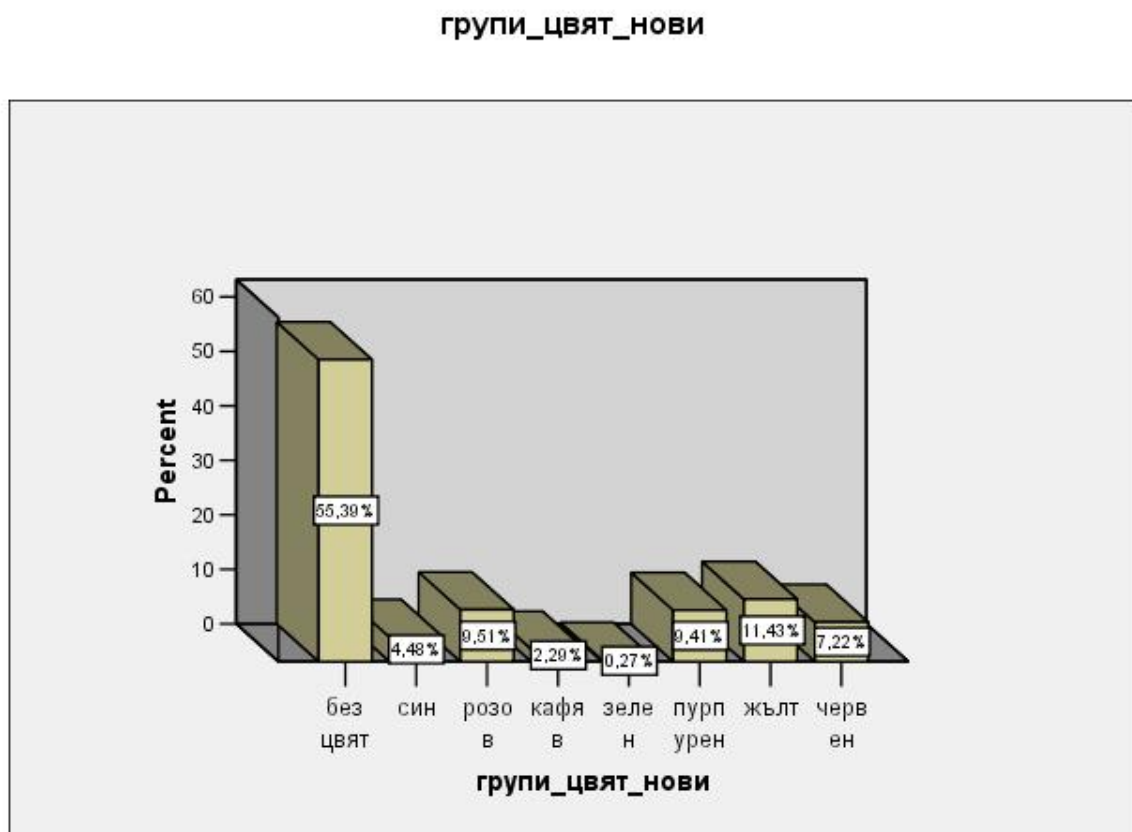
1. Да се определи честотата на локално авансиралия колоректален карцином (ЛАКРК)
2. Да се определи честотата на пациенти с ЛАКРК, притежаващи и друга съчетана хирургична патология, изискваща оперативно лечение.
3. Да се сравни преживяемостта и усложненията при палиативно и радикално оперирани пациенти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

4.МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

4.1 КЛИНИЧЕН МАТЕРИАЛ. СТРУКТУРИРАНЕ НА ПРОУЧВАНИЯТА НА ПАЦИЕНТИТЕ ПО ХАРАКТЕРИСТИКИ

Ние анализирахме клинични, параклинични и биостатистически показатели при болни с доказан коло-ректален рак, оперирани в Клиниката по Хирургични болести към Катедрата по Хирургия УМБАЛ „Александровска” за периода 2002-2012г. Общият оперирани брой е 1105 болни, което осигурява представителност на изследваните групи и висока надежност на получените резултати. Вида на проучването е ретроспективно кохортно със степен на доказателственост 4 от 5-степенната скала за ниво на доказателственост и степен на препоръка, в съответствие с ЕВМ – evidence based medicine[27]. С цел представителност на даните от проследяването, в проучването не са включени оперираните в клиниката болни с КРК след 2012г.

Пациентите са разделени в групи:



Фиг.2 Разпределение на проучените болни по изследвани групи

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

4. „кафяв” – Болни, при които е извършена разширена резекция – (25)
5. „зелен” – Болни, при които са регистрирани интраоперативни/следооперативни усложнения – (46)
6. „пурпурен” – Болни с CRC с характеристика на тумора сT4, при които е извършена комбинирана потенциално-радикална резекция – (103)
7. „жълт” – Болни с CRC с характеристика на тумора сT4, при които е извършена палиативна операция - Cryo-destructio – (126)
8. „червен” – Болни с усложнен CRC – (80)

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

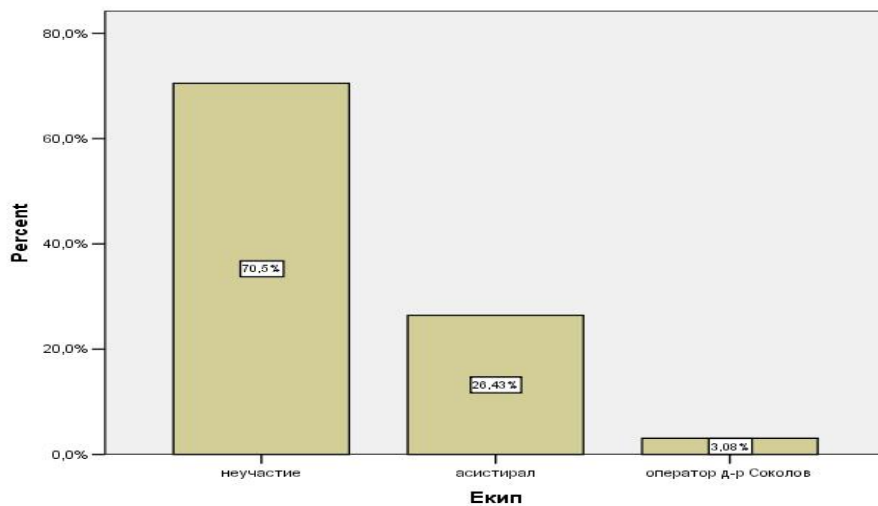
Броят, оперирани пациенти е разпределен по години и е представен на таблица , както следва:

Табл.11 Разпределение на оперираните пациенти по години

Година	Общ брой операции	Радикални	Палиативни
2002	115	75	40
2003	112	75	37
2004	116	76	40
2005	86	65	21
2006	104	72	32
2007	98	80	18
2008	116	90	26
2009	108	74	34
2010	106	74	32
2011	88	63	25
2012	56	40	16
Общо	1105	784	321

След датата на регистриране на данните за статистическа обработка и анализ (09.08.2012г.), до януари 2013г. са оперирани още 101 болни с колоректален рак – 93 с първичен и 8 с рецидивен рак. От тях 9 са с локално авансирал карцином, като при 8 е извършена комбинирана резекция. При 7 болни е извършена съчетана резекция, а при 4 – разширена. Тези 101 болни не са включени в настоящото проучване поради краткия период на проследяване и невъзможност за получаване на достоверни резултати. Периодът на проследяване за всички болни завършва на 31.12.2013г.

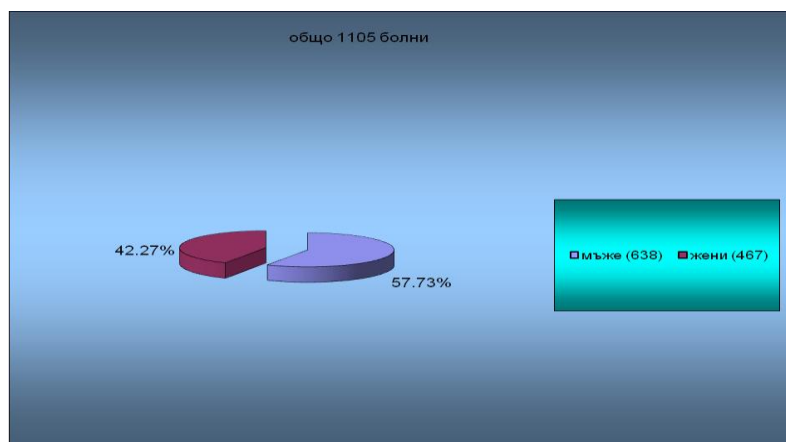
Участието на дисертанта в разглежданите оперативни интервенции е следното:



Фиг.3 Участие на дисертанта в оперативните интервенции

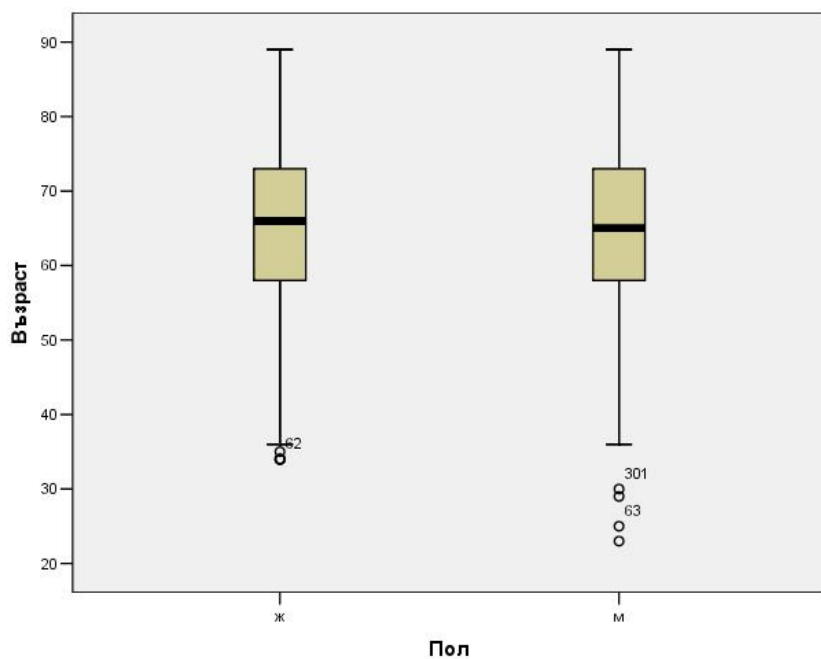
Демографските характеристики на пациентите, включени в настоящото проучване са представени на Фиг.4 и Фиг. 5

Анализът на пациентите показва, че относителният дял на оперираните мъже – 638 болни (57.73%) е приблизително равен (с несигнификантно превалиране, $p=0.127$) на относителния дял на оперираните жени – 467(42.27%).



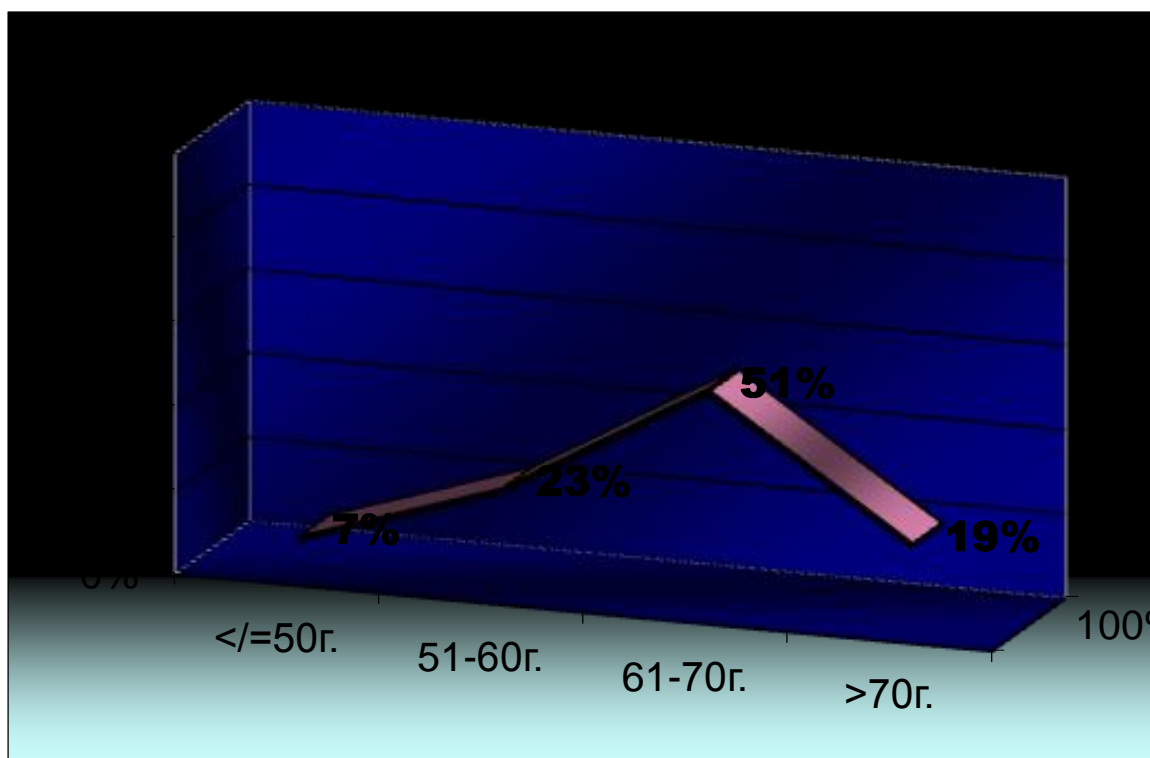
Фиг.4 Разпределение на оперираните болни по пол (n=1105)

Не е отчетена сигнификантна разлика в средната възраст при двата пола – Фиг.5



Фиг.5 Кръстосано представяне на пол и възраст при болните от всички изследвани

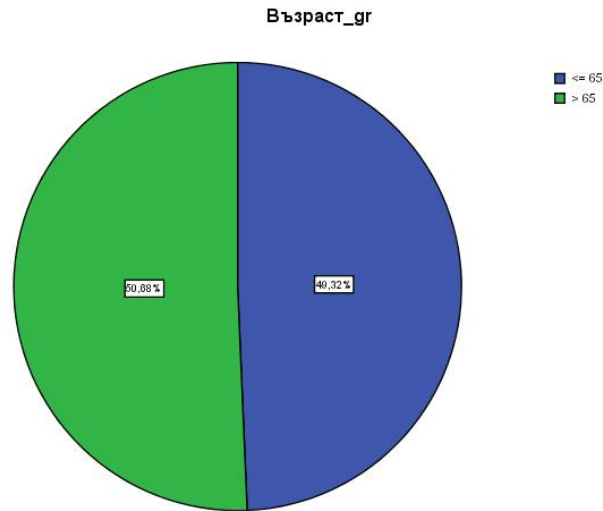
Разпределението по възрастови групи на проучените болни има следния вид – Фиг.6



Фиг.6 Разпределение на всички оперирани болни с CRC по възрастови групи

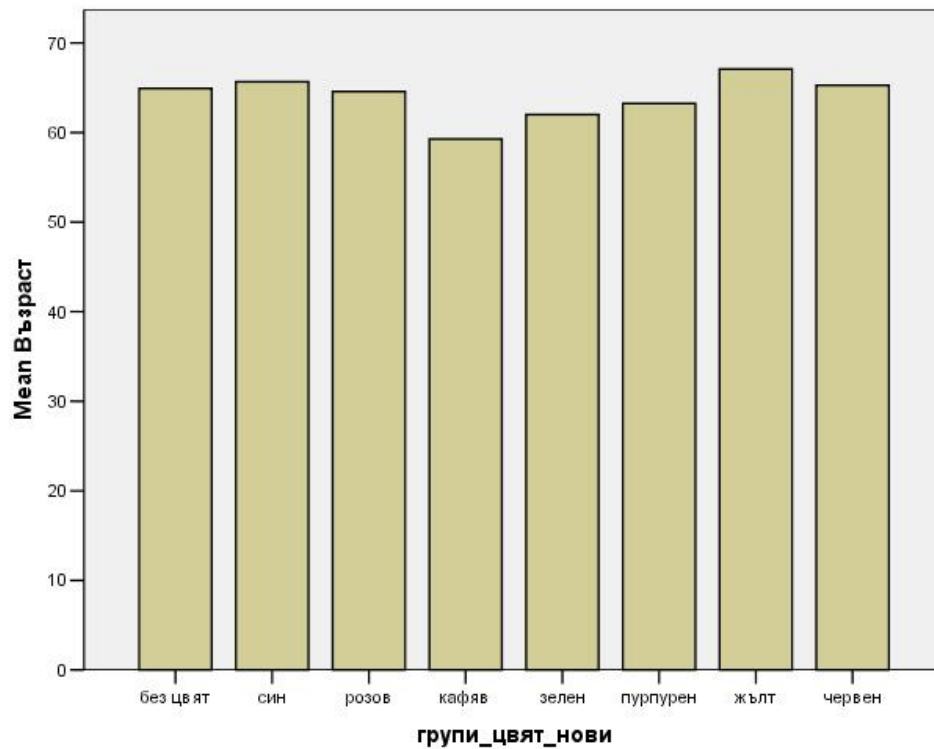
Възрастта между 61 и 80 години е най-засегната от колоректален рак като се отбелязва рязко нарастване на броя на заболялите във възрастовите групи между 51 - 60 и 61 - 70 години. Ако

болните се разделят условно на две главни възрастови групи – до 65 години и над 65 години, е ясно превалирането на броя болни в по-високата възрастова група:



Фиг. 7 Честотно разпределение на всички проучени болни по възрастови групи ≤ 65 и > 65 г ($n=1105$)

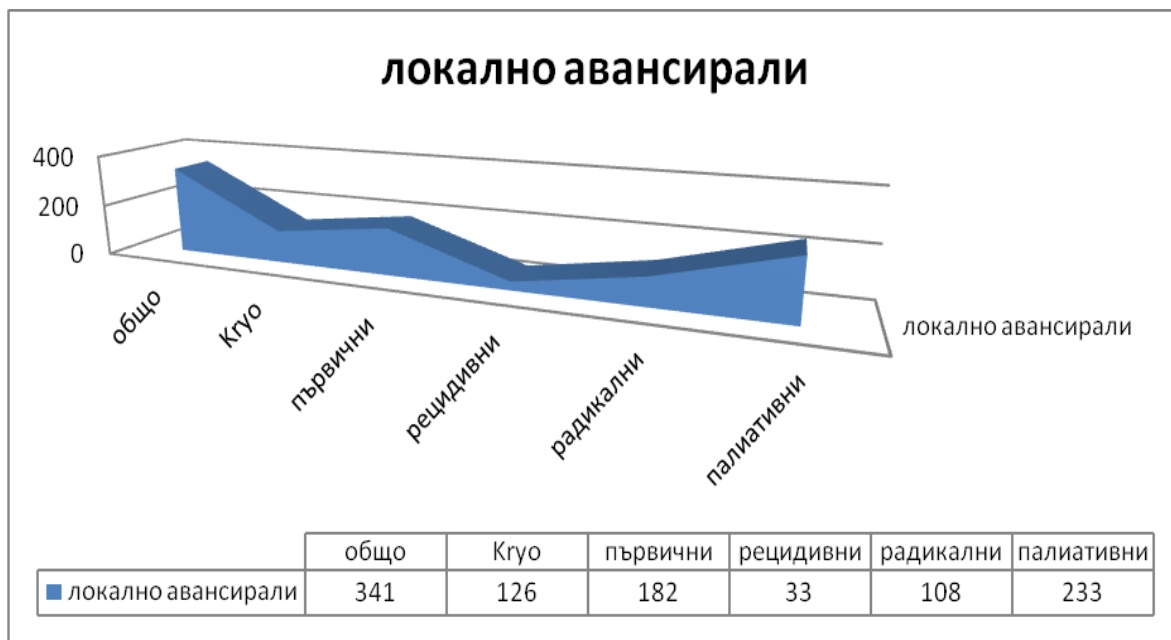
Това се потвърждава и при сепарирането на възрастовия показател при разглеждането на отделните групи проучвани болни:



Фиг.8 Възрастово разпределение на болните от изследваните групи($n=1105$)

1. „без цвят” – Болни с CRC с характеристика на тумора сT1-3, при които е извършена моноорганна резекция - (612).
2. „син” – Болни с рецидивен CRC – (50)
3. „розов” – Болни, при които е извършена съчетана резекция – (105)
4. „кафяв” – Болни, при които е извършена разширена резекция – (25)
5. „зелен” – Болни, при които са регистрирани интраоперативни/следоперативни усложнения – (46)
6. „пурпурен” – Болни с CRC с характеристика на тумора сT4, при които е извършена комбинирана потенциално-радикална резекция – (103)
7. „жълт” – Болни с CRC с характеристика на тумора сT4, при които е извършена палиативна операция - Cryo-destructio – (126)
8. „червен” – Болни с усложнен CRC – (80)

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



Фиг. 9 Разпределение на случаите с пред- и интраоперативно установени локално авансирани тумори T4 (n=341)

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

неопластичен първичен или рецидивен процес. Радикална блокова резекция е осъществена при 108 болни.

Огромното многообразие на изследвания контингент болни се илюстрира на следната таблица, изразяваща абсолютния брой пациенти според клиничната диагноза с локализацията на тумора, вида на тумора – първичен/рецидивен; резектабилен/нерезектабилен; наличие на метастази; усложнен/неусложнен; локално авансирал; наличие на придружавашо - неонкологично хирургично заболяване и сложните комбинации от патологии и характеристики на туморите при отделните болни:

Табл.12 Честотно разпределение по индекс на диагнозата – подреждане според честотата на срещане на диагнозите

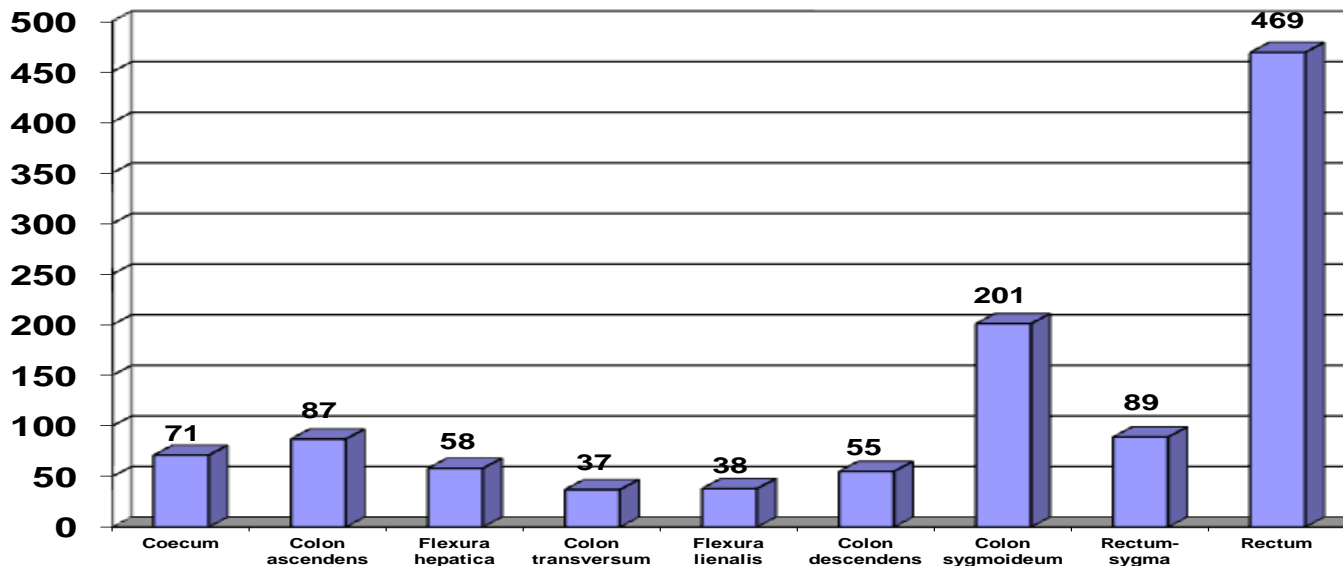
N	Valid	Код Диагноза	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
			617	55,8	55,8	55,8
1		1,14	28	2,5	2,5	58,4
2		1,12	20	1,8	1,8	60,2
3		1,13	17	1,5	1,5	61,7
4		3,12	16	1,4	1,4	63,2
.....	
.....	
11		1,10,11	8	,7	,7	69,5
12		8	8	,7	,7	70,2
13		3,11	8	,7	,7	71,0
.....	
152		9,11,13	1	,1	,1	99,8
153		1, 10	1	,1	,1	99,9
154		3,4	1	,1	,1	100,0
		Total	1105	100,0	100,0	

Index- Код Диагноза

1. *Ca recti*
2. *Ca recto-sigmoidalis*
3. *Ca sigmae*
4. *Ca colonis descendens*
5. *Ca flexurae coli lienalis*
6. *Ca colonis transverse*
7. *Ca flexurae coli hepaticae*

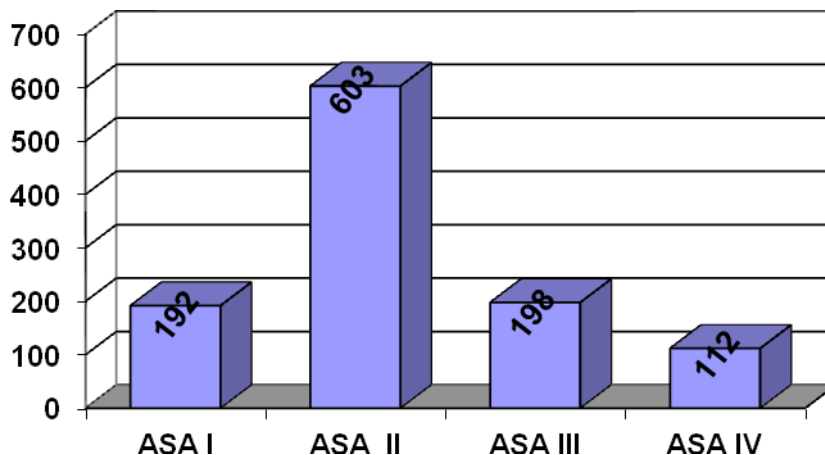
8. *Ca colonis ascendens*
9. *Ca coeci*
10. *Инрезектабилен тумор*
11. *Метастази (хепатални, перитонеални и др.)*
12. *Сопсomitant – съчетана патология, несвързана с карцинома*
13. *Recidiv – рецидив (локален или локо-регионален)*
14. *Locally advanced tumor – локално авансирал тумор*
15. *Усложнен колоректален карцином (КРК)*
16. *Усложнение (интраоперативно, следоперативно)*

С локализация на тумора в различните отдели на колона са общо 562 от всички случаи - при 71 (6.4%) болни карциномът е локализиран в цекума, 87 (7.9%) болни са с тумор в колон асценденс и 58 (5.2%) болни – във флексура хепатика. Колон трансверзум е засегнат при 37 болни(3.3%), във флексура лиеналис – 38 (3.4%), колон десценденс – 55 (5.0%), с локализация в сигмата са 201 (18.2%) от туморите, в ректо-сигмоидалната област са установени 89 тумора (8.1%), а най-голям дял има карцинома на ректума – 469 (42.5%) от всички туморни локализации. Ректо-сигмоидалната област е отделена поради вариабилността и, често, субективизма в определянето ѝ, специфичните пространствени взаимоотношения с околни структури и органи, високата честота на усложнени форми на рак при тази локализация и особеностите в обема на резекция и лимфна дисекция при чисто "локално" ситуирани и "локално авансирали" тумори (Фиг. №10 .).



Фиг.10 . Разпределение на болните с първичен и рецидивен колоректален рак по туморна локализация (n = 1105).

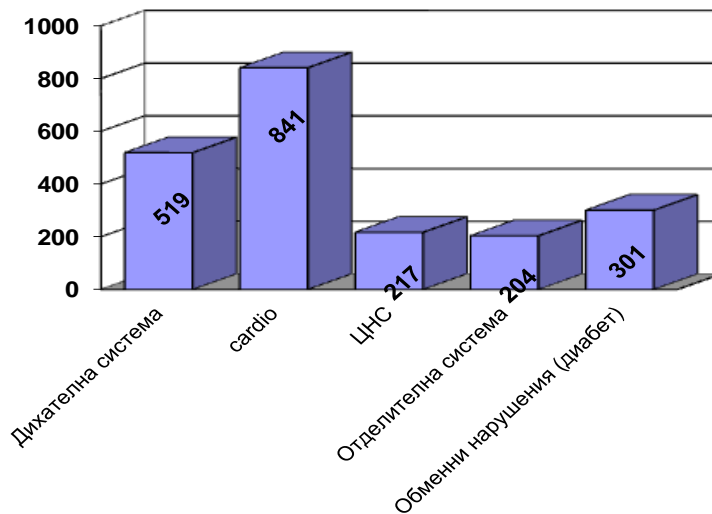
Направен е анализ на проучените 1105 болни по отношение разпределението им по групи спрямо клас по ASA и придружаващи заболявания. (Фиг. 11)



Фиг.11 . Разпределение на болните по групи спрямо ASA ($n = 1105$)

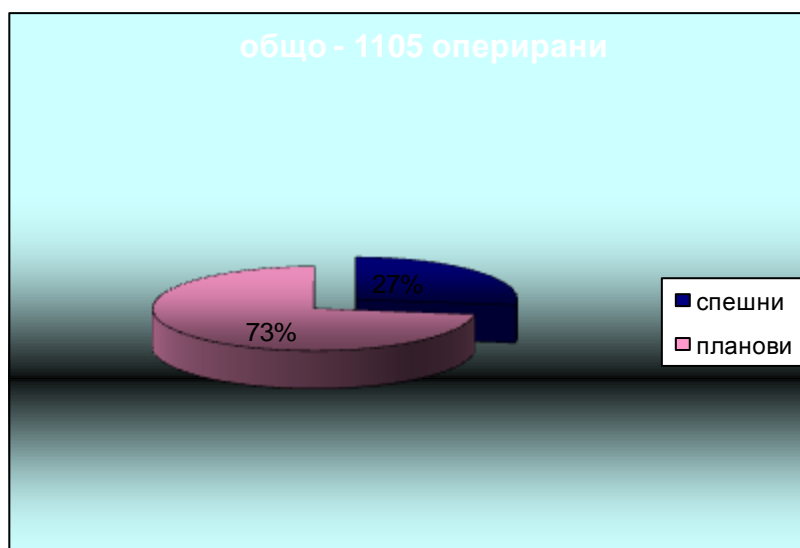
От всички оперирани болни 192 (17.3%) са ASA I, 603 (54.6%) са ASA II, ASA III са 198 (17.9%) болни, а ASA IV са 112 (8%) болни, при които са установени декомпенсирани придружаващи заболявания и/или спешен характер на оперативната интервенция поради усложнени форми.

При болшинството болни – 913 (82.6%) са диагностицирани две и повече придружаващи заболявания в различна степен на компенсация, като най-често е засегната сърдечно-съдовата система (841 болни) –артериална хипертония, ИБС (най-често с ритъмна форма), състояние след преживян остър миокарден инфаркт, състояние след стентирание (едно- или многоклоново) и др., дихателна система (519 болни) (най-често различна форма на ХОББ), ЦНС – 217 болни, отделителна система (хронични пиелонефрити, нефролитиаза, различностепенна ХБН) – 204 болни и диабет (I или II тип, при 22% - новооткрит) – при 301 болни.



Фиг.12 . Разпределение на болните по системи, засегнати от придружаващи заболявания (n = 1105)

Отчетено е следното разпределение на болните, оперирани в планов порядък – 804 (73%) и в порядък "отсрочена спешност" – 301 (27%)



Фиг. 13 Разпределение на болните според вида (спешна/планова) интервенция

Оперирани по повод първичен КРК са 959 болни и 146 болни с рецидивен КРК –

Табл 13 . *Разпределение на оперативните интервенции при болни с първичен и рецидивен колоректален рак*

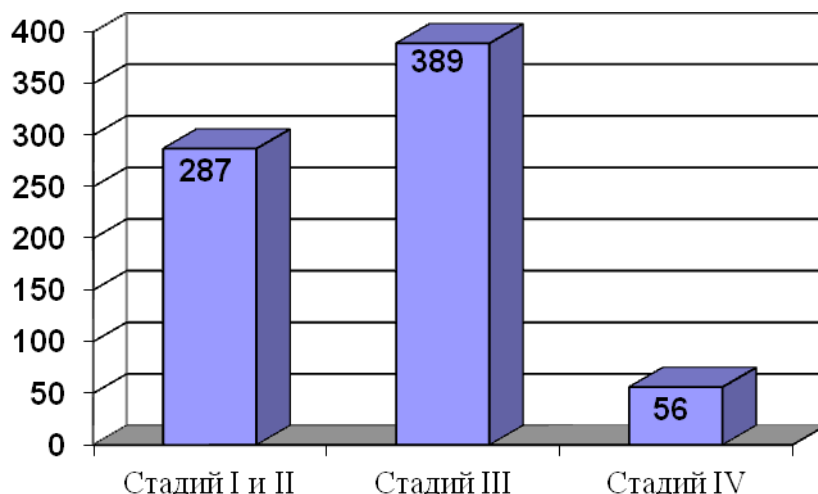
Вид тумор	Брой оперирани болни (n = 1105)
Първичен тумор	959
Рецидивен тумор	146

От отбелязаните 146 оперативни интервенции при рецидивен тумор, при 96 случая се касае за локален или локорегионален рецидив след първична операция по повод ректален карцином, като тези болни влизат в групата на пациентите, при които е извършена палиативна процедура – Cryo-destructio, поради което те са изключени от групата на „потенциално радикално” оперираните пациенти с рецидивни тумори, която се състои от 50 болни. По такъв начин схематичното изображение на разпределението на оперираните болни според вида тумор изглежда по следния начин - Фигура



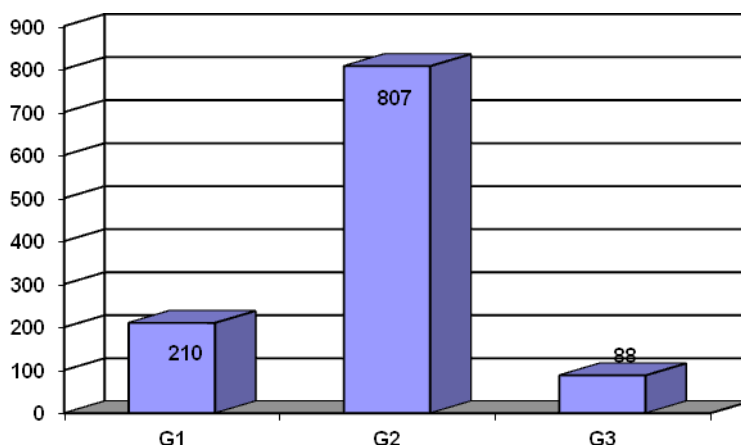
Фиг.14 *Разпределение на оперираните болни според вида тумор*

Групата на болните с I и II клиничен стадий са 387 (35%). Най-голям е броят на болните стадираны в трети клиничен стадий - 597 (54%). С най-нисък дял е групата 121 (11%) болни, оперирани и стадираны в IV стадий.



Фиг.15 Разпределение на същите болни по клиничен стадий TNM (AJCC, UICC) $n = 1105$

Групата на болните с умерено диференциран карцином G2 са 807 (73%). На второ място са болните с G1 високо диференциран карцином - 210 (19%) и най-малка е групата 88 (8%) с G3 ниско диференциран карцином.



Фиг.16 Разпределение на оперираните болни с колоректален рак по степен на диференциация (G) на тумора ($n = 1105$)

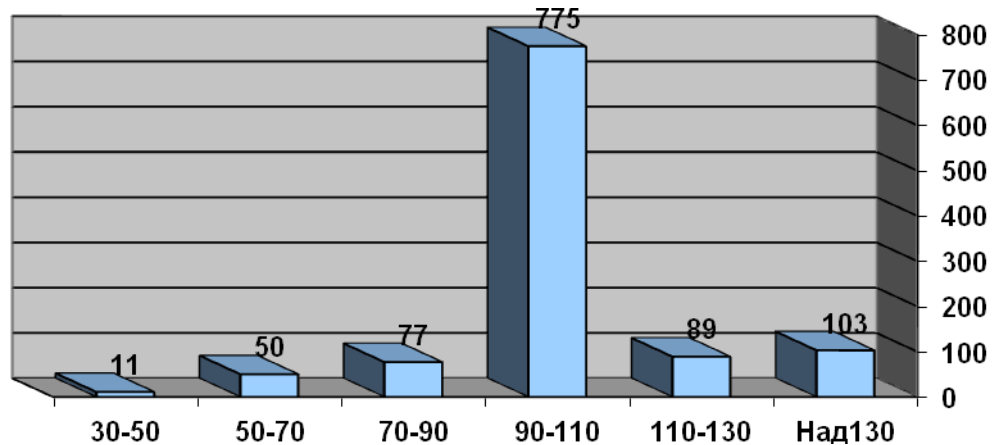
При 148 болни (13.4%) са установени синхронни и/или метакронни метастази. Най-често извънрегионални метастази се наблюдават в черния дроб и перитонеума – париетален и висцерален и белите дробове.

Табл 14. Разпределение на болните по наличие на синхронни/метахронни метастази

Разположение на метастазите	Брой болни (n=148)(%)
Черен дроб	59 (39%)
Черен дроб и бял дроб	6 (4%)
Черен дроб и перитонеум	55 (38%)
Бял дроб	4 (3%)
Перитонеум /оментум	9 (6%)
Ретроперитонеално пространство	2 (1%)
Предна коремна стена	4(3%)
Парааортални лимфни възли	9(6%)

Табл 15 . Разпределение на болните по стойности на хемоглобина. n = 1105

Разпределение по Hgb	30-50	50-70	70-90	90-110	110-130	>130
Болни	11	50	77	775	89	103



Фиг17 . Разпределение на болните по стойности на хемоглобина. $n = 1105$

Доминираща е групата на болните със стойности от 90.0 до 130.0 г/л. – 775 (70.13%). С изразен анемичен синдром – хемоглобин в границите от 30 до 90 g/l са оперирани 138 болни (12.48%). (Фиг 17).

4.2 МЕТОДИ

4.2.1 Диагностични методи

Снемане на подробна анамнеза, както и физикалното изследване на болните – оглед, аускултация, палпация, перкусия, мензурация, ректално туширане, са начална и неотменна част от стартиранто на диагностичния процес, независимо дали се касае за планов преглед или спешен пациент, дали има предварително известна диагноза или насоки към нея или не, дали се касае за първична или вторична хоспитализация на пациента, като всичко бива описано надлежно в съответната придружаваща медицинска документация.

Следва провеждане на рутинни параклинични изследвания – периферна кръвна картина, биохимични показатели на кръвта, коагулационен статус, йонограма, изследване на туморни маркери (СЕА, Са 19-9), урина – химично (при нужда – урокултура с антибиограма).

Изследване на серумно ниво на С-реактивен протеин (CRP) и серумен албумин с оглед определяне на модифициран Glasgow prognostic score (mGPS)

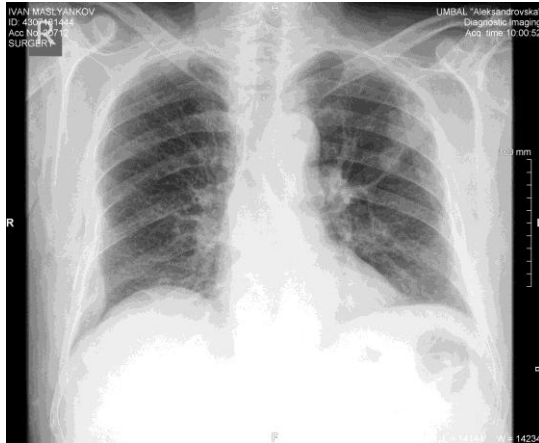
ЕКГ и консултация с кардиолог (при нужда – ЕхоКГ), консултация с анестезиолог-реаниматор и при нужда – консултация с други необходими специалисти и провеждане на други специфични изследвания, указващи статуса и компенсацията на съответни придружаващи заболявания (ФИД, АКР, неврологични, ендокринологични, хематологични, тестване за алергии и консултация от алерголог и др. изследвания и консултации).

4.2.1.1 Апаратно инструментални инвазивни методи – ригидна ректоскопия, флексибилна фиброколоноскопия (видеокколоноскоп) с биопсия за хистологична верификация на патологичната лезия. Винаги се предпочита тотална фиброколоноскопия, след съответна

механична подготовка на червото – очистителни клизми и/или използване на перорален осмолаксатив - Fortrans® за визуализация на всички отдели на дебелото черво.

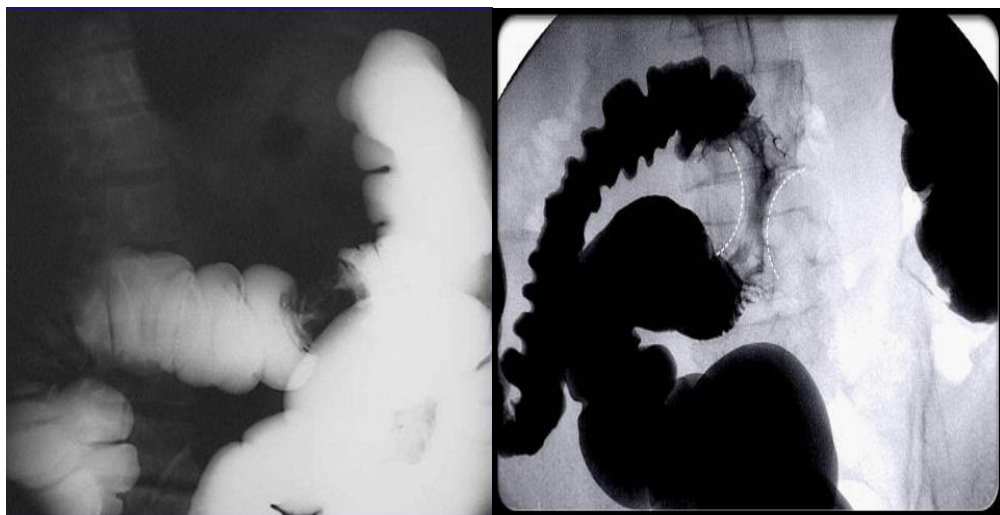
4.2.1.2 Образни методи

При всички пациенти стандартно са провеждани рентгеново изследване на гръден кош, ехография на коремна кухина и малък таз.



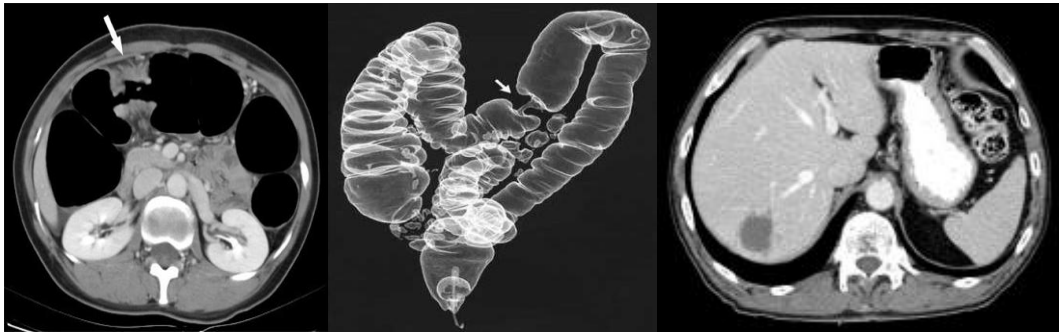
Фиг. 18 Рентгенография на пациент 3.5г. след предна резекция по повод ректален карцином. Наблюдават се метакронни метастази – дясна гръдна стена – базално по средна аксиларна линия и горен лоб на ляв бял дроб

4.2.1.2.1 Иригография

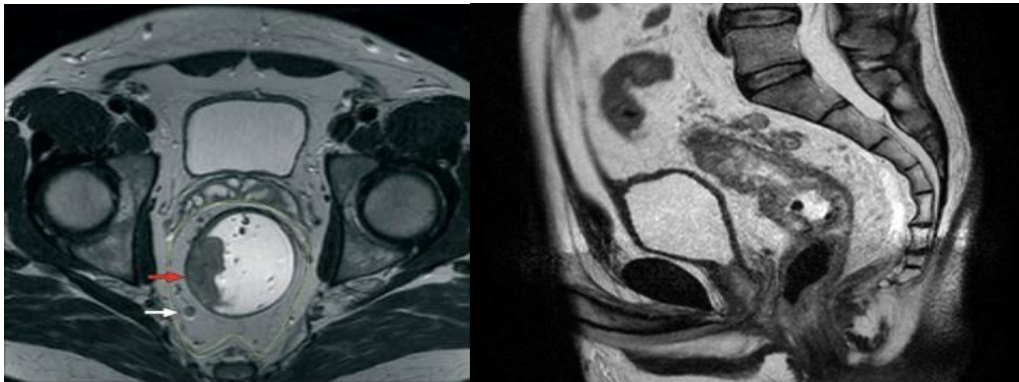


Фиг. 19 Иригография – жена 62г. с карцином на колон транзверзум + иригография с инверсно контрастиране – жена на 77г. с карцином на лява колична флексура

4.2.1.2.2 Компютърна томография и ядрено магнитен резонанс



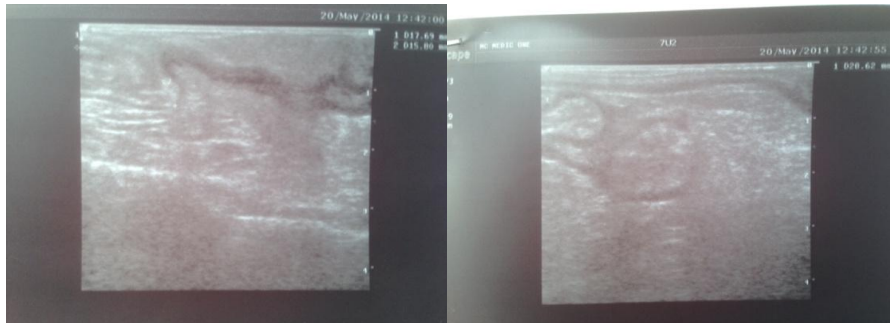
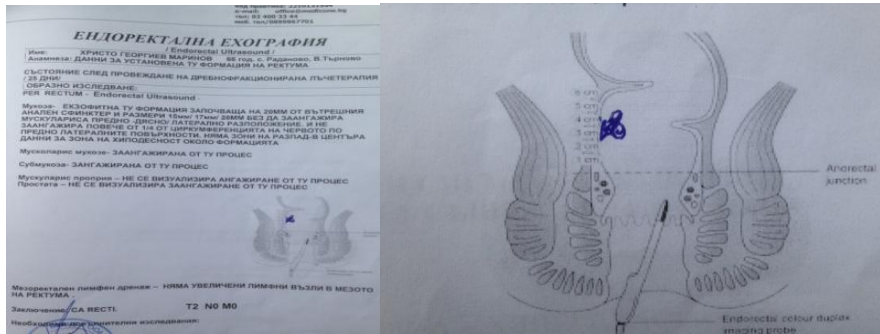
Фиг. 20 СТ + виртуална (СТ) колоноскопия – контрастно усилена - карцином на колон транзверзум и солитарна чернодробна мета-лезия – мъж на 62г.



Фиг. 21 MRI – пациент на 59г. с локално авансирал ректален карцином – средна трета – латерална инвазия вдясно

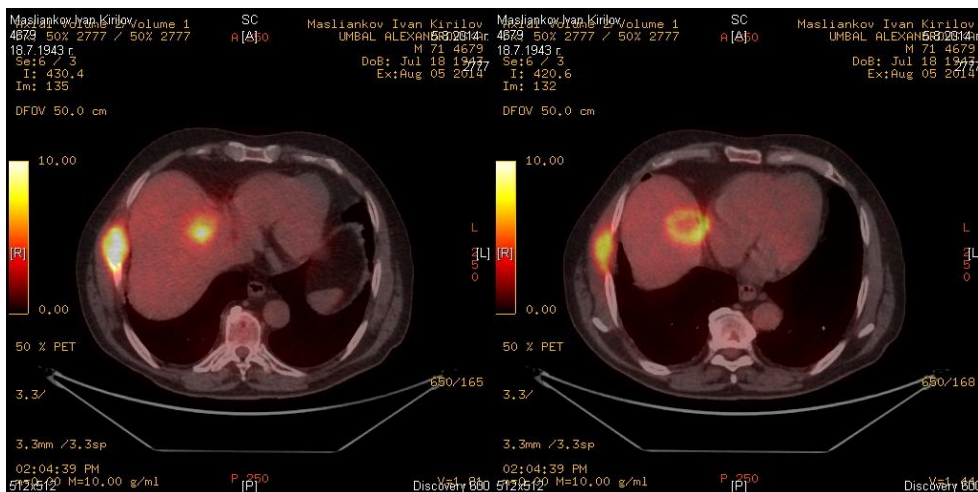
4.2.1.2.3 Ендолуменна интракавитарна трансректална ехография

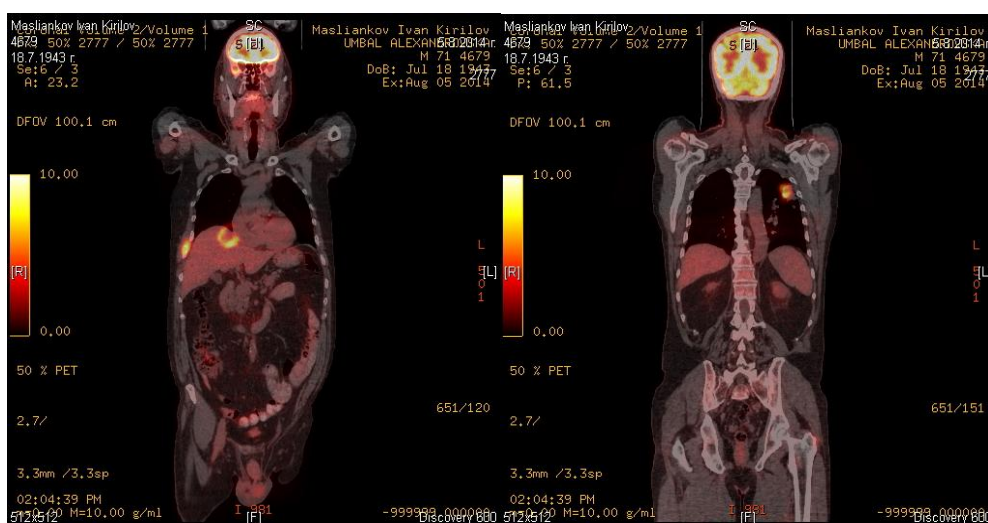
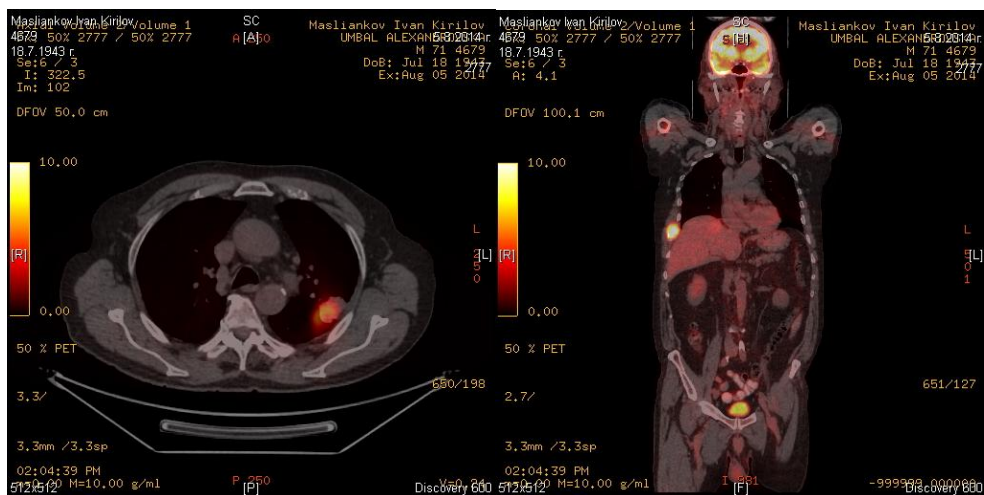




Фиг.22 Ендоректална ехография – мъж на ббг. нисък ректален карцином с единичен сигнификантно увеличен параректален лимфен възел.

4.2.1.2.4 Позитронно емисионна + компютърна томография



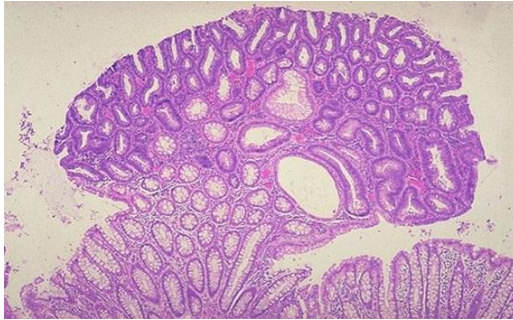


Фиг. 23 ПЕТ СТ скениране + реконструкция. Мъж на 71г. Сигнално усилен интензитет (ярко-жълти зони) от натрупване на радиофармацевтика, указващи метакронни метастатични лезии в десен чернодробен лоб, ляв бял дроб и дясна гръдна стена

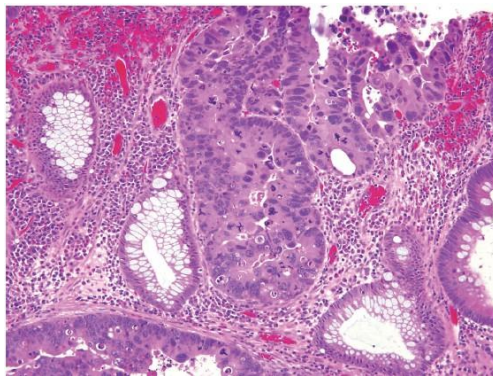
4.2.1.3 Патологоанатомични - хистопатологични и имунохистохимични методи

При всички пациенти сме използвали стандартизирана обработка на биопсичния материал (при предоперативна биопсия в диагностичния етап, при нужда - интраоперативна експресна хистологична диагностика - гефрир и рутинно хистологично изследване на интраоперативно отстранения спесимен), оцветяване с хематоксилин-еозин (ХЕ) и специфични оцветявания (тестиране) за определяне на слузопродукция, както и имунохистохимични методи за специфични маркери – експресия на специфични белтъци, свързани с растежни фактори, рецептори с отношение към апоптозата и други: микросателитна нестабилност, P53, cytokeratin, рецептори за епидермален растежен фактор - EGFR, васкуларен ендотелиален растежен фактор – VEGF и др (демонстрирани на фигура). За щателно идентифициране на всички лимфни възли в обработвания материал са използвани сепариращи мастноочистващи методи. Стандартно са определяни характеристиките на диференциация (G-grading), стадиране по TNM-staging, „чистота” на трансверзална и циркуферентна резекционна линия – R (0/1/2),

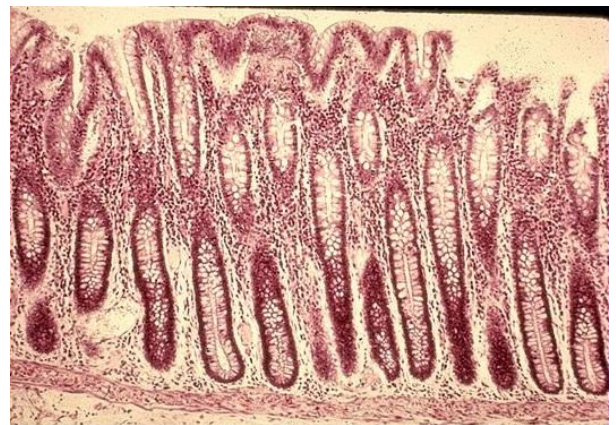
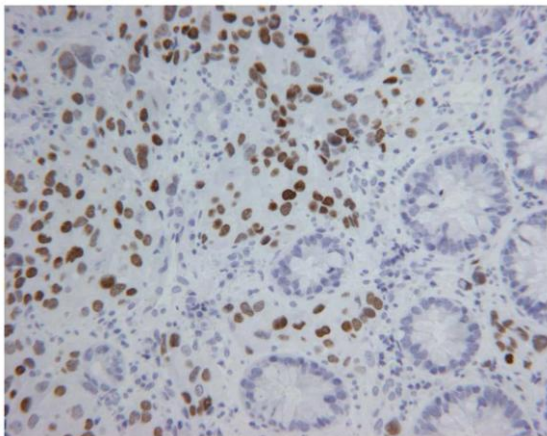
лимфносъдова инвазия – L (0/1), венозна инвазия V(0/1), периневрална инвазия – Pn (0/1), стромна реакция и възпалителна инфилтрация на тумора (туморния ръб) за установяване на Jass-Klintrup-критерии, Peterson prognostic Index (PI), хистопатологични промени – реакция на отговор (complete response (pCR), partial response(pPR), stable disease(pCD), progressive disease(pPD)) на неoadювантна радиотерапия на локално авансирал първичен и рецидиен тумор.



Фиг. 31 Аденокарцином на колона, умеренодиференциран вариант (G2) с екстрацелуларна слузопродукция



Фиг. 32 Аденокарцином на ректума, показващ загуба на MLH1 и PMS2 протеинова експресия, нормална MSH2 и MSH6 експресия. В клинично съмнителни за наследствен неполипозен колоректален рак (HNPCC) пациенти, имунохистохимията често се използва като скринингов инструмент от първата линия, която е последвана от тестване за микросателитна нестабилност



Фиг. 33 Нуклеарно пероксидазно оцветяване за TTF-1 и CK67 при имунохистохимично изследване на дебелочревен рак. Спорадичния CRC е свързан с по-ниска честота на APC и K-RAS мутация, и по-висока честота на BRAF мутация и ДНК метилиране

4.2.1.4 Определяне на метастатичен индекс (MI)

Съвместно с Клиничен център по патология е определен т.нар. метастатичен индекс при изследваните радикално оперирани болни с първичен и рецидивен локално авансирал рак на колон и ректум. Метастатичният индекс (MI) е определен като съотношението между броя на доказаните метастатични възли и общият брой на идентифицираните и изследвани възли, което е оценено като прогностичен фактор. Крайната MI-стойност, възлизаща на <0.33 прогнозира по-добра преживяемост в сравнение с по-висока от 0,33стойност.

4.2.1.5 Определяне на С-реактивен протеин – CRP и туморни маркери - Ca 19-9, СЕА

Предоперативно са изследвани описаните възпалителен и туморни маркери – биохимичен кръвен тест на болните с локално авансирал рак, оперирани след 2004 г. – проспективно проучване.

4.2.1.6 Определяне на Petersen прогностичен индекс (PI) от хистологичното изследване

Съвместно с Клиничен център по патология, при хистологичното изследване е определен прогностичният Petersen-index при оперирани пациенти с локално авансирал колоректален рак – T4- тумори - стадий II B, стадий III B и стадий III C. Индексът Petersen селектира пациенти с висок риск от туморен рецидив, които биха имали полза от адювантно лечение, потвърден в Dukes B и C (с един положителен възел) КРК. Този индекс се калкулира чрез четири хистопатологични признака:

A – перитонеално засягане (+1 точка)

B – туморна инвазия на резекционна линия – транзверзална или циркумферентна (+1 точка)

C – венозна инвазия – V1 (+1 точка)

D – туморна перфорация (+2 точки)

Пациенти със скор 0-1 се поставят в нискорисковата група, докато пациенти с общ скор ≥ 2 принадлежат към високорисковата група за развитие на локален рецидив и, съответно, подлежат на агресивна адювантна терапия.

4.2.1.7 Разпределение на болните по Jass и Klinttrup критерии – от хистологичното изследване

Съвместно с Клиничен център по патология, при хистологичното изследване е определен прогностичният Jass-score:

A. T-категория:

Туморен растеж лимитиран в чревната стена – (0 т.)

Туморен растеж извън чревната стена (T4) - (1 т.)

B. Брой метастатични лимфни възли:

0 – (0 т.)

1-4 - (1 т.)

>4 - (2 т.)

С. Инвазивност на туморния ръб
Експанзивен вид – (0 т.)
Инфилтративен вид – (1 т.)

Д. Перитуморна лимфоцитна инфилтрация
Изразена – (0 т.)
Неизразена/липсваща – (1 т.)

Група	Скор
I	0-1
II	2
III	3
IV	4-5

Ниска степен (група I-II – скор 0-2); висока степен (група III-IV – скор 3-5)

Прогностичният Klinerup критерии при ЛАКРК е определен по следната скорова система на туморно стадиране по 4 точки:

0 т. – няма увеличение на инфламаторните клетки в дълбоките участъци на туморния инвазивен ръб;

1т. - обозначава средно или откъслечно увеличение на инфламаторните клетки;

2т. - обозначава изразена инфламаторна реакция, формираща слоеве в инвазиращия туморен ръб с наличие на деструкция на острови от туморни клетки;

3т. - обозначава изобилна възпалителна инфилтрация в инвазивния ръб с проява на честа деструкция на туморни клетъчни острови.

Класификация по прогностичен индекс – ниска степен (скор 0-1) и висока степен (скор 2-3)

Тъй като акцент е проучването на локално авансирани тумори – cT4, комплексният Jass-Klinerup скор разделя пациентите на приравнена ниска и висока степен (по двата критерия)

4.2.1.8 Разпределение на болните по Glasgow prognostic score (GPS)

Оперирани болни а локално авансирал колоректален рак са разпределени в групи според предоперативно определеното серумно ниво на албумин и CRP, оформяйки групите на модифицирания Glasgow прогностичен индекс, идентифициращ системния възпалителен отговор:

Скор 2 – CRP ниво (>10 mg/L) + хипоалбуминемия (<35 mg/L)

Скор 1 - CRP ниво (>10 mg/L) + нормоалбуминемия (>35 mg/L)

Скор 0 - CRP ниво (<10 mg/L) + албумин (>/<35 mg/L)

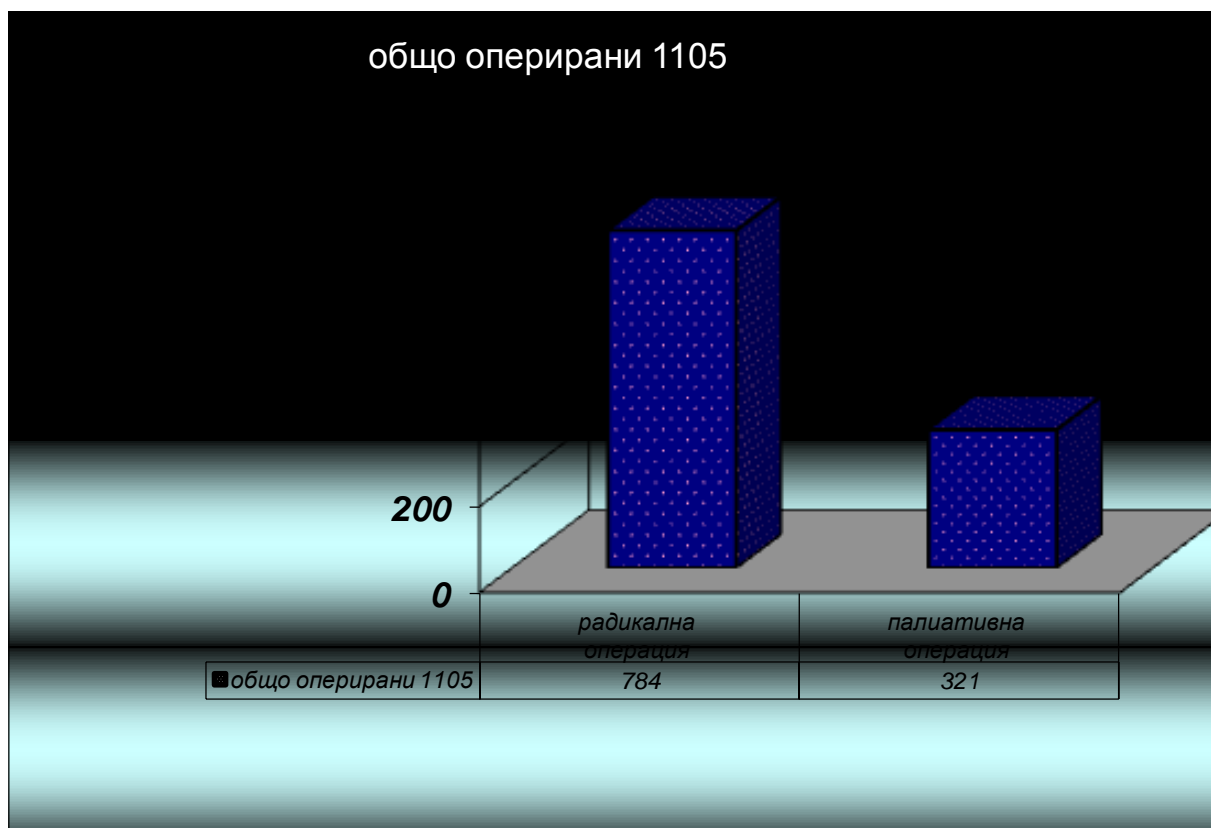
Диагностичният алгоритъм включва комплекса от изброените методи на изследване в специфичен ред, съобразен с постигане на максимална точност и качество на диагностиката.

4.2.2 ТЕРАПЕВТИЧНИ МЕТОДИ

4.2.2.1 ОПЕРАТИВНИ МЕТОДИ

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

общото състояние и коморбидитета при конкретния пациент. Оперативните методи и видовете операции са описани в представените по-долу таблици и фигури:



Фиг. 24 Разпределение на оперираните болни по тип операция – радикална/палиативна

Извършените оперативни интервенции, в тяхното многообразие и съчетания, са подробно отразени в ПРИЛОЖЕНИЕ 1 (Табл.16)

Общият брой (1176) оперативни интервенции се различава от броя проучвани операции – 1105 поради подробното сепариране и включване в отделни позиции на хирургични манипулации като: biopsy hepatis, thermoablatio meta hepatis, implantation Port-A-Cath, които са част от определени класифицируеми оперативни интервенции.

4.2.2.1.1 Видове оперативни интервенции:

- I. Радикални резекции:
 1. Моноорганни (конвенционални) резекции
 2. Комбинирани хирургични резекции (combined resections, en-block resections, мултивисцерални резекции)
 3. Разширени хирургични резекции (extended resections)
 4. Съчетани резекции/операции (concomitant surgery)
- II. Палиативни оперативни интервенции:

1. Палиативни резекции
2. Обходни анастомози
3. Прекъсване на чревния пасаж (дефинитивен anus preter без резекция на тумор-носещия участък)
4. Интермитентно осигуряване на пасажа – тунелизираци (криодеструкция-Cryo-destructio), циторедуктивни, стентирание.
5. Други – термоаблация на метастази, локо-регионална химиотерапия при чернодробни метастази чрез имплантиране на катетър през a. gastroduodenalis в a. hepatica propria – Port-A-Cath, хипертермична интраперитонеална химиотерапия (hyperthermic intraperitoneal chemotherapy - HIPEC)

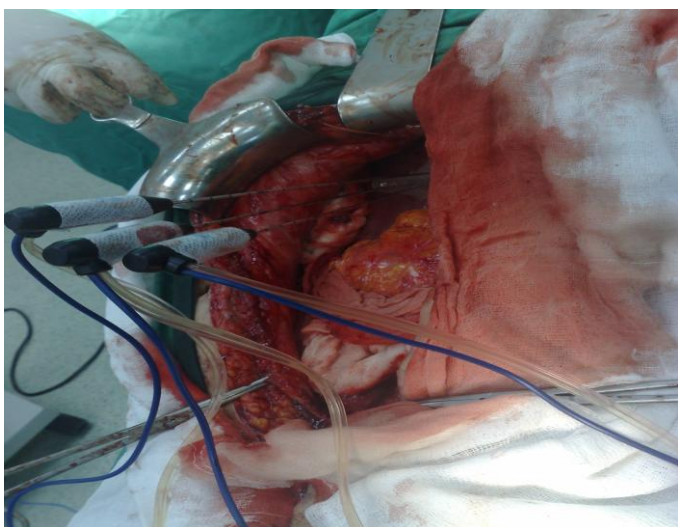
Описаните оперативни интервенции се извършват по един от следните варианти на хирургичната техника - „отворена” хирургия, миниинвазивна – лапароскопска, hand-assisted, robotic surgery. Въпросите по отношение на: индикации, критерии за извършване и отчитане на резултата, предимства, противопоказания, отношение на хирургичния опит и материална (базова, апаратна, инструментална) обезпеченост, финансово-икономически показатели и, на основно място, възможност и резултати относно постигане на онкологична радикалност, са били и остава широко дискутирани в световен мащаб и не са обект на настоящото проучване.

Радикалните, а и палиативните, резекции могат, в ресторативния стадий на операцията, да се извършат като континуитетни (с възстановяване на чревния пасаж) или дисконтинуитетни (с прекъсване на пасажа) операции, в зависимост от фактори като: спешен характер, туморен обем/размер (T-stage) с отношение към околните тъкани, усложнен колоректален рак, метастази, общо състояние на болния (performance status), ко-морбиитет и опит на хирургичния екип.

Поведението към синхронни и метакронни чернодробни метастази при радикални туморни чревни резекции може да се прояви в извършването на ендоетапни и дву- (много-)етапни чернодробни типични или атипични резекции, в зависимост от специфични, еволюиращи в последните години, критерии с все по-проявена агресивност към метастатичния чернодробен процес. По отношение на палиативните процедури трябва да отбележим, че в Клиниката по хирургия на УМБАЛ ”Александровска” от години успешно са въведени, с активното участие на диетанта, методиката на криодеструкция на локално авансирани радикално нерезектабилни ректални карциноми с ниска и средна локализация и високофреквентна термоаблация и интрапаренхимна хидролитична аблация на чернодробни нерезектабилни метастази. Техниката на криодеструкция през последните 6 години е прилагана в клиниката основно от дисертанта и модифицирана с приложение на райски газ (двуазотен оксид-N₂O) при последователни freeze-thaw-цикли за 20 минути с достигане на локална работна температура в туморната тъкан до -89°C. Това води до реканализиране на ректума, циторедукция, контролиране на ректорагията и намаляване на туморната интоксикация и прибавения гнойно-възпалителен процес при туморния разпад.



Фиг. 25 Криодеструкция на нерезектабилен ректален карцином



Фиг.26 Високочестотна термоаблация на нерезектабилни чернодробни метастази

4.2.2.1.2 Дефиниции на типове неконвенционални и/или немонорганни оперативни интервенции при пациенти с колоректален рак:

4.2.2.1.2.1 Комбинирана операция :

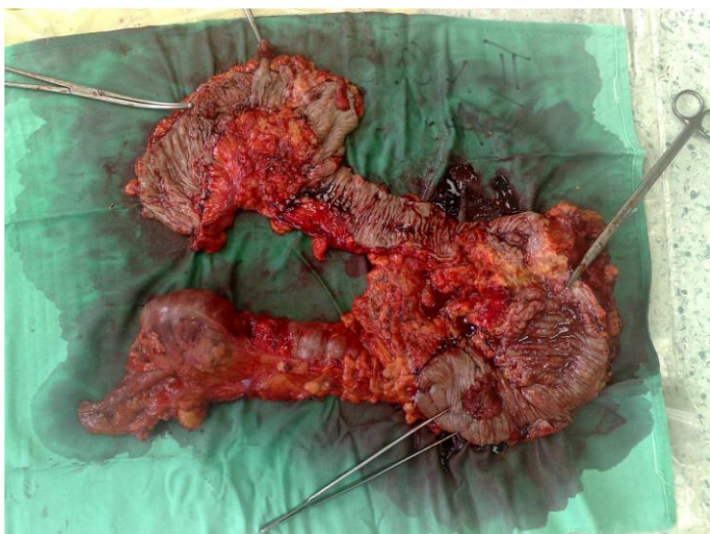
блоково оперативно премахване на частта, носеща тумора от ректума или колона със съответната лимфна дисекция, заедно с малигнено инфилтрираните съседни органи или структури (или части от тях) в абластични граници.



Фиг. 27 Блоква резекция –лява хемиколектомия + спленектомия – инфилтрация от Ту на лява флксау на далака

4.2.2.1.2.2 Разширена операция :

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



Фиг. 28 Множествена синхронна малигнена полипоза

4.2.2.1.2.3 Съчетана операция:

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



Фиг. 29 Синхронно отстраняване на дебелочревен карцином + жлъчен мехур поради хроничен калкулозен холецистит

- Като **синхронни** се определят туморите, които са диагностицирани симултантно (по време на диагностиката на първичния карцином) или в интервал до шест месеца след това.
- **Метахронен** колоректален карцином - новопоявил се карцином минимум 6 месеца след първичната резекция, както и отстоящ най-малко на 5 см от анастомозата при първичната оперативна интервенция.



Фиг. 30 Метахронен нисък ректален карцином (видимо ниво на предходна Waker-латеро-терминална десцендо-ректо анастомоза – в горния край на препарата и метакронната язвена туморна формация – в долния)

Равенство между „комбинирани” и „съчетани” операции не трябва да се прави, защото комбинираните операции са онкологични и те трябва да се ръководят от онкологични принципи, а при съчетаните операции единият от засегнатите органи няма малигнено заболяване. Съчетаните оперативни едновременни интервенции въпреки своите предимства дават по-висок процент на следоперативни усложнения и смъртност по литературни данни. И

все пак, при наличие на синхронни (едновременно установени преди или при оперативната интервенция за резекция на чревен карцином) чернодробни метастази, би могло да бъде извършено едновременно отстраняване на резектабилните мета-лезии. В такъв случай терминологията на операцията също би била усложнена с определянето ѝ като „съчетана”, с интервенирането на друг, но в случая малигнено, изменен орган.

Докато „комбинираните” оперативни интервенции са изискуем хирургичен обем, в съответствие с възприетите принципи на хирургичната онкология при макроскопски локално авансирани (сT4) първични и рецидивни тумори, то „разширените” и „съчетани” резекции биват изпълнявани и при ограничени в рамките на чревната стена (сT1-сT3) колоректални карциноми.

Настоящият дисертационен труд е посветен на локално авансиралите дебелочревни и ректални тумори и акцентира на разглеждане проблемите, свързани с извършването на комбинирани (блокови) резекции при тях, но поради сходствата по отношение на тактичeskото планиране, техническото изпълнение, с характерните трудности, периоперативни усложнения, резултати и прогнози, са застъпени и въпросите, свързани с извършването на разширени и съчетани операции при болни с или без локално авансирани колоректални тумори.

4.2.2.2 Неoadювантна химиотерапия и радиотерапия

За разлика от други страни, водещи в комплексното лечение на колоректалния карцином, в България провеждането на неoadювантна комбинирана радио-химиотерапия, особено при локално напреднал рак, все още не е възприет, практически изпълним стандарт, въпреки разписаните консенсусни теоретични обосновки. Причините за това са различни и се обсъждат на всички национални форуми, засягащи темата. По отношение на предоперативното лъчелечение при ректалния карцином с локализация до 15 см от LAR-linea ano-rectalis, повечето центрове, включително и ние, са възприели идеята за ползите от този подход, спазвайки критериите, свързани, предоперативно, с диференциацията - G-grading и стадирането - T-, N- и M-staging характеристиките на малигнения процес във вариант едрофракционирана или дребнофракционирана радиотерапия.

4.2.2.3 Адювантна химиотерапия и радиотерапия

Стандартно всеки болен, опериран по повод колоректален карцином (както и всякакъв друг вид малигнено заболяване) подлежи на представяне пред общоболнична онкологична комисия (онкологичен комитет) след получаване на окончателния хистопатологичен резултат. Комисията е представлявана от хирург, патологоанатом, химиотерапевт и лъчетерапевт. Съобразно окончателното клинично стадиране се взема решение за евентуално насочване на болния към съответен КОЦ-Клиничен онкологичен център за провеждане на адювантна химио- и/или радиотерапия по определена схема.

4.2.3 Статистически методи

Използвани са следните статистически методи

(по Paul Kinnear, Colin Gray. SPSS for Windows Made Simple. Psychology Press, East Sussex, UK, 1997, p386.;

Lloyd Fisher, Gerald van Belle. Biostatistics. A Methodology for the Health Sciences. John Wiley & Sons, INC. New York. 1993, p991.;

S. McKillup. Statistics Explained. An Introductory Guide for Life Scientists. cambridge university press 2005.)

А. Описателни методи и методи за оценка

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

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

3. Графични изображения.

Б. Методи за проверка на хипотези

1. Непараметрични методи

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

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

В. Други методи

1. Анализ на преживяемост - Метод на Kaplan-Meier.

2. Анализ на преживяемост – Метод Life Tables

3. Log Rank тест.

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

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

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

5. РЕЗУЛТАТИ – СОБСТВЕНИ ПРОУЧВАНИЯ

За изпълнение на поставените задачи бяха проучени и изследвани всички пациенти с доказан колоректален карцином и извършените върху тях 1105 оперативни интервенции. Извършените оперативни интервенции, разпределени по локализации, са представени на таблици 17-25 в ПРИЛОЖЕНИЕ 2.

5.1 Оформление и характеристики на проучването - дизайн

Проучени са следните показатели:

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

В съответствие с определенията на NCI Dictionary of Cancer Terms (Segen's Medical Dictionary. © 2012 Farlex), „Свободният от заболяване интервал” е дефиниран като период от датата на операцията до датата на детекция на какъвто и да е рецидив.

„Общата преживяемост” е дефинирана като период от датата на операцията до датата на смъртта или на последното клинично оценяване.

Средният период на проследяване е 48 месеца (обхват от 15 до 72 месеца. Крайна дата на проследяване – 31.12.2013г.

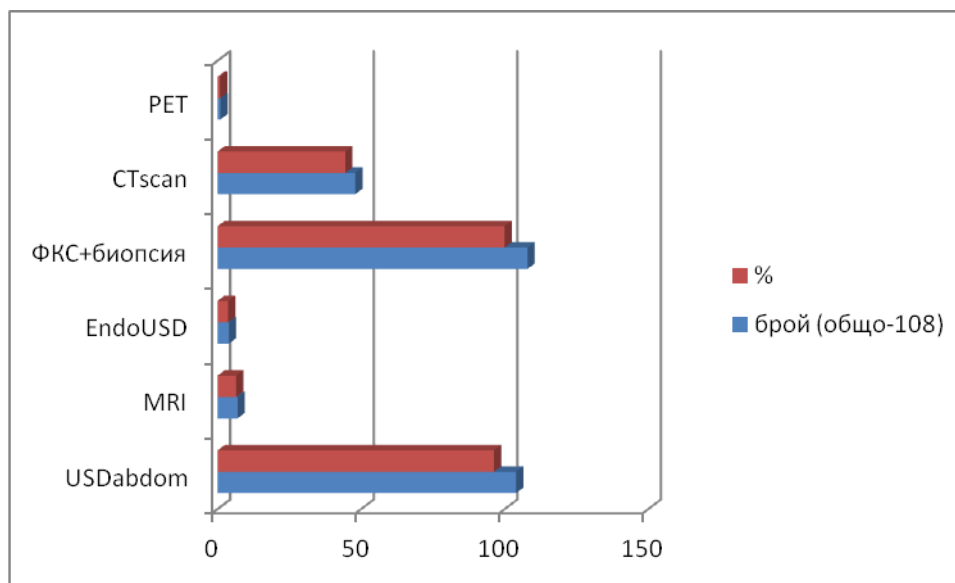
5.2 Клинично локално авансирани колоректални карциноми, претърпели комбинирани резекции – cT4 тумори.

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

Табл.26 Диагностични методи при сТ4 оперираните пациенти (n=108)

Диагностични методи	Брой сТ4 пациенти	%
Конвенционална лаборатория (ПКК, биохимия, йонограма, коагулограма)	108	100
Ту-маркери (СЕА, Са19-9)	102	94.4
ФКС	108	100
Абдоминална ехография	104	96.3
Ендолуменна ректална ехография	4	3.7
Иригография	3	2.8
КАТ корем/малък таз	48	44.5
MRI корем/малък таз	7	6.5
PET	1	0.9
Венозна урография	15	13.9
Цистоскопия	3	2.8

На долната фигура схематично са отразени използваните образни методи при болните със съмнение за локално авансирал тумор

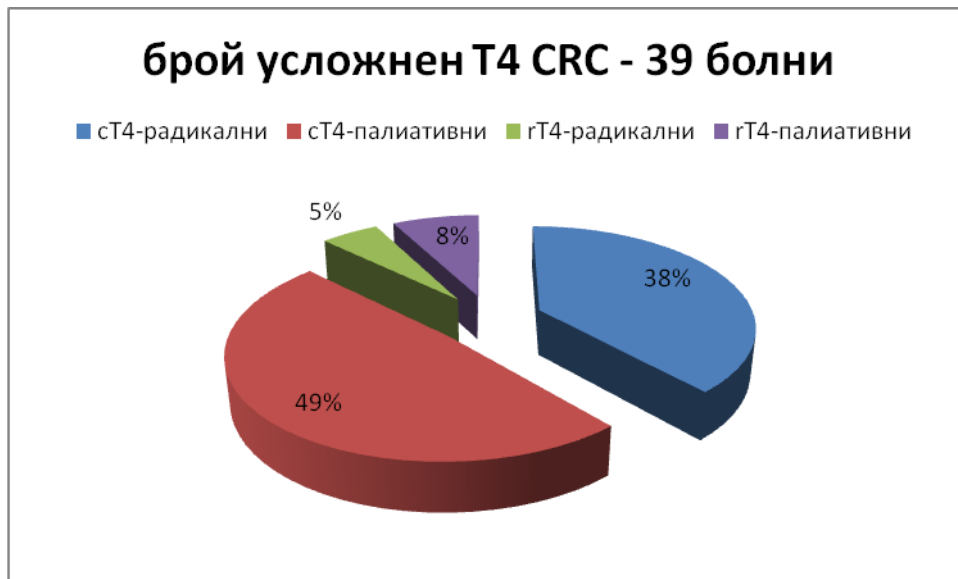


Фиг. 34 Фигуративно изображение на използвани образни диагностични методи в групата сТ4-болни

Прави впечатление факта, че използването на високоспециализирани образни и инвазивни техники и методи е твърде ограничено при изследваната група болни. Причините са най-вече от организационен и финансов характер, свързани с високата цена на специфичните образни изследвания и недофинансиране на съответната клинична пътека. Поради това само определени, селектирани болни с предварително съмнение за локално авансиране и

ангажиране на околни структури и органи са подложени на ендолуменна ехография, компютърна томография, ядрено-магнитен резонанс и само един – на позитронноемисионна томография. Трябва да се отбележи, че възможността за PET-изследване се появи в България в края на периода на провеждане на проучването, но в повечето напреднали в хирургията на колоректалния рак държави, изброените образни методи са рутинно използвани в диагностичния алгоритъм.

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



Фиг.35 Разпределение на спешните оперативни интервенции при усложнен локално авансирал тумор

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

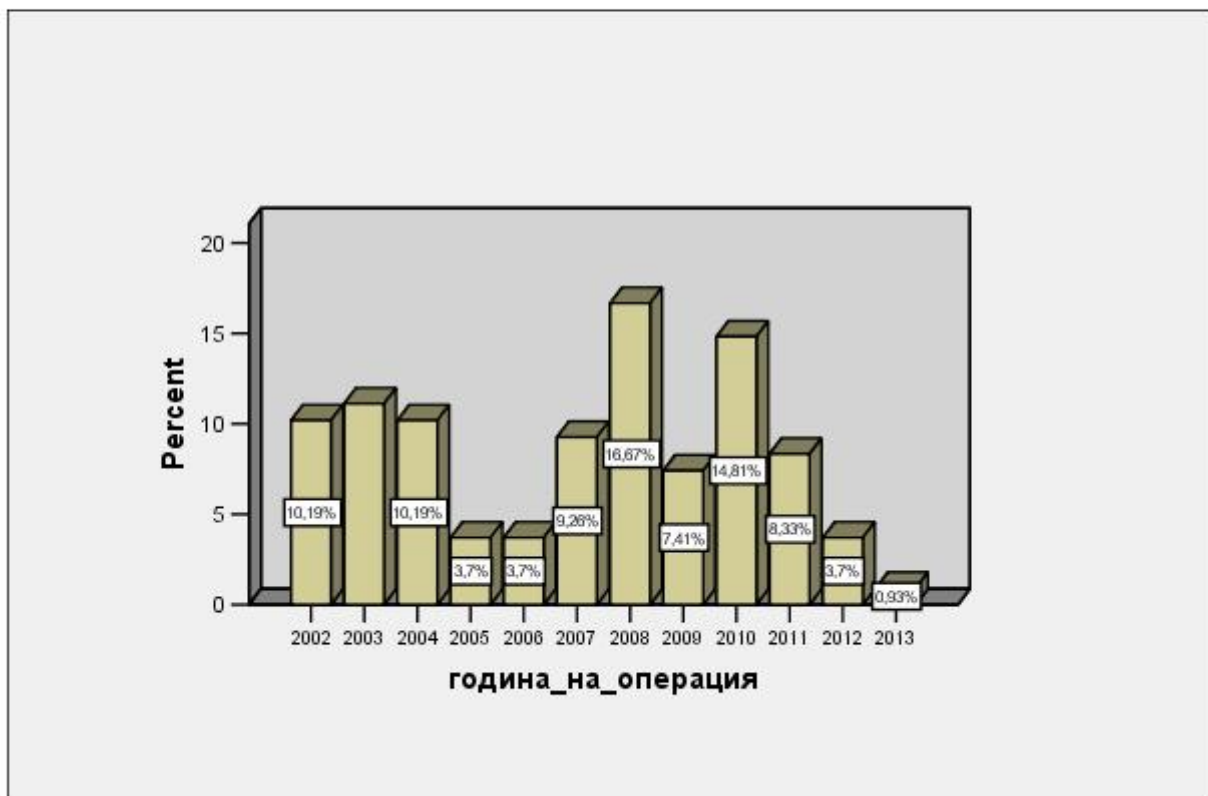
Честотното разпределение на извършените оперативни интервенции по години в разглеждания период е както следва:

Табл.27 Честотно разпределение на комбинираните операции при cT4 по години:

година_на_операция		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	2002	11	10,2	10,2	10,2
	2003	12	11,1	11,1	21,3
	2004	11	10,2	10,2	31,5

2005	4	3,7	3,7	35,2
2006	4	3,7	3,7	38,9
2007	10	9,3	9,3	48,1
2008	18	16,7	16,7	64,8
2009	8	7,4	7,4	72,2
2010	16	14,8	14,8	87,0
2011	9	8,3	8,3	95,4
2012	4	3,7	3,7	99,1
2013	1	,9	,9	100,0
Total	108	100,0	100,0	

година_на_операция



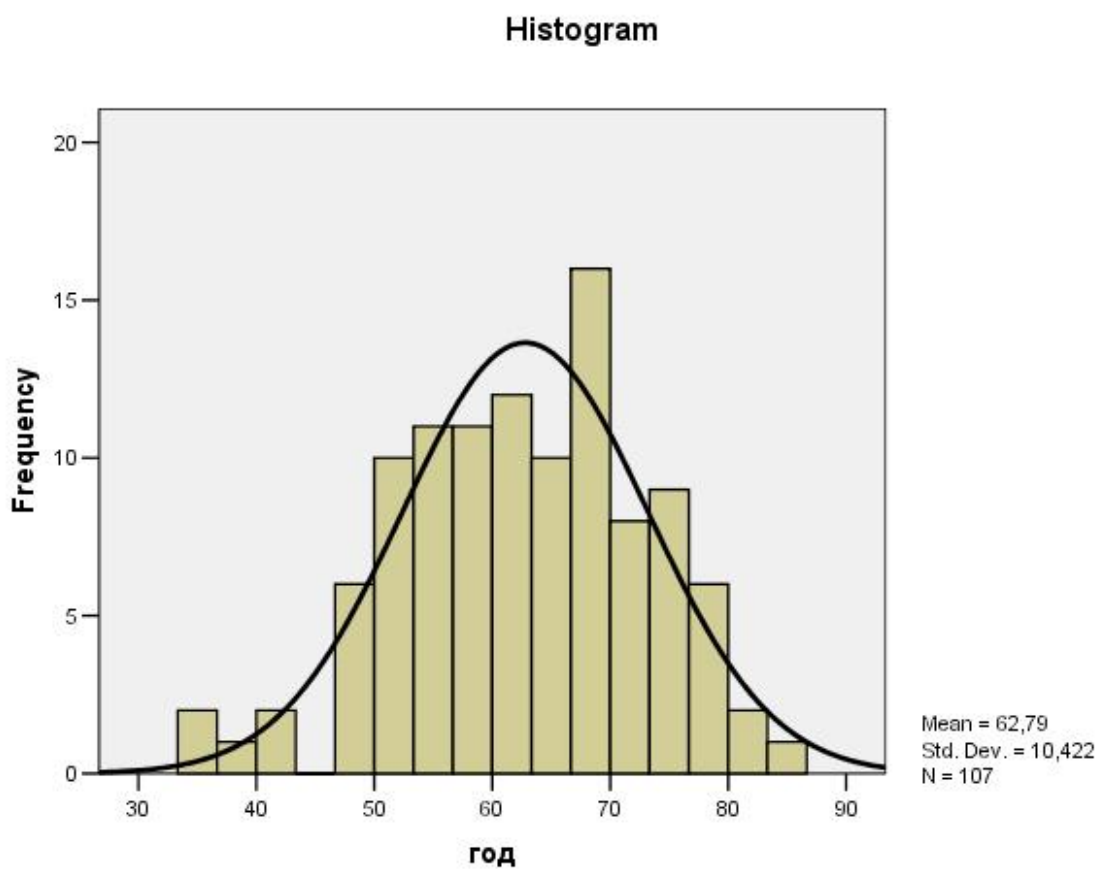
Фиг. 36 Схематично изображение на комбинираните операции при сТ4 по години

Обобщаващите статистически характеристики и честотно разпределение на възрастта на сТ4-пациентите са следните:

Табл.28 Възрастово разпределение на сГ4-пациентите

Statistics		
год		
N	Valid	107
	Missing	1
Mean		62,79
Median		63,00
Mode		59(a)
Std. Deviation		10,422
Minimum		34
Maximum		84
a Multiple modes exist. The smallest value is shown		

Фигуративно хистограмата на възрастта изглежда по следния начин, показваща средна възраст 62,79г. със стандартно отклонение 10,422 :



Фиг. 37 Графично изображение (хистограма) на възрастта на сГ4 пациентите

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

Табл. 29 Честотно разпределение по пол и пол/възраст на сТ4-пациентите

пол					
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	ж	54	50,0	50,0	50,0
	м	54	50,0	50,0	100,0
	Total	108	100,0	100,0	

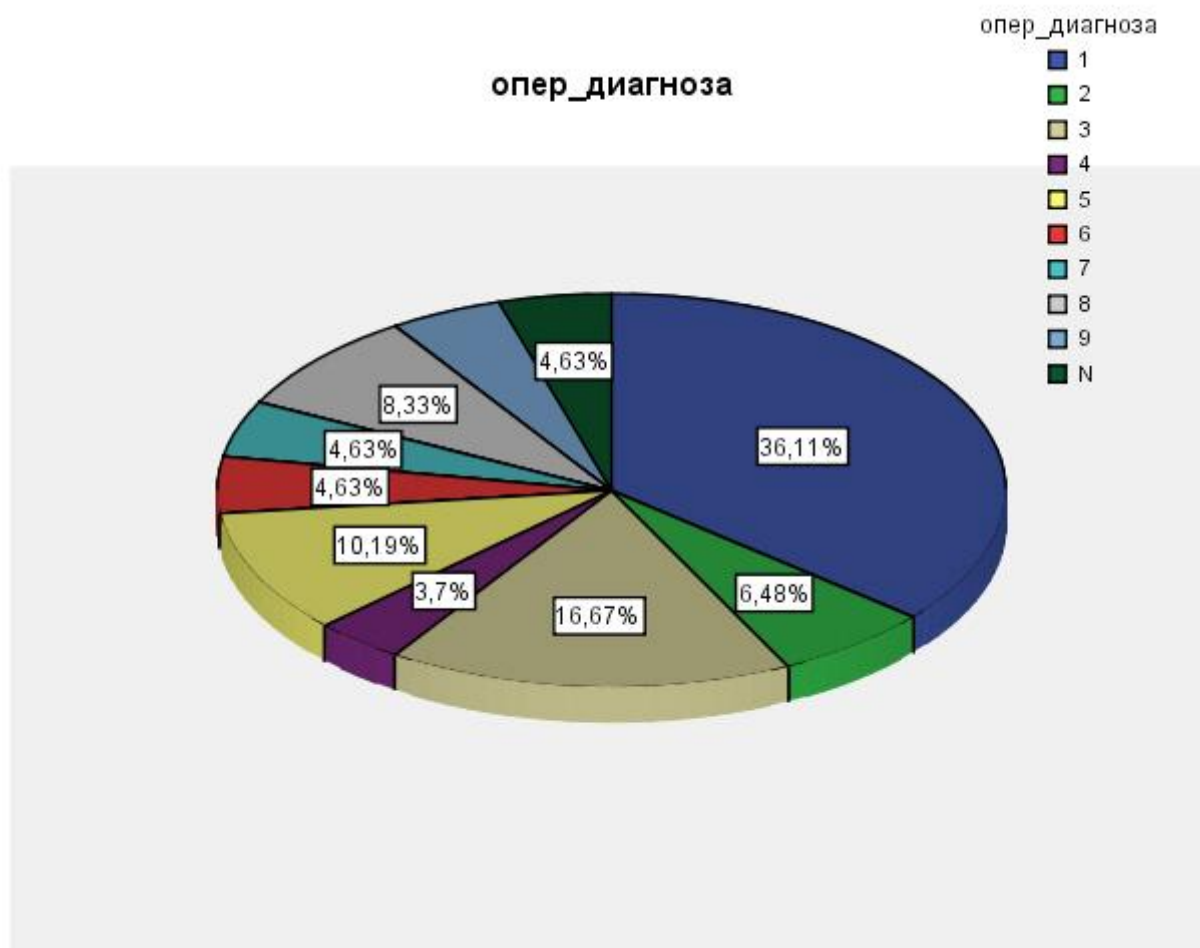
Report						
год						
пол	Mean	N	Std. Deviation	Median	Minimum	Maximum
ж	62,65	54	11,159	63,00	34	82
м	62,94	54	9,718	62,00	42	84
Total	62,79	108	10,422	63,00	34	84

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

Табл. 30 Честотно разпределение на сТ4-пациентите по оперативна диагноза/локализация на тумора

опер_диагноза					
	Код / локализация	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	1. Ca recti	39	36,1	36,1	36,1
	2. Ca recto-sigmoidalis	7	6,5	6,5	42,6
	3. Ca sigmae	18	16,7	16,7	59,3
	4. Ca colonis descendens	4	3,7	3,7	63,0
	5. Ca flexurae coli lienalis	11	10,2	10,2	73,1
	6. Ca colonis transverse	5	4,6	4,6	77,8

7. Ca flexurae coli hepaticae	5	4,6	4,6	82,4
8. Ca colonis ascendens	9	8,3	8,3	90,7
9. Ca coeci	5	4,6	4,6	95,4
N - изключен от проучването по критерии	5	4,6	4,6	100,0
Total	108	100,0	100,0	



Фиг 38 Схематично изображение на локализацията на cT4 туморите

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

Табл. 31 Извършени комбинирани оперативни интервенции при интраоперативни макроскопски данни за адхезия/инфилтрация – cT4

Оперативна интервенция	Брой / специфични характеристики и описания	Общо
1-Combined operation 1 organ – Комбинирана резекция – с 1	Amputatio recti a.m. Miles + Miles+cholecyst-1	72

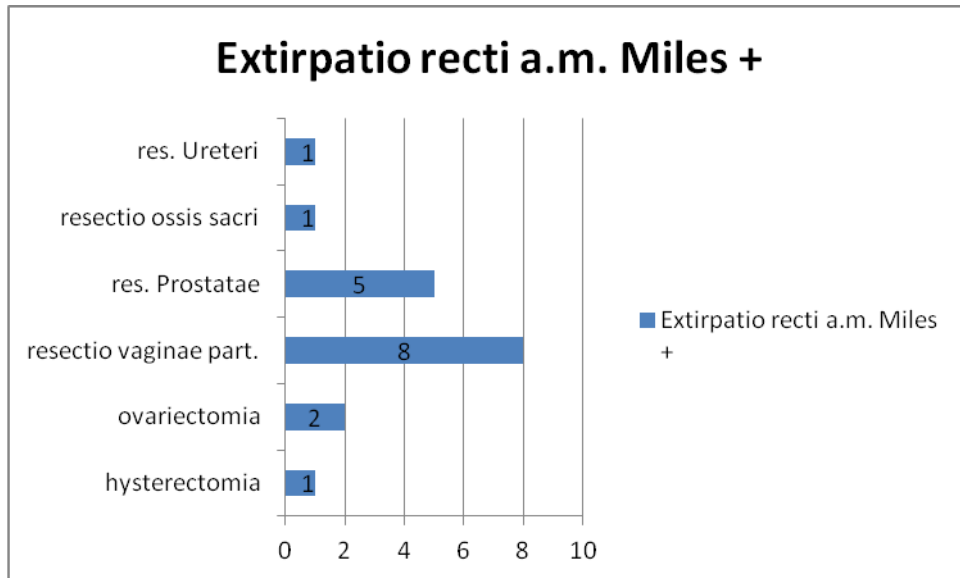
<p>орган/структура</p>	<p>Miles+LHT-1 Miles+adnexect-2 Miles+res vaginae-8 Miles+gl prost-5 Miles+exc infiltr sacri-1 Miles+ureter sin-1</p> <p>Recidiv locoregionalis post Miles + Recidiv Miles+res ureteri sin-1 Recidiv Miles+res sacri-1 Recidiv Miles+res coccigis-1</p> <p>Resectio recti anterior + RRA+v.urin-1 RRA+ureter dex+PPA-1 !! RRA+app-1 RRA+adnex-2 RRA+res hep atyp-1 RRA+par abd+biops hep-1(R2) RRA+par abd+res hep atyp-1 RRA+int ten-1</p> <p>Recidiv post Resectionem recti anterior + Recidiv RRA+sacrum-1 Recidiv RRA-Miles+app-1 Recidiv RRA+int ten-1</p> <p>Hemicolectomia dextra + Hemicol dex+res. Ventr-4 Hemicol dex+par abd-2 Hemicol dex+int ten-1 Hemicol dex+nephrectomia dex-1</p> <p>Recidiv post Hemicolectomiam dextra + Recidiv hemicol dex+par abd-4 Recidiv hemicol dex+int ten-2</p> <p>Hemicolectomia sinistra + Hemicol sin+splenectom-3 Hemicol sin+int ten-2(1extended)!! Hemicol sin+res ventriculi-1 Hemicol sin extend+par abd-1 !! Hemicol sin extend(+colon desc)-1!! Hemicol sin+ves urin-1</p> <p>Recidiv post hemicol sin –extirp+res infiltr par abd-1</p> <p>Resectio Colonis Transversi+res. Ventr-1</p> <p>Resectio sigmae + Res sigmae+int ten-4 Res sigmae+res infiltr par abd-3 Res sigmae+adnex dex-1 Res sigmae+ves urinar-2(+APC) Recidiv st p res sigmae-RRA+int ten-1</p> <p>Colectomia totalis-synchr(fl sin/fl dex/desc/polyp</p>	
-------------------------------	---	--

	sigm)+resectio ventriculi-1!! Colectomia subtot+int ten(Ca col transv/subileus)-1!!	
2-Combined operation 2& more organs- Комбинирана резекция – с 2 или повече органи/структури	Amputatio recti a.m. Miles + Miles+hysterect+adnex+vagina-1 Miles-metachron+ves urinar+gl prost-1 Miles+gl prost+sacrum-4(3-exc infiltr sacri) Miles+ves urin+exc infiltr sacri-1 Miles+LHT+adnex bill+vaginae-1 Miles+vaginae+lig sacro-uterinae-1 Recidiv locoregionalis post Miles + Recidiv Miles+sacrum+coccyg-1 Recidiv collect subt+adnexect+cholecyst-1 Recidiv post Hemicolectomiam dextra + Recidiv hemicol dex+int ten+cholecyst-1 Recidiv hemicol dex+int ten+saplins dex+par abd-1 Hemicolectomia dextra + Hemicol dex+int ten+res hep atyp-1 Hemicol dex+int ten+omentum-1 Hemicol dex+int ten+spatii retroper-1 Hemicol dex+capitis pancr+res hep atyp-1 Hemicol dex+capitis pancr+cholecyst+res hep atyp-1 Hemicol dex+LHT+adnex bill-1 Hemicol dex+capsulae adip ren dex+exc infiltr caps pancr-1 Hemicol dex+capsulae adip ren dex+adnex dex-1 Hemicolectomia sinistra + Hemicol sin+PPA+app-1 Hemicol sin+int ten+splenectom-1 Hemicol sin+hemipancreatect sin+splenectom-2 Hemicol sin+res ventric+caudae pancreat-1 Hemicol sin+splenectom+capsulae adip ren-1 Hemicol sin+caudae pancreat-3 Hemicol sin+splenectom +caudae pancreat+par abd-1 Recidiv post hemicol sin+ Recidiv hemicol sin+int ten+par abd-2 Recidiv hemicol sin-colectomia subtotal+int ten+par abd-1!!!! Resectio recti anterior + RRA+LHT+adnex bill-6 (1+hemicol dex-synchr)!! RRA+par abd+app-1 Resectio sigmae + Res. Sigmae+int ten+myomect+salpinx-1 Res. Sigmae+ves urinar+int ten-1 Res. Sigmae+ves urinar+par abd-1 Res. Sigmae+ves urin+int ten+par abd-1 Res. Sigmae +par abd+app-1	45
Общо		117

След внимателно проучване на оперативните протоколи от групата -117 комбинирани оперативни интервенции, поради наличие на изключващи критерии – липса на документирана

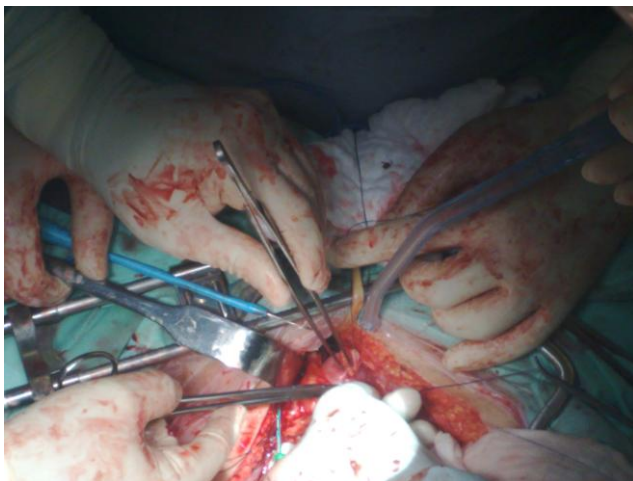
макроскопска инфилтрация – сТ4, наличие на дистантни метастази и нерадикална резекция – сR2, са изключени 14 оперирани пациенти, което свежда броя на изследваната група при сравняване с патохистологичните резултати до 103 оперирани пациенти.

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



Фиг.39 Комбинирана ампутация по Miles + един орган

При съмнение за широка инфилтрация на първичния нисък ректален рак е извършвана комбинирана ампутация в блок с простата (парциална резекция) и кокцигис/дистален прешлен на сакрум – 1, тотална хистеректомия с билатерална аднексектомия и задна влагалищна стена – 1 и запазване на единия яйчник – 1, влагалище и сакро-утеринен лигамент – 1, влагалище и инфилтрация към сакрум – тангенциално – 1, пикочен мехур и парциално-простата – 1.



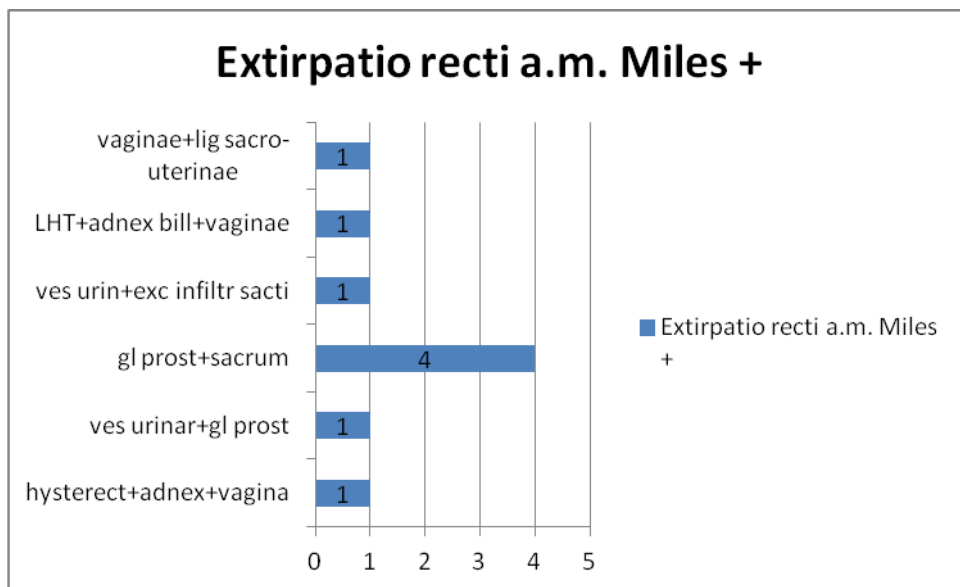
Фиг. 40 Ампутация на ректум + резекция на пикочен мехур с пластика на мехура и реимплантация на уретерите



Фиг.41 Същият случай – широка екстелеваторна ексцизия в перинеалния етап

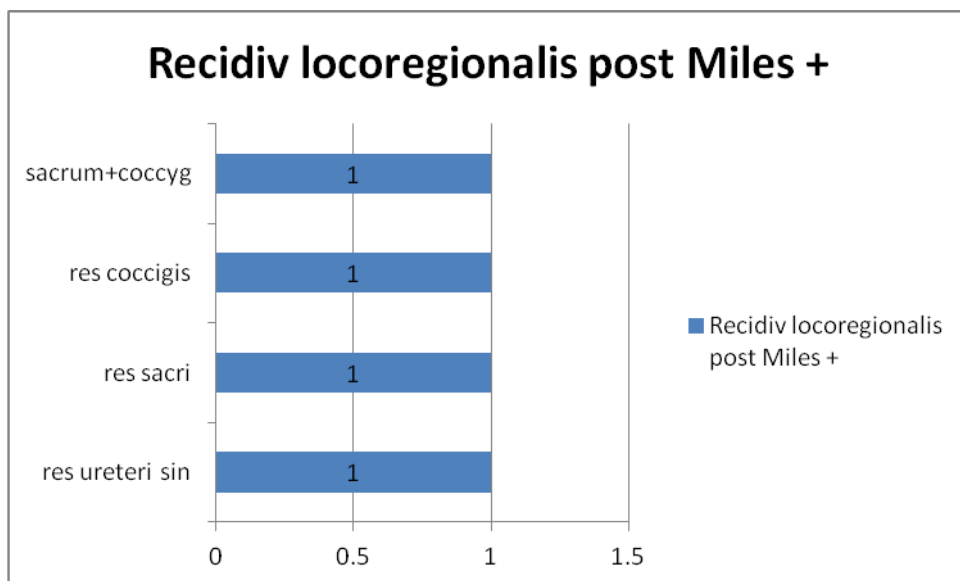


Фиг.42 Същият случай – реконструкция на перинеалния дефект с педикулизирано ламбо – миокутанен флап от правия коремен мускул – отпрепарирание, впоследствие ротиран транспелвикално



Фиг. 43 Комбинирана ампутация по Miles + два/повече органи

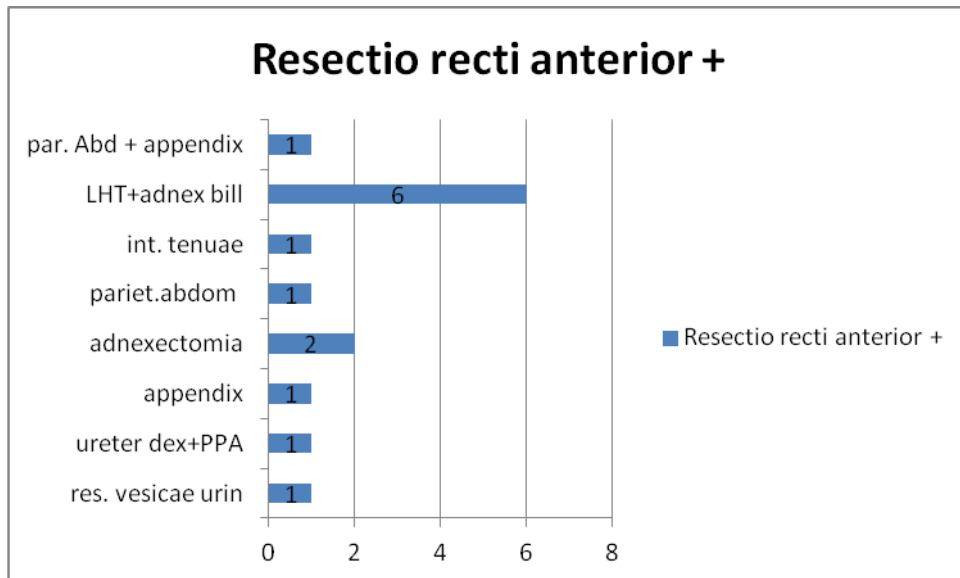
При потенциално радикална екстирпация на локо-регионален рецидив след инициална ампутация на ректума, поради съмнение за малигнено ангажиране, са резецирани в блок кокцигис – 1, кокцигис заедно с дистални 2 сакрални прешлена – 1, тангенциално сакрална фасция с периост – 1, ляв уретер с реконструкция върху стент – 1.



Фиг. 44 Комбинирана ампутация на локо-регионален рецидивен тумор след ампутация по Miles + един или два/повече органи

При локализация на тумора в проксимална или средна трета на ректума или ректум/сигма и макроскопски признаци за локално авансиране са извършвани блокови предни резекции с парциална резекция на тънко черво, предна коремна стена и апендикс, десен уретер и

парциална резекция на пикочен мехур – в единично или двойно съчетание – по 1, тотална хистеректомия с двустранна аднексектомия – в 6 от случаите.

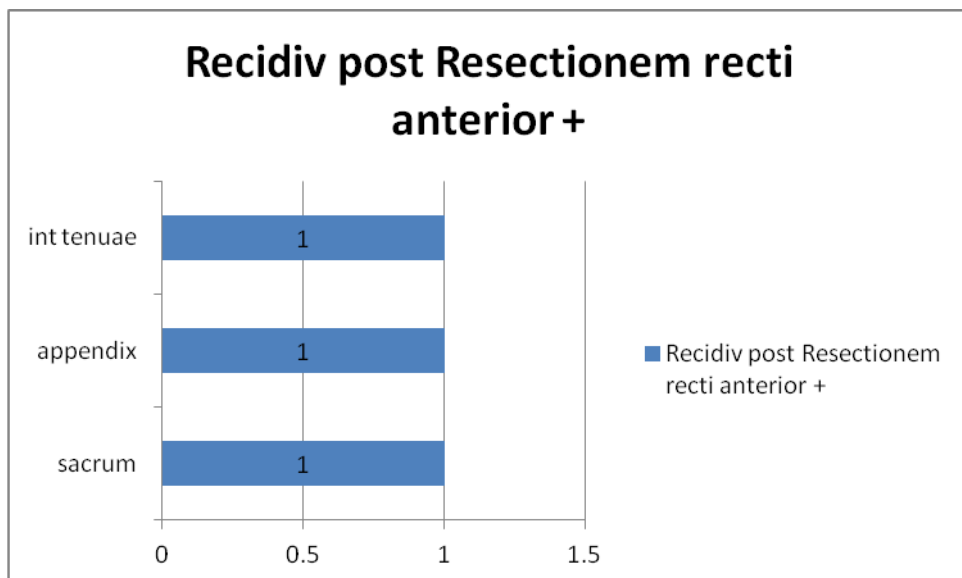


Фиг.45 Комбинирана предна резекция на ректума + един или два/повече органи



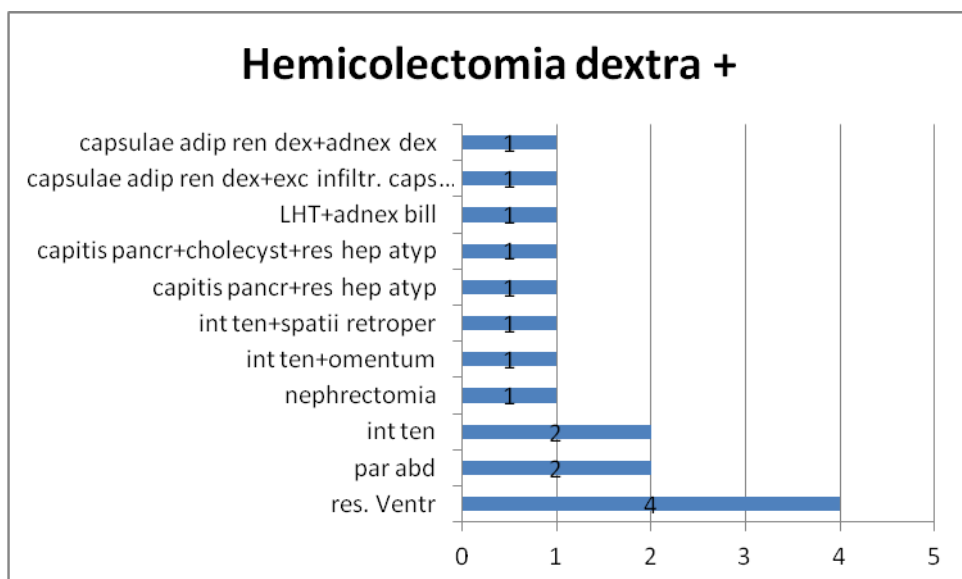
Фиг.46 Оперативен спесимен на блокова предна резекция на ректум + матка и аднекси поради съмнение за малигнена инфилтрация. Метастаза в ляв яйчник от същия карцином.

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

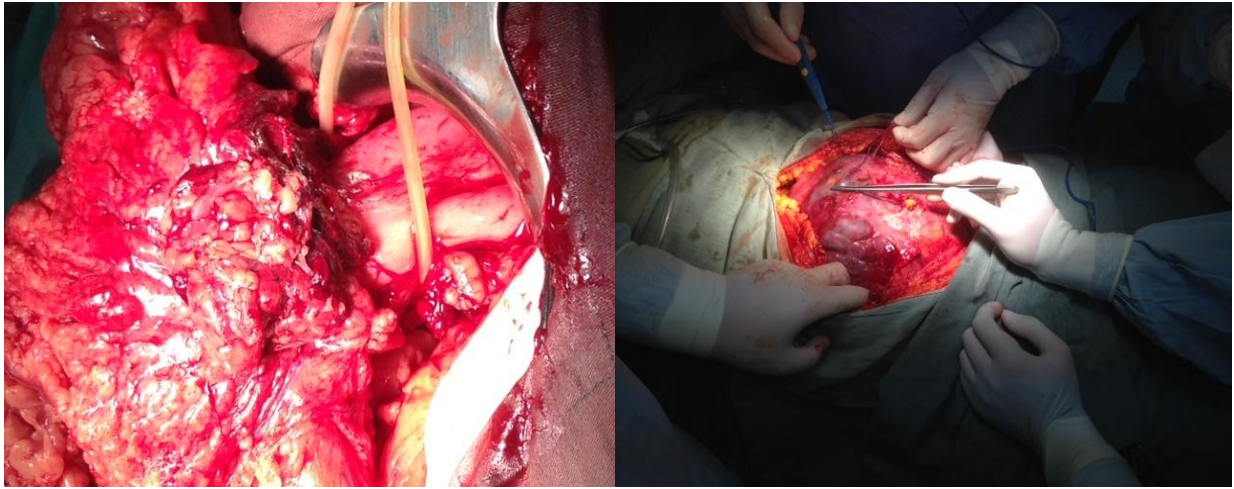


Фиг. 47 Комбинирана резекция на рецидивен тумор след предна резекция на ректума + един или два/повече органи

Локалното авансиране на тумор, локализиран в десния колон, с интраоперативна преценка за постигане на онкологична радикалност е наложило извършване на дясн хемиколектомия заедно с резекция на мастна капсула на десен бъбрек и десен аднекс – 1, капсула на панкреас, холецистектомия, хистректомия с аднексектомия, оментектомия, нефроектомия – по 1 с двойна и тройна комбинация, предна коремна стена – 2, резекция на стомах (Hoffmeister – Finsterer - 2 и клиновидна -2), тънко черво – 2.

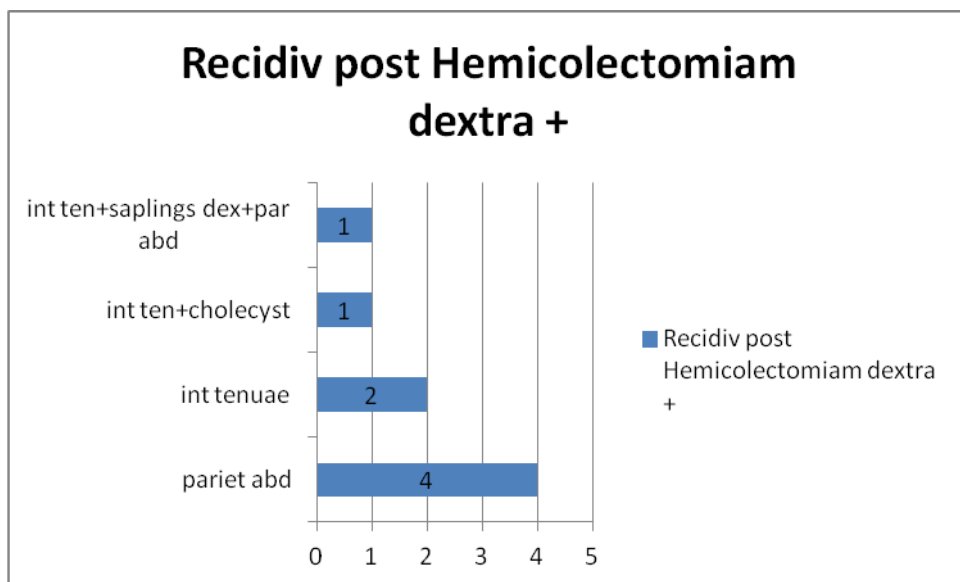


Фиг. 48 Комбинирана дясна хемиколектомия + един или два/повече органи



Фиг. 49 Тумор на колон транзверзум с инфилтрация на гастрocolичен лигамент и стомах - разширена дясна хемиколектомия в блок с клиновидно резецирана инфилтрирана част на стомаха

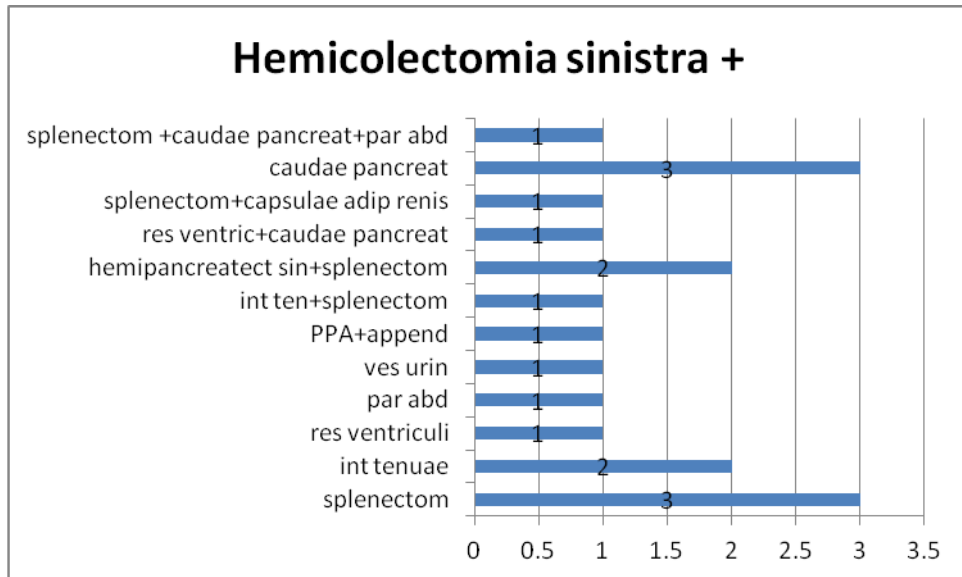
Рецидив след дясна хемиколектомия с ангажиране на околни структури е наложил извършване на екстирпация на рецидивния тумор с допълнителна резекция на тънко черво, дясна маточна тръба и част от предна коремна стена – 1, тънко черво и холецистектомия – 1, и отделно инфилтрация към коремна стена – 4 и тънко черво – 2.



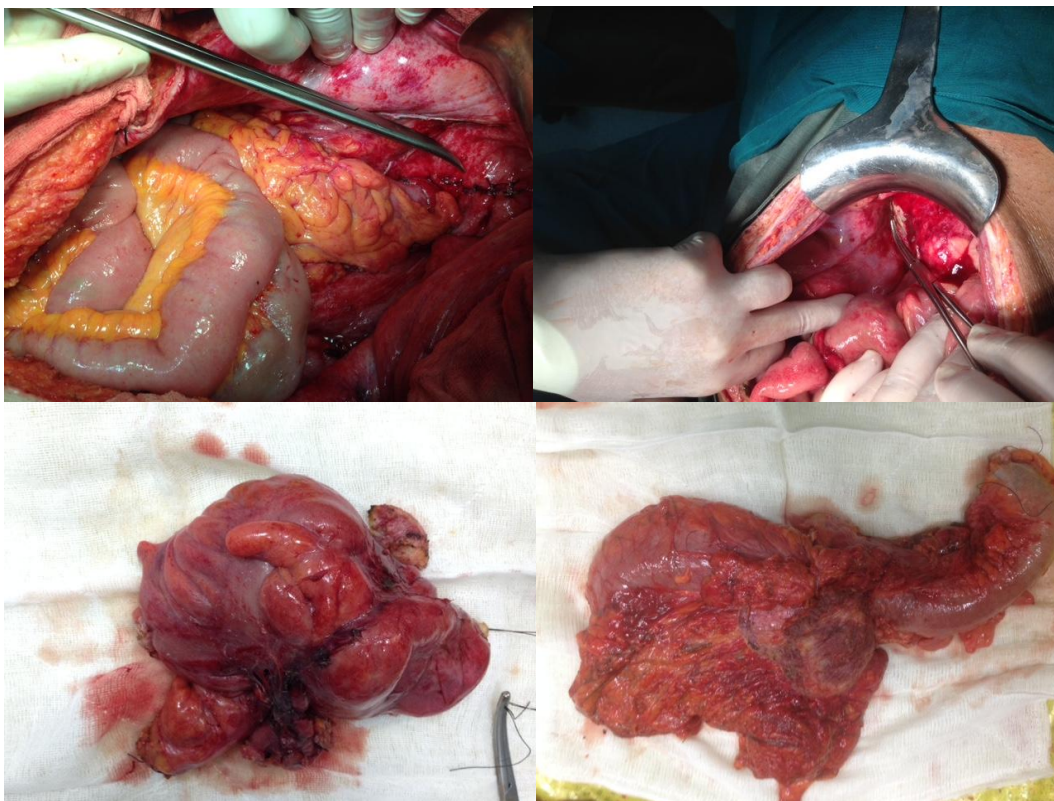
Фиг. 50 Комбинирана резекция на рецидив след дясна хемиколектомия + един или два/повече органи

Изхождане на локално авансирания тумор от левия колон е бил причина за резекция на опашката на панкреаса – 3, заедно със спленектомия и предна коремна стена – 1, спленектомия

с мастна капсула на ляв бъбрек – 1, клиновидна стомашна резекция и опашка на панкреас – 1, лява хемипанкреатектомия и спленектомия – 1, тънкочревна резекция със спленектомия – 1, предна коремна стена и апендектомия (дълъг апендикс с инфилтрация на върха му), пикочен мехур – 1, както и самостоятелно тънко черво – 2 и далак – 3.

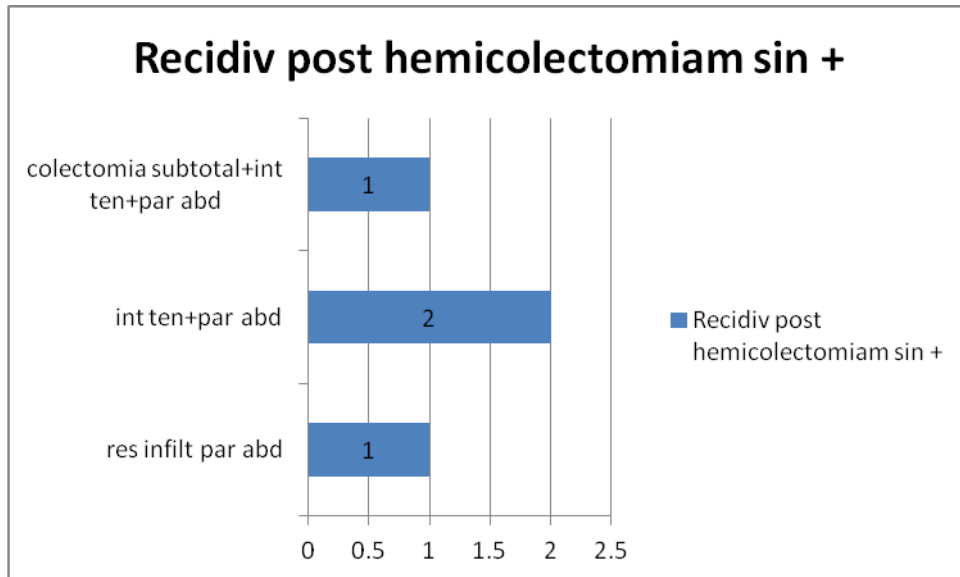


Фиг. 51 Комбинирана лява хемиколектомия + един или два/повече органи



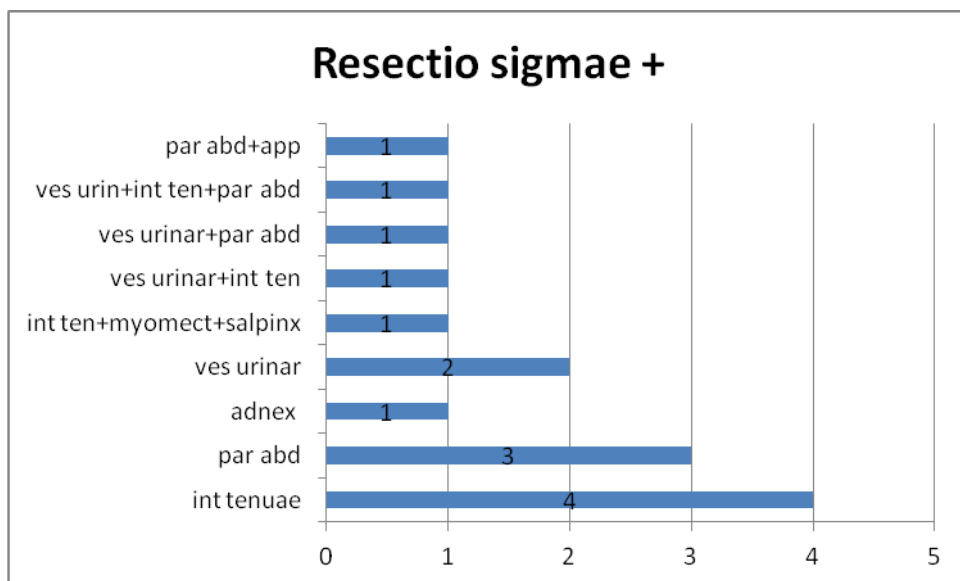
Фиг. 52 Лява хемиколектомия в блок с част от инфилтриран ѝеюнуи и предна коремна стена

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

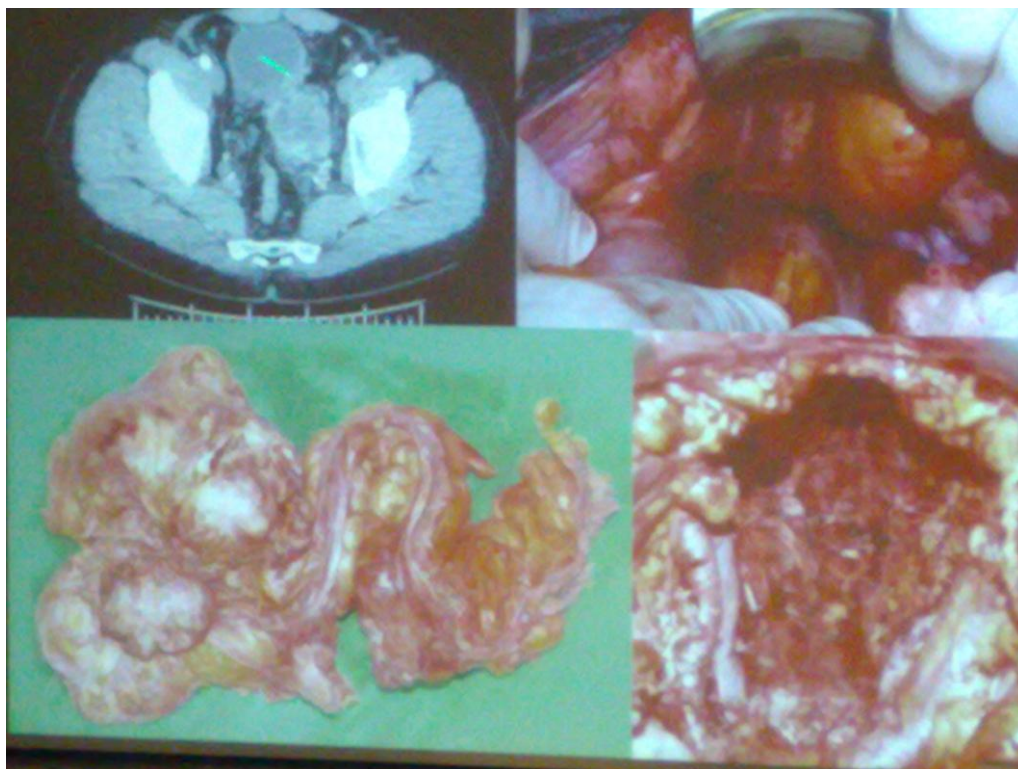


Фиг. 53 Комбинирана резекция на рецидив след лява хемиколектомия + един или два/повече органи

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

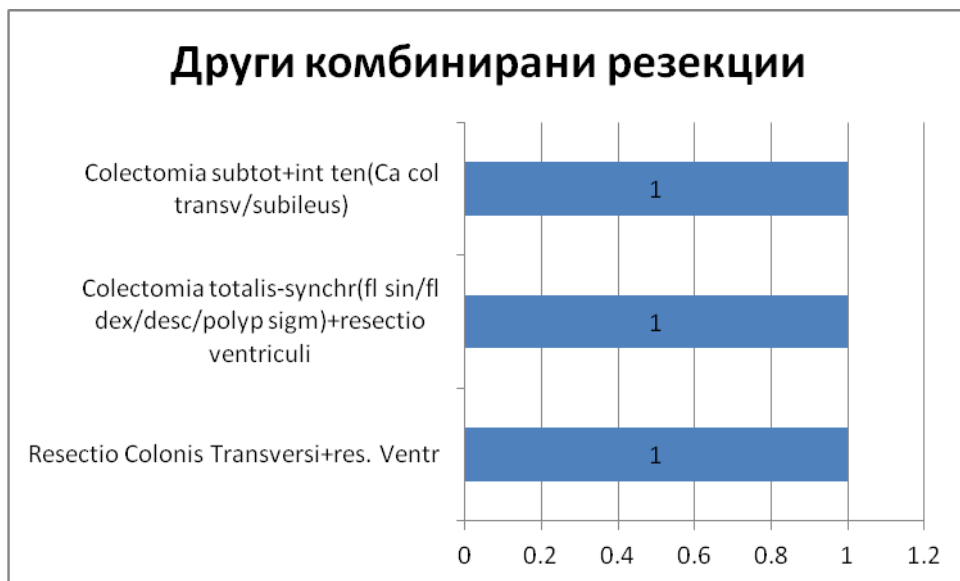


Фиг. 54 Комбинирана резекция на сигмата + един или два/повече органи



Фиг. 55 Блокова резекция на сигма с част от инфилтриран пикочен мехур

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



Фиг. 56 Други комбинирани резекции

При специализацията на дисертанта в TASMC- Tel Aviv Sourasky Medical Center – Israel, 2012г, същият е участвал в оперативното лечение на **5 болни с локално авансирал колоректален карцином**. Проследяването им се извършва дистанционно чрез i-net връзка с ментора – Проф. М. Рабау и колегите му в израелската болница. Разпределението на болните е както следва:

- Мъже-2 (42 и 62г.)/жени-3(61г; 74г; 82г)

- ангажирани органи: - пикочен мехур – 2 (двама мъже 1+десен уретер(+разширена перианалн аексцизия – Crohn-множество перианални фистули) – вертикална m.rectus abd-пластика на перинеума)

- простата – 1(1 мъж)

- тънко черво – 2(жени 1 + сакрум – Hartmann R1)

- десен аднекс – 1(една жена)

Хистологична верификация за малигнена инфилтрация е потвърдена и при 5-те случая R0 резекция е постигната при 4 . При една жена на 82г. R1 инфилтрация в дорзално направление към сакрума – извършен е Hartmann.

5.3 Сравнение на интраоперативната находка с патохистологичния резултат при радикални комбинирани резекции

След извършване на радикална (cR0) комбинирана резекция, отстраненият спесимен от всяка оперативна интервенция е маркиран в съмнителната за инфилтрация зона и изпратен по установения ред в Клиника по обща и клинична патология за щателно хистопатологично изследване и стадиране.

Проучването на информацията от патоанатомичните журнали и фишове за радикално оперираните 108 болни с комбинирани резекции разкрива следните резултати:

Пет от оперираните случаи са изключени от проучването поради липса на данни в документацията от окончателния хистологичен резултат за извършена комбинирана (немоноорганна) блокова резекция поради локално авансирал тумор, което свежда проучваната група до 103 болни.

5.3.1 Хистопатологичен грейдинг

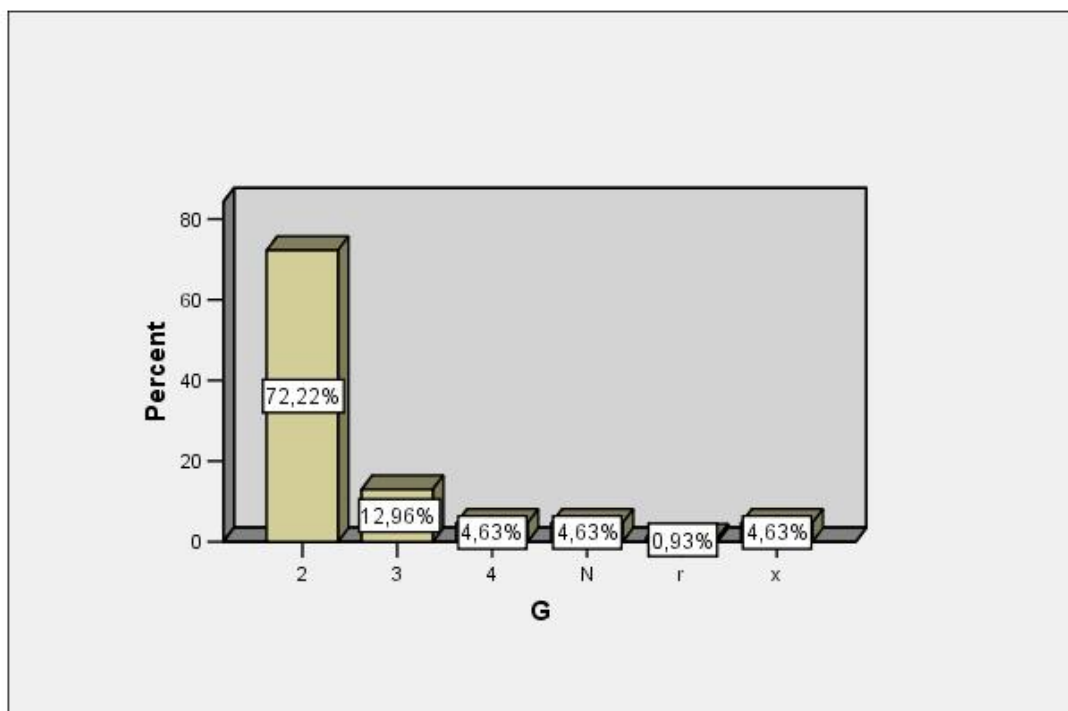
Хистопатологичният грейдинг показва следното честотно разпределение на хистологичната диференциация на резецираните локално авансирани тумори:

Табл. 32 Честотно разпределение на G – категорията на cT4 радикално оперирани тумори

G					
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	G2	78	72,2	72,2	72,2
	G3	14	13,0	13,0	85,2
	G4	5	4,6	4,6	89,8
	N	5	4,6	4,6	94,4

r	1	,9	,9	95,4
x	5	4,6	4,6	100,0
Total	108	100,0	100,0	

G



Фиг. 57 Графично изобразяване на G – категорията на cT4 радикално оперирани тумори

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

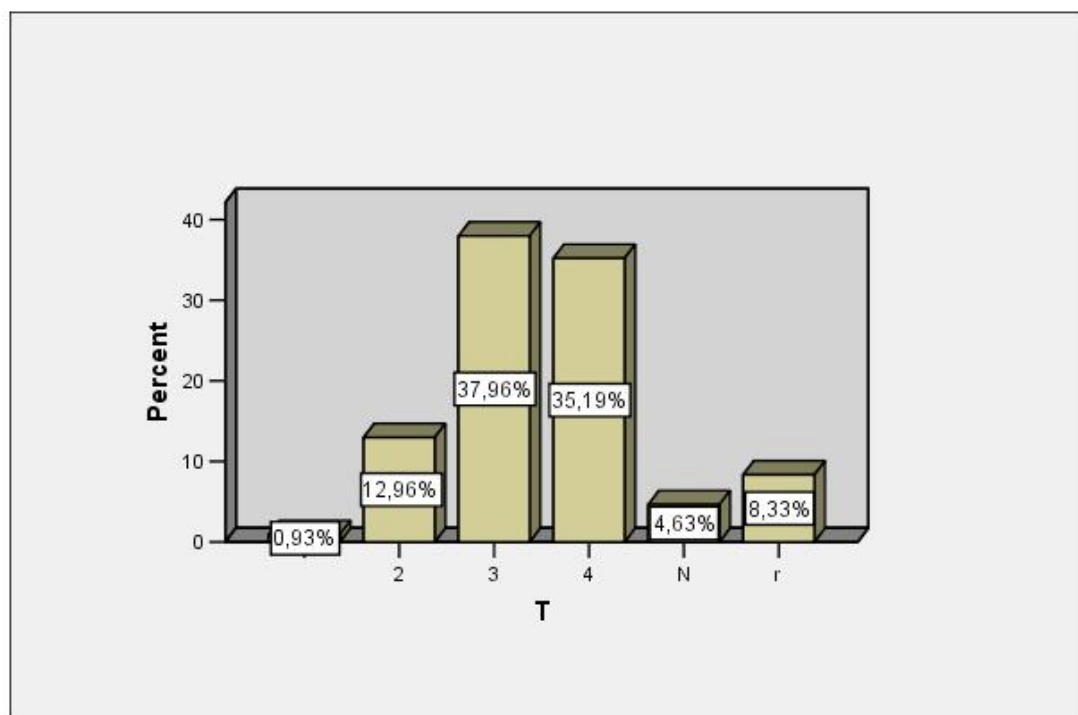
5.3.2 Съвпадение между клинично и патохистологично доказан локално авансирал тумор – cT4/pT4

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

Табл. 33 Честотно разпределение на pT – категорията (n=108 “cT4” радикално оперирани тумори)

T					
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	<u>Tx/r</u>	<u>1</u>	<u>,9</u>	<u>,9</u>	<u>,9</u>
	T2	14	13,0	13,0	13,9
	T3	41	38,0	38,0	51,9
	<u>T4</u>	<u>38</u>	<u>35,2</u>	<u>35,2</u>	<u>87,0</u>
	N	5	4,6	4,6	91,7
	<u>r</u>	<u>9</u>	<u>8,3</u>	<u>8,3</u>	<u>100,0</u>
	Total	108	100,0	100,0	

T



Фиг. 58 Графично изображение на pT – категорията (n=108 “сT4” радикално оперирани тумори)

Резултатите показват, че 35.19% (при разглеждани n=108 случая) от случаите хистопатологичното изследване потвърждава клинично suspectния локално авансирал характер на малигнения процес, което показва сигнификантност ($p < 0.05$) по отношение на презумпцията за локално авансиране спрямо липсата на такова при потвърдителния характер на окончателния хистологичен резултат. При корекция, свързана с отпадането на 5 клинични

случая от проучването по критерии, коригираният процент е още по-висок - 36.90%. В останалите случаи (большинството са pT3 – 37.96%) се касае за перитуморен възпалителен процес с немалигнена адхезия към околни структури и органи. Трябва да се отбележи, че едва през последните 3 години хистопатолозите отбелязват подкатегориите „pT4a” и „ pT4b” и то не при всички случаи. В десет случая се казва за рецидивен тумор “r” – като при всички тях има локо-регионална малигнена инфилтрация. Конкретните локализации на пред- и интраоперативно определения като „локално авансирал” тумор – основание за „потенциално куративна” комбинирана резекция и данните за съответното постоперативно хистопатологично потвърждение на локално напредналия характер са отразени на следната таблица .

Табл. 34 Съответствие на клиничната и патохистологична диагноза по локализации на туморите

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

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

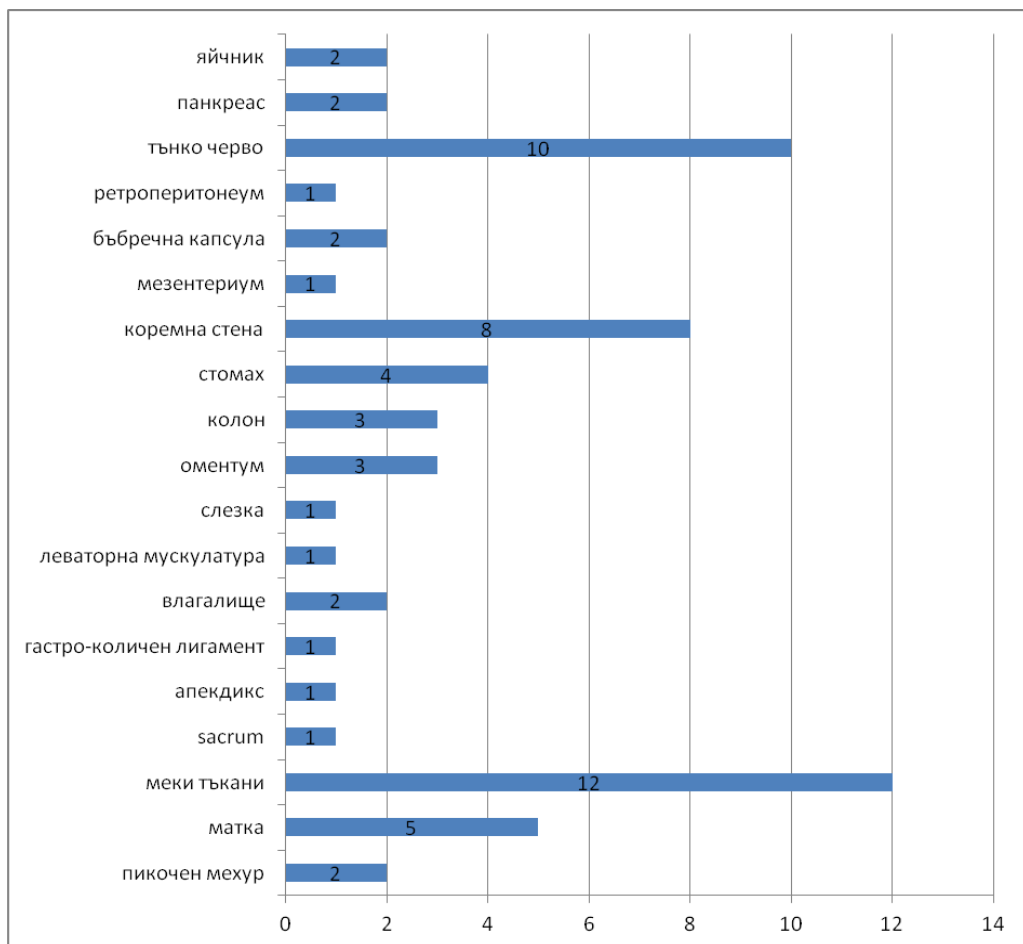
5.3.3 Малигнена инфилтрация при pT4-туморите

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

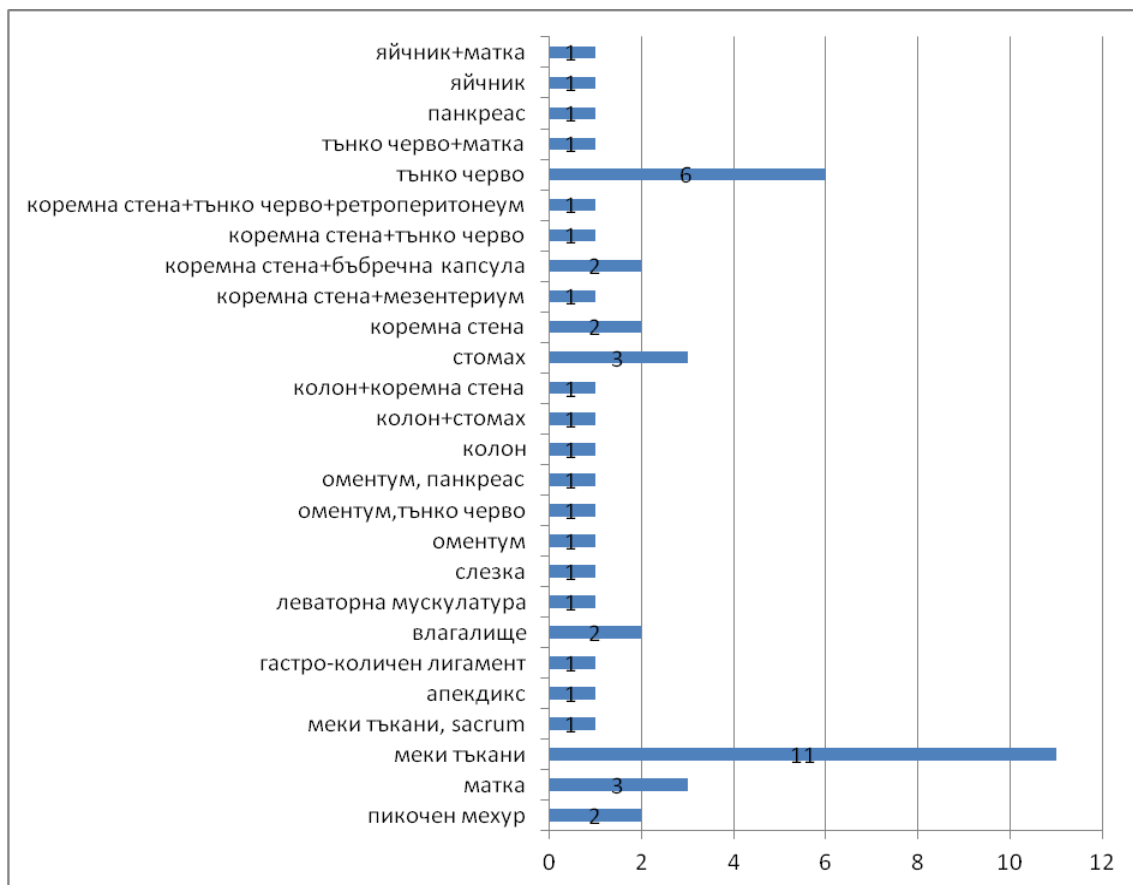
Табл. 35 Честотно разпределение на хистопатологично установена инфилтрация на рТ4 тумора към съседни структури/органи

инфилтрация_към					
	Код	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	/	54	50,0	50,0	50,0
	1	2	1,9	1,9	51,9
	12	3	2,8	2,8	54,6
	13	11	10,2	10,2	64,8
	13,15	1	,9	,9	65,7
	14	1	,9	,9	66,7
	16	1	,9	,9	67,6
	17	2	1,9	1,9	69,4
	18	1	,9	,9	70,4
	19	1	,9	,9	71,3
	2	1	,9	,9	72,2
	2,7	1	,9	,9	73,1
	2,8	1	,9	,9	74,1
	3	1	,9	,9	75,0
	3,4	1	,9	,9	75,9
	3,5	1	,9	,9	76,9
	4	3	2,8	2,8	79,6
	5	2	1,9	1,9	81,5
	5,10	1	,9	,9	82,4
	5,6	2	1,9	1,9	84,3
	5,7	1	,9	,9	85,2
	5,7,11	1	,9	,9	86,1
	7	6	5,6	5,6	91,7
	7,12	1	,9	,9	92,6
	8	1	,9	,9	93,5
	9	1	,9	,9	94,4
	9,12	1	,9	,9	95,4
	N	5	4,6	4,6	100,0
	Total	108	100,0	100,0	

Код/инфилтрация към
1- пикочен мехур
2-оментум
3-колон
4-стомах
5-предна коремна стена
6-бъбречна мастна
капсула
7-тънко черво
8-панкреас
9-яйчник
10-мезентериум
11-ретроперитонеум
12-матка
13-меки тъкани
14-апекдикс
15-сакрум
16-гастро-количен
лигамент
17-влагалище
18-леваторна мускулатура
19-слезка
/ - няма инфилтрация
N - изключен от
проучването по критерии

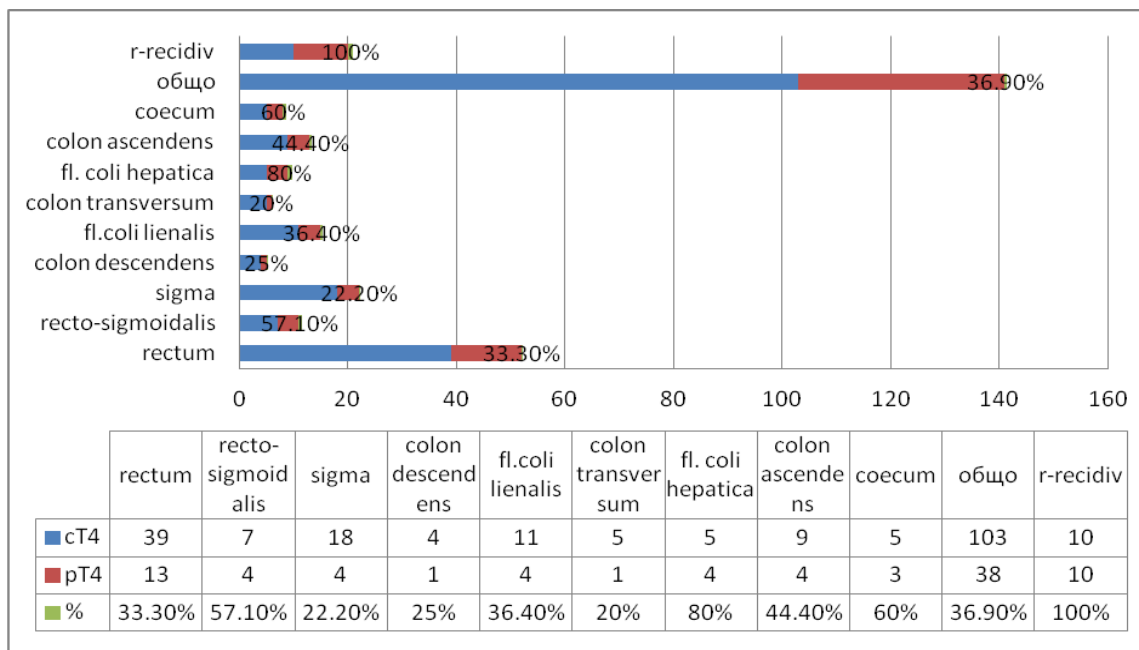


Фиг.59 Графично изображение на хистопатологично установена инфилтрация на pT4 тумора към съседни структури/органи (по структури/органи)



Фиг. 60 Графично изображение на хистопатологично установена инфилтрация на pT4 тумора към съседни структури/органи (по съчетания)

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



Фиг.61 Сравнително (абсолютни стойности и фигуративно) изображение на патохистологичното потвърждение на локално авансиран характер на туморите по локализации (при n=103)

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

5.3.4 Определяне на pN-категорията при клинично ЛАКРК – cT4

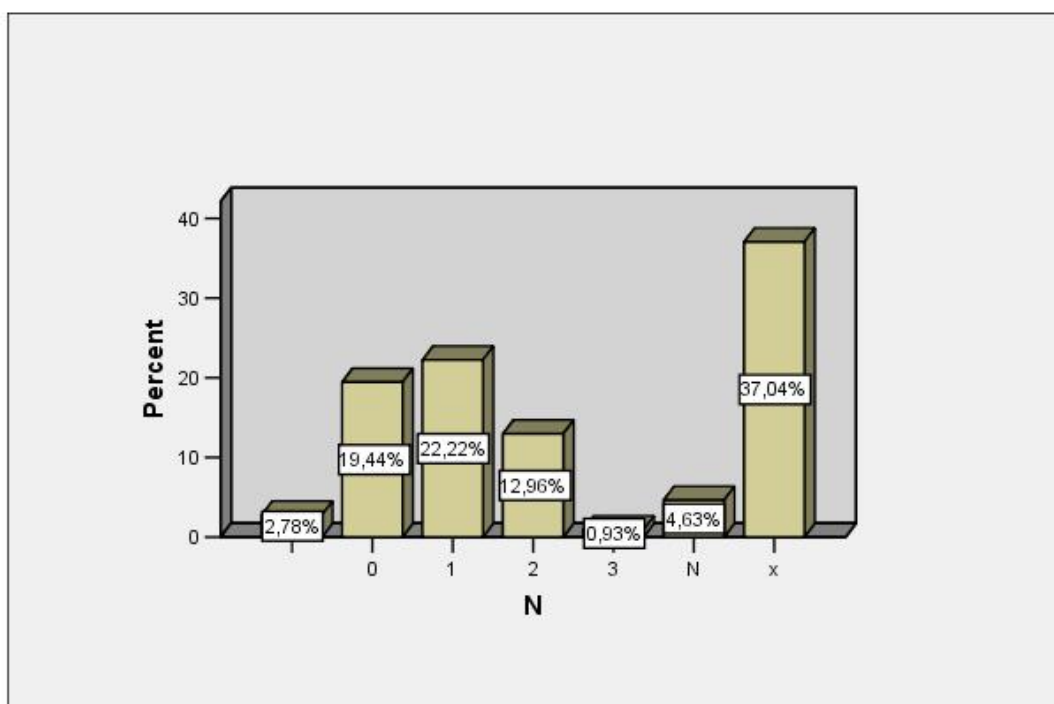
По отношение на метастатичното засягане на регионалните лимфни възли, потвърдено при патохистологичното изследване на отстранените оперативни препарати данните показват следното:

Табл. 36 Честотно разпределение на pN-категорията

N		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid		3	2,8	2,8	2,8
	pN0	21	19,4	19,4	22,2

pN1	24	22,2	22,2	44,4
pN2	14	13,0	13,0	57,4
pN3	1	,9	,9	58,3
N(отпаднали)	5	4,6	4,6	63,0
x	40	37,0	37,0	100,0
Total	108	100,0	100,0	

N



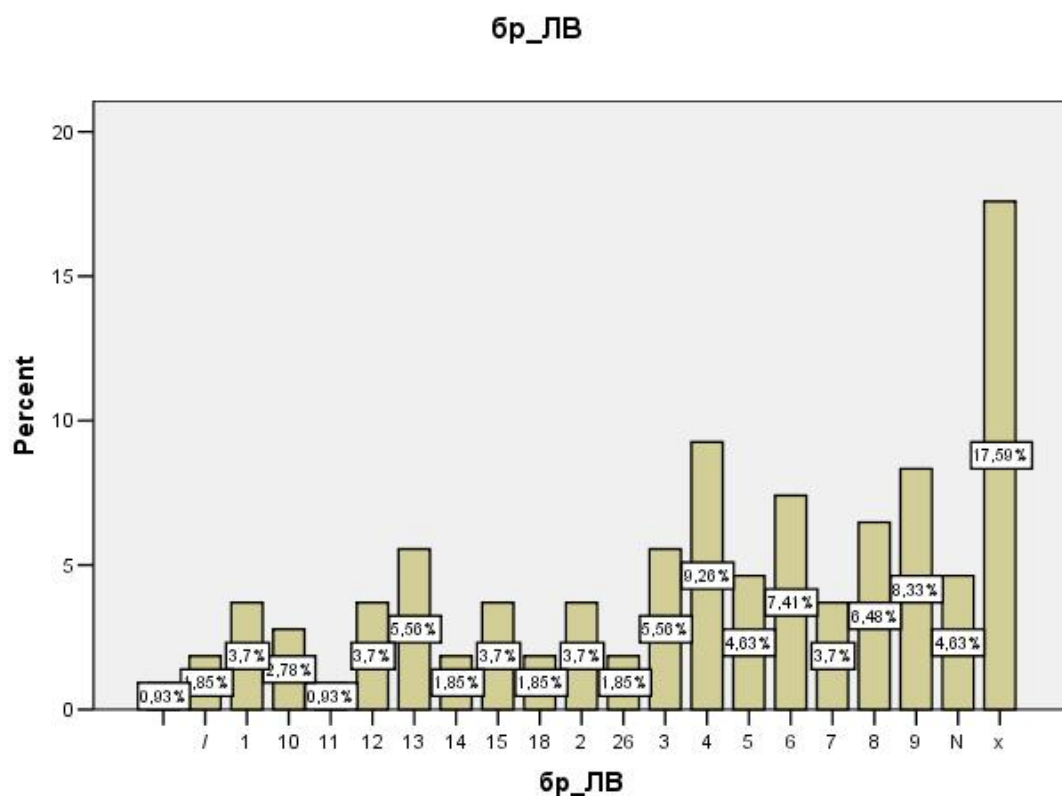
Фиг.62 Схематично изображение на pN-категорията

N(отпаднали) са петте изключени случая. Най-голям процент съставляват нодално позитивните pN1 случаи (22.2%). При проучването на хистологичните фишове и журнали прави впечатление, че в над 39% от разглежданите блокови резекции N-статусът не е адекватно определен при патохистологичното изследване, което представлява една негативна характеристика, особено в първата половина на разглеждания период. След 2008г. случаите с неадекватно определяне на нодалния статус са единични, но за съжаление и днес при разглеждане на официалната документация от патохистологичното изследване на оперативно отстранени спесимени при операции на колоректален рак, независимо от това дали е органно локализиран или локално авансирал тумор, нерядко броят на описаните изследвани лимфни възли е под минимално изискуемия – 12 отстранени и изследвани лимфни възли. Причините за това са или неадекватна интраоперативна лимфна дисекция, или некачествено обработване на спесимена от изследващия патологоанатом без използване на всички достъпни техники за щателно изолиране и изследване на всички налични в материала лимфни възли. От

проучваната документация личат случаи на определяне на нодалния статус като „pN0”, „pN1” или „pN2” при изолирани и изследвани под 12 броя лимфни възли (един от случаите е определен като „pN3”), а според възприетата TNM – класификация, дори и в по-старите й издания, това следва да бъде определено като “pNx”. Некоректното отчитане на нодалния статус води до погрешно окончателно стадиране на пациента и неадекватно решение при разглеждането му от онкологичния комитет по отношение на адювантната терапия.

Табл. 37 Честотно разпределение на брой отстранени и изследвани лимфни възли в изследваните cT4-пациенти

брой_ЛВ					
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid		1	,9	,9	,9
	/	2	1,9	1,9	2,8
	1	4	3,7	3,7	6,5
	10	3	2,8	2,8	9,3
	11	1	,9	,9	10,2
	12	4	3,7	3,7	13,9
	13	6	5,6	5,6	19,4
	14	2	1,9	1,9	21,3
	15	4	3,7	3,7	25,0
	18	2	1,9	1,9	26,9
	2	4	3,7	3,7	30,6
	26	2	1,9	1,9	32,4
	3	6	5,6	5,6	38,0
	4	10	9,3	9,3	47,2
	5	5	4,6	4,6	51,9
	6	8	7,4	7,4	59,3
	7	4	3,7	3,7	63,0
	8	7	6,5	6,5	69,4
	9	9	8,3	8,3	77,8
	N	5	4,6	4,6	82,4
	x	19	17,6	17,6	100,0
	Total	108	100,0	100,0	



Фиг. 63 Графично изображение на брой отстранени и изследвани лимфни възли в изследваната група – сТ4-пациенти

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

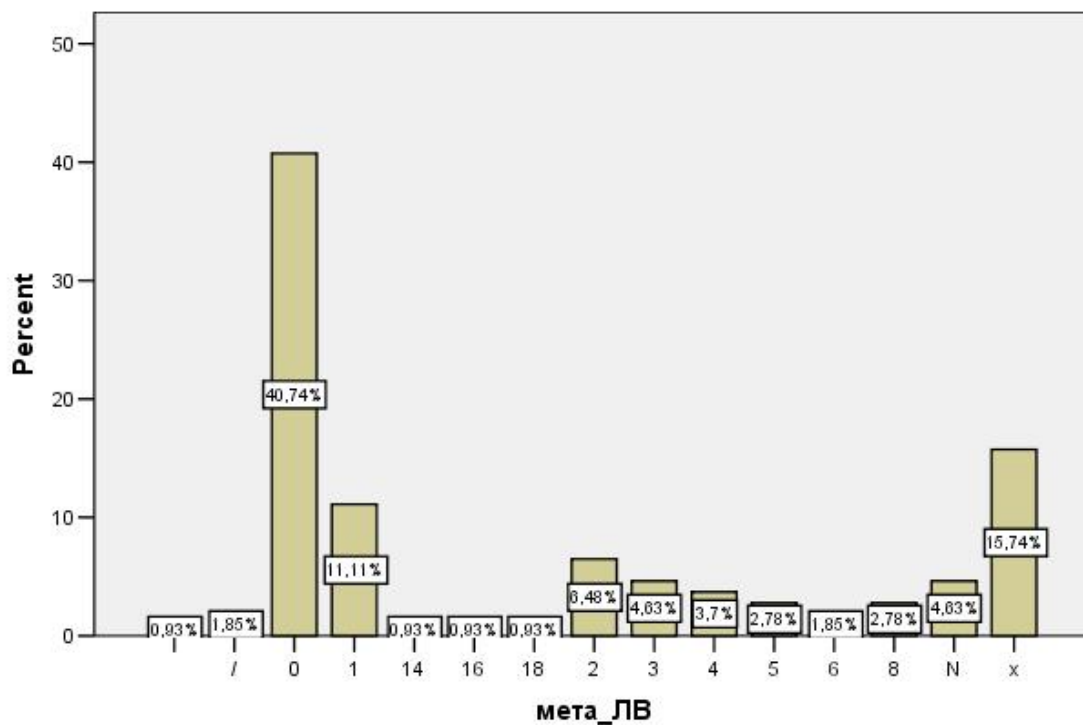
По отношение на метастатичното засягане на изолираните и изследвани лимфни възли, данните са следните:

Табл. 38 Честотно разпределение на метастатичните лимфни възли при групата сТ4-пациенти

мета_ЛВ					
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid		1	,9	,9	,9
	/	2	1,9	1,9	2,8
	0	44	40,7	40,7	43,5

1	12	11,1	11,1	54,6
14	1	,9	,9	55,6
16	1	,9	,9	56,5
18	1	,9	,9	57,4
2	7	6,5	6,5	63,9
3	5	4,6	4,6	68,5
4	4	3,7	3,7	72,2
5	3	2,8	2,8	75,0
6	2	1,9	1,9	76,9
8	3	2,8	2,8	79,6
N	5	4,6	4,6	84,3
x	17	15,7	15,7	100,0
Total	108	100,0	100,0	

мета_ЛВ



Фиг. 64 Графично изображение на метастатичните лимфни възли в групата cT4-пациенти

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

5.3.5 Изследване на метастатичен индекс в групата cT4-пациенти

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

Табл. 39 Разпределение по групи според Метастатичен индекс (MI) на групата cT4-пациенти

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

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

5.3.6 Далечни метастази в клинично определените ЛАКРК - cT4

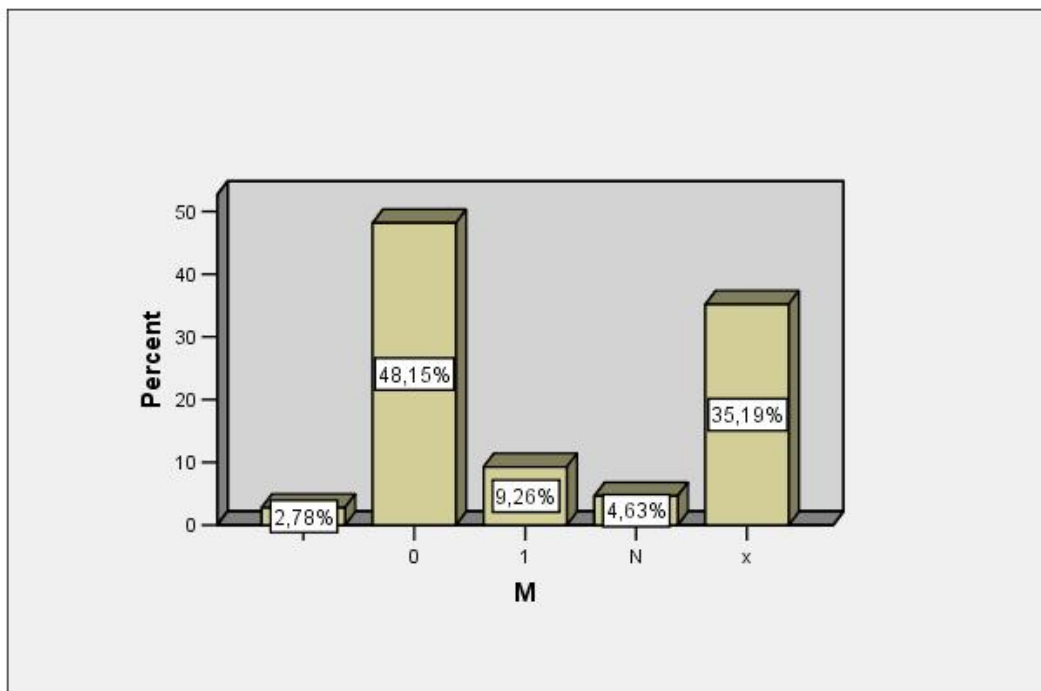
Разглеждайки наличието или липсата на дистантни метастази в проучваната група болни, данните имат сладната визуализация:

Табл. 40 Честотно разпределение на pM-категорията в групата cT4-пациенти

M					
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid		3	2,8	2,8	2,8

0	52	48,1	48,1	50,9
1	10	9,3	9,3	60,2
N	5	4,6	4,6	64,8
x	38	35,2	35,2	100,0
Total	108	100,0	100,0	

M



Фиг. 65 Графично изображение на rM-категорията в проучваната група - cT4-пациенти

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

5.3.7 Определяне на „чистота” на резекционните линии в cT4-групата (клинични ЛАКРК)

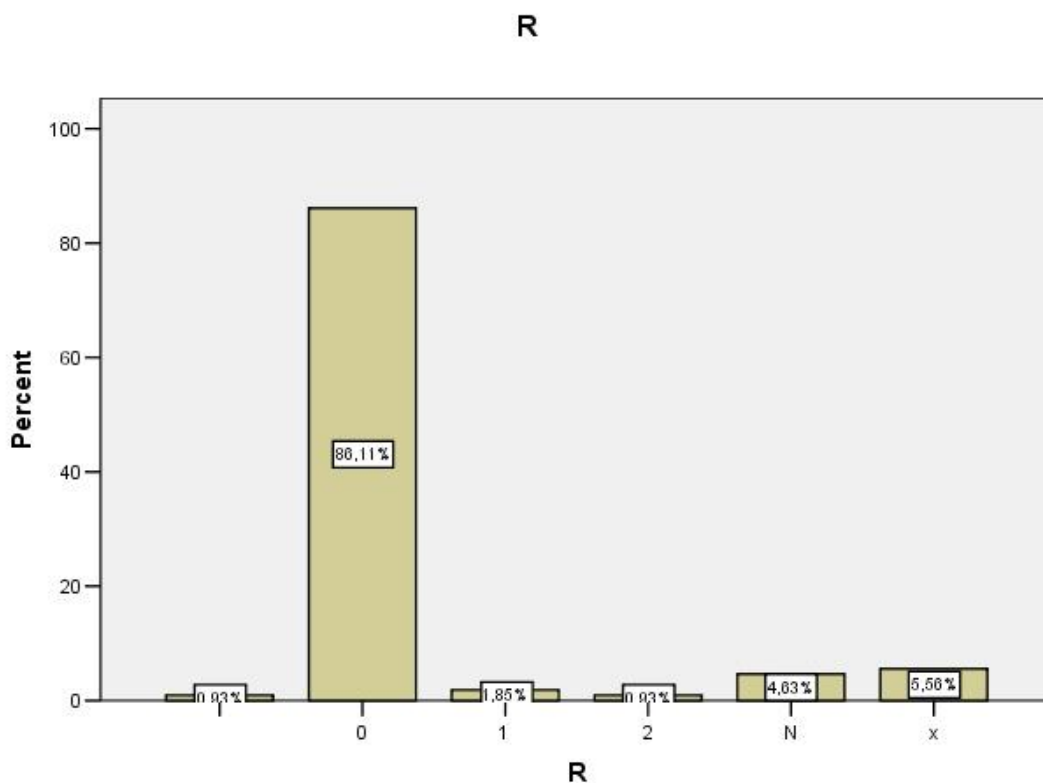
Проучвайки патохистологичното установяване на „чистотата“ на резекционните линии при радикално оперираните болни с локално авансирани тумори даваме следната визуализация на данните:

Табл. 41 Честотно разпределение на pR – категорията на проучваните пациенти (общо n=108, като N=5 са изключени от проучването по критерии)

pR-категория					
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid		1	,9	,9	,9
	0	93	86,1	86,1	87,0
	1	2	1,9	1,9	88,9
	2	1	,9	,9	89,8
	N	5	4,6	4,6	94,4
	x	6	5,6	5,6	100,0
	Total	108	100,0	100,0	

Табл. 42 Честотно разпределение на pR – категорията на проучваните пациенти, стратифицирано според pT-категория

pR_групи при pT-групи					
Crosstabulation					
Count					
		Нови_групи			Total
		1 T4	2 r	3 T2+T3	
pR		0	0	1	1
	0	32	7	54	93
	1	2	0	0	2
	2	1	0	0	1
	x	3	3	0	6
Total		38	10	55	103



Фиг.66 Графично изображение на pR – категорията на проучваните пациенти (общо n=108, като N=5 са изключени от проучването по критерии)

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

5.3.8 pR – категория при хистологично доказани (pT4) ЛАКРК

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

Табл. 43 Разпределение на pR-категорията при хистологично потвърдените pT4-пациенти

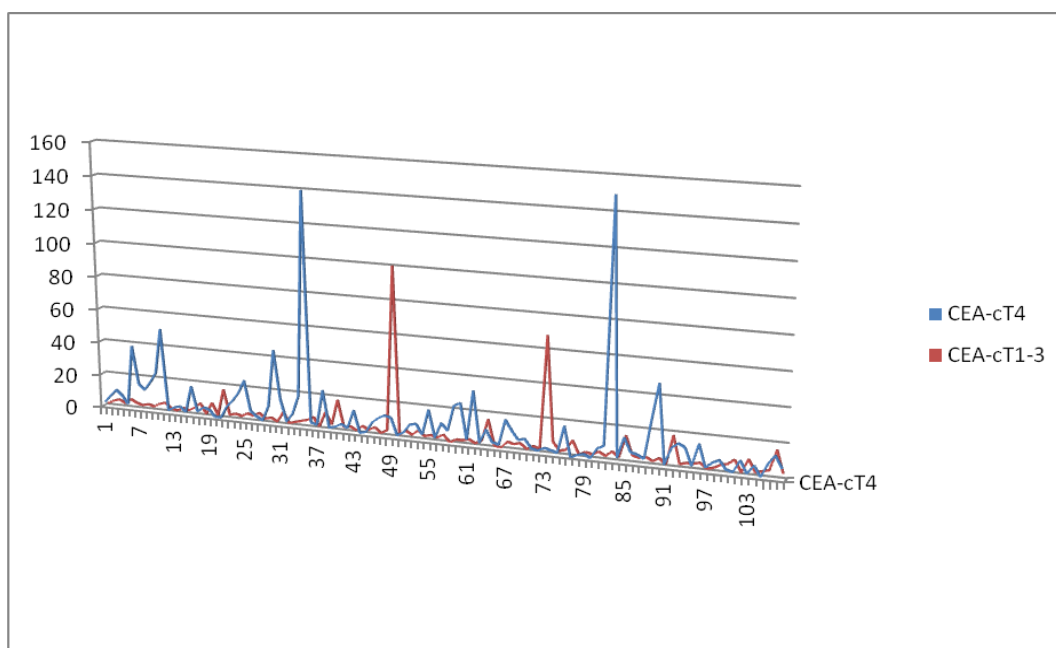
Групи_pT4					
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	1 pT4R0+rR0	39	81,3	81,3	81,3
	2 pT4R1	2	4,2	4,2	85,4
	3 pT4R2	1	2,1	2,1	87,5
	4 pT4Rx+rRx	6	12,5	12,5	100,0
	Total	48	100,0	100,0	

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

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

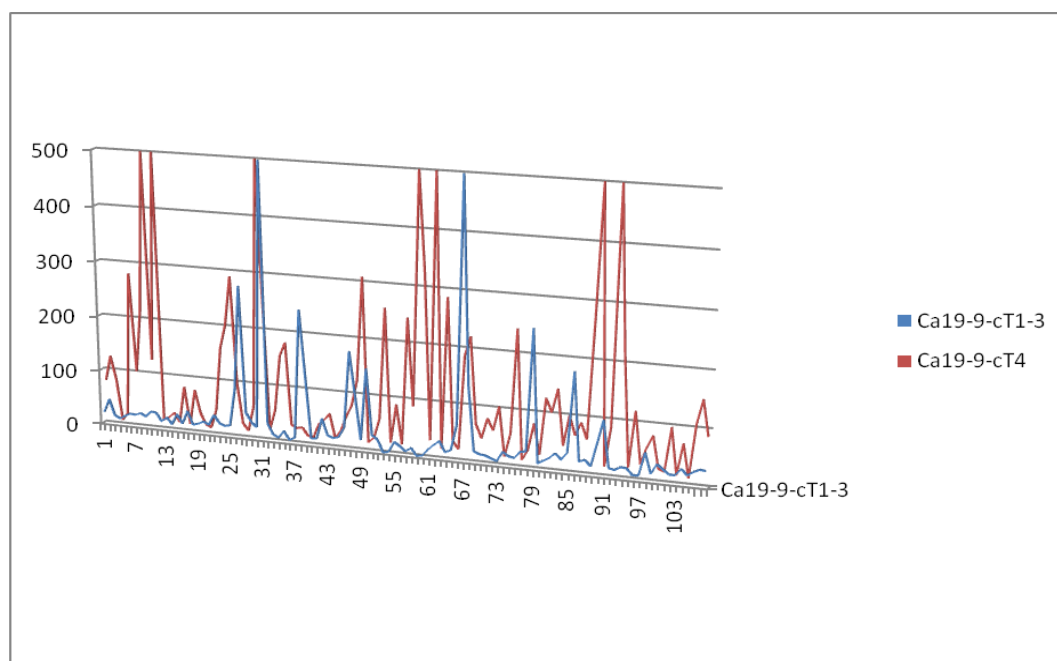
5.3.9.1 Карциноембрионален антиген и Ca 19-9

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



Фиг. 67 Разпределение на СЕА в групите с локално авансирани и локално неавансирани тумори

Същата е зависимостта при изследване на серумното ниво на специфичния за колоректален карцином туморен маркер Ca19-9 (горна референтна стойност 37.0 U/ml) със статистическа значимост на общо повишените нива в групата на локално авансиралите тумори ($p=0.039$). И тук при случаите с далечна генерализация на заболяването се отбелязва сигнификантно увеличение на изследваните стойности спрямо горната граница на нормата, докато в редица случаи, както и при нивата на СЕА, при хистологично потвърден локално авансирал тумор – рТ4 без наличие на дистантни метастази, стойностите на туморните маркери са в референтни граници.



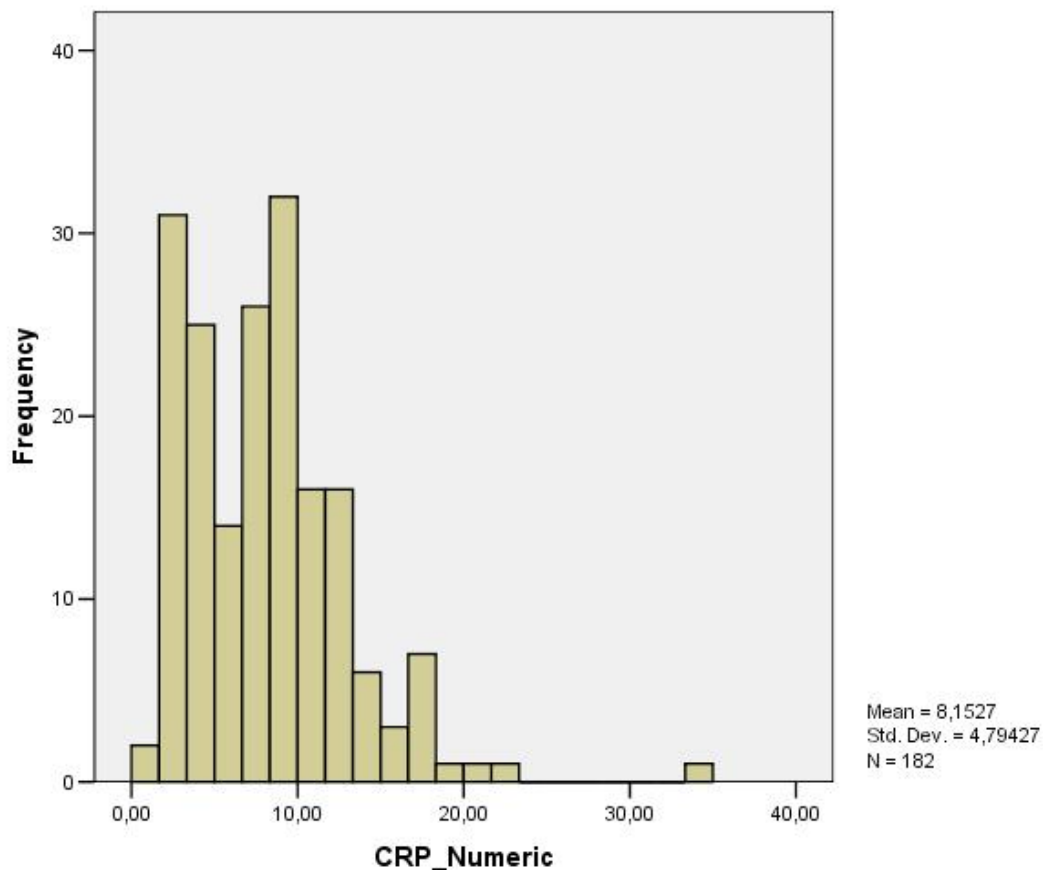
Фиг.68 Разпределение на Ca19-9 в групите с локално авансирани и локално неавансирани тумори

5.3.10 Определяне на хистологични и инфламаторни маркери при локално авансирал колоректален карцином – Jass-Klintrup; Petersen prognostic Index (PI); Glasgow Prognostic Score – функция на преживяемостта

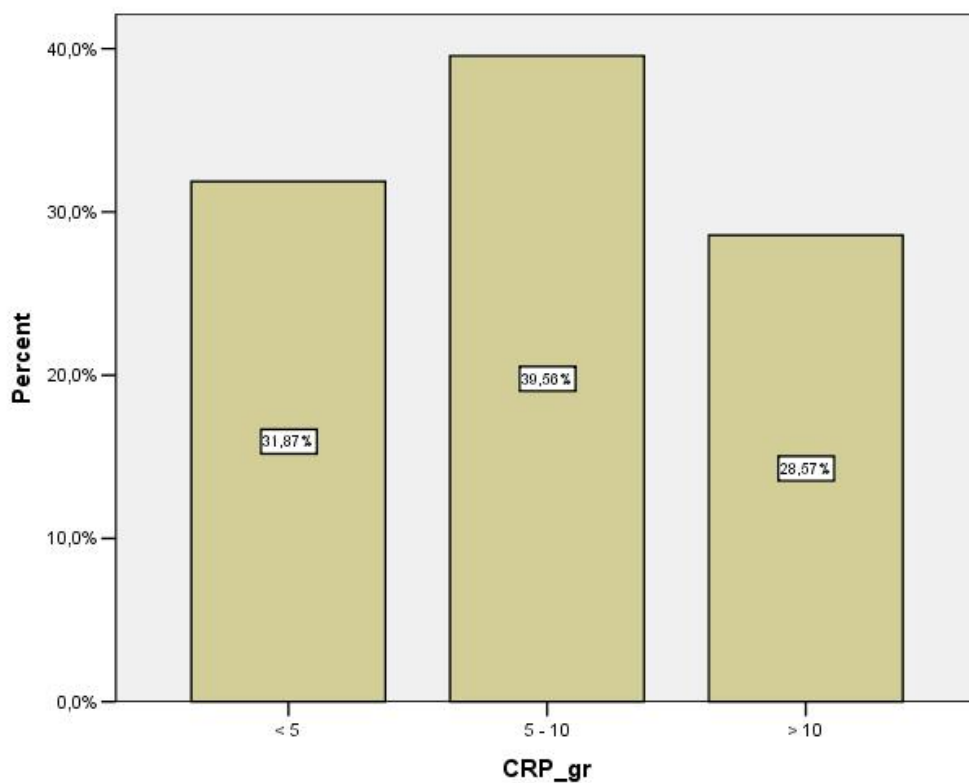
5.3.10.1 Определяне на стойностите на С-реактивен протеин в проучваните болни – функция на преживяемостта

CRP Представява β_2 -глобулин. Синтезира се в черния дроб. Повишава се няколко часа след началото на възпалителен процес. Има молекулна маса 140 000 Da. CRP е един от острофазовите протеини на възпалителния процес, които са компоненти на вродените имунни отговори, с увеличение след инфекции, травми, изгаряния, некроза на тъкани, възпалителни процеси и тумори. Близък по значение е така нареченият високочувствителен С-реактивен

протеин (high sensitive CRP). Приетите референтни граници в клиничната лаборатория в периода на проучване са до 5 mg/l. Както бе подчертано в литературния обзор, редица автори съобщават, че преоперативните нива на CRP при пациенти с напреднал стадий на колоректален тумор са значително и сигнификантно по-високи от тези при пациенти с ранен стадий на заболяването. Освен това, повишени нива на CRP или IL-6 при пациенти с колоректален карцином са свързани с туморния стадий и рецидива на тумора, както и с намалената преживяемост. При болните от нашето проучване изследване на нивото на серумния С-реактивен протеин е извършвано на планово оперираните 182 болни със съмнение за локално напреднал процес, без съмнение за такъв и рецидивните карциноми.

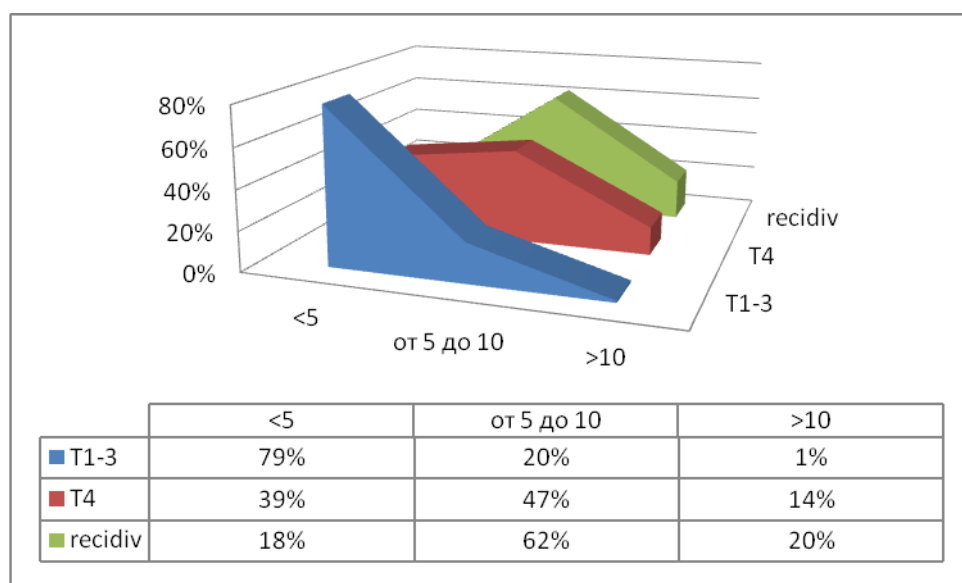


Фиг. 69 Честотно разпределение на стойностите на С-реактивен протеин (предоперативно установен) при изследваните болни



Фиг. 70 Процентно разпределение на болни с изследван CRP по групи стойности - общо

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



Фиг. 71 Разпределение на CRP според рТ-категорията

Изследвайки преживяемостта в зависимост от стойностите разделихме болните на три групи – първа – стойности до горната референтна граница; втора – пациенти с двойно увеличение на CRP и трета – болни със стойности двойно и повече над горната референтна граница.

Табл. 44 *Kaplan-Meier* разпределение на преживяемост в зависимост от CRP

Means and Medians for Survival Time								
CRP_gr	Mean(a)				Median			
	Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval		Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound			Lower Bound	Upper Bound
< 5	36,903	2,075	32,836	40,970
5 - 10	21,962	2,271	19,511	24,413	26,000	,000	.	.
> 10	11,600	3,935	8,887	13,313
Overall	33,350	1,666	25,084	36,616

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

В група **CRP_gr < 5** средната преживяемост е 36,903 (32,836 ÷ 40,970);

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

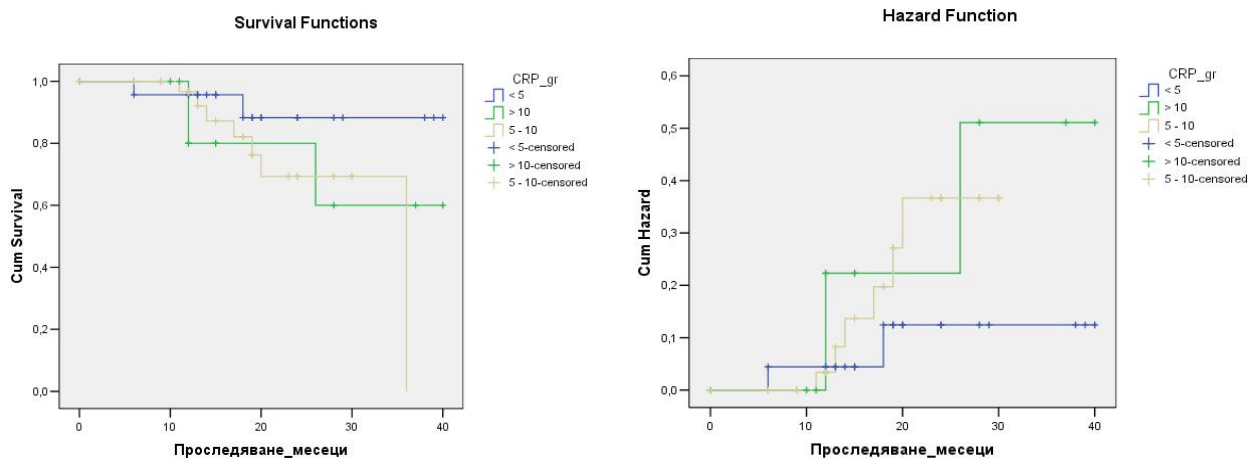
В група **CRP_gr > 10** средната преживяемост е 11,600 (8,887 ÷ 13,313).

Табл. 45 *Log Rank* тестът за преживяемост в отделните групи стойности на CRP

Pairwise Comparisons							
	CRP_gr	< 5		5 - 10		> 10	
		Chi-Square	Sig.	Chi-Square	Sig.	Chi-Square	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	< 5			2,420	,0031	1,550	,002
	5 - 10	2,420	,003			,000	,004

	> 10	1,550	,002	,000	,004		
--	------	-------	------	------	------	--	--

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

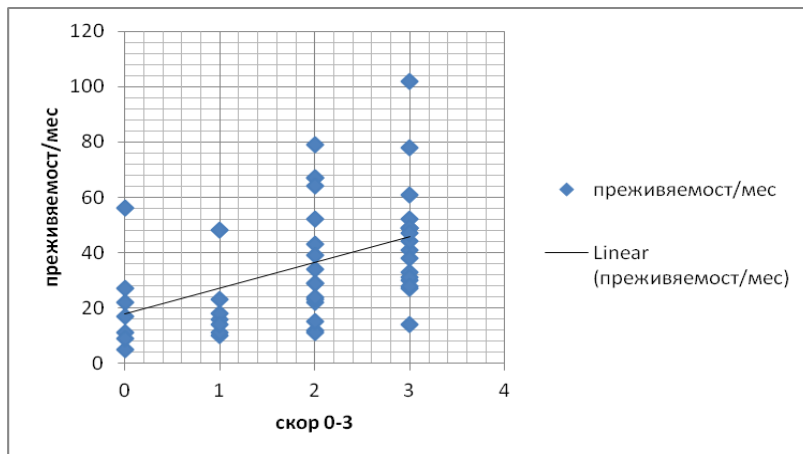


Фиг.72 Преживяемост на изследваните болни в зависимост от стойностите на CRP (рисков фактор за преживяемостта)

5.3.10.2 Jass-Klintrup-критерий

Идеята на проучването и определянето на подобни хистологични и инфламаторни маркери при локално авансирани колоректални тумори се базира на презумпцията, че при локализиран КРК наличието на ясно изразена лимфоцитна инфилтрация около и в тумора, установена чрез стандартно хематоксилин-еузин оцветяване (HE), е асоциирана с подобрена преживяемост. Локалната възпалителна реакция на организма спрямо туморната тъкан определихме, с помощта на Клиничен център по клинична патология, чрез субективното измерване, по време на патохистологичното изследване на предоперативен биопсичен материал и на оперативно отстранения спесимен, на инфламаторното инфилтриране на тумора от всички клетъчни типове от бялата кръвна редица и класифицирането му на ниска и висока степен, което определя Jass-Klintrup-критерия за преживяемост при потенциално куративна резекция на авансирал (инфилтриране на околни структури и органи и/или лимфновъзлово позитивен) тумор. Определя се т.нар. „перитуморна лимфоцитна инфилтрация”, която отразява стромалния отговор в туморния инвазивен ръб. Специфични характеристики са: наличието или отсъствието на съединителнотъканни повлекла или слоеве в дълбоките части на туморната пенетрация; значителна инфилтрация от неутрофили, макрофаги, еозинофили, лимфоцити и плазмоцити между жлезните структури на туморната тъкан; и най-важното – наличие или липса на оформена съединителнотъканна строма. Туморите се стадират по 4 точки. Скор 0 – липсва увеличение на инфламаторните клетки в дълбоките участъци на туморния инвазивен ръб; 1- средно или откъслечно увеличение на инфламаторните клетки; 2- изразена инфламаторна реакция, формираща слоеве в инвазиращия туморен ръб с наличие на

деструкция на острови от туморни клетки; и 3- изобилна възпалителна инфилтрация в извазивния ръб с проява на честа деструкция на туморни клетъчни острови.

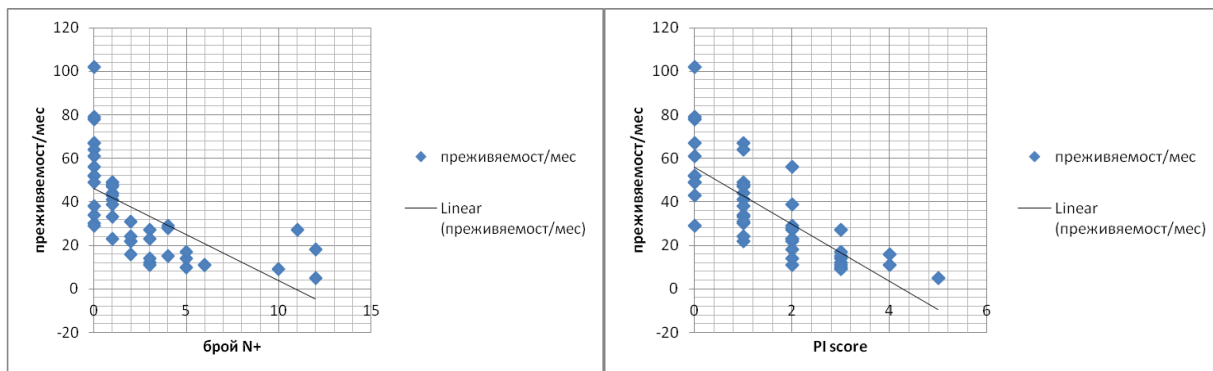


Фиг. 73 Jass-Klintrup разпределение на групата pT4-локално авансирани тумори

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

5.3.10.3 Petersen prognostic Index (PI)

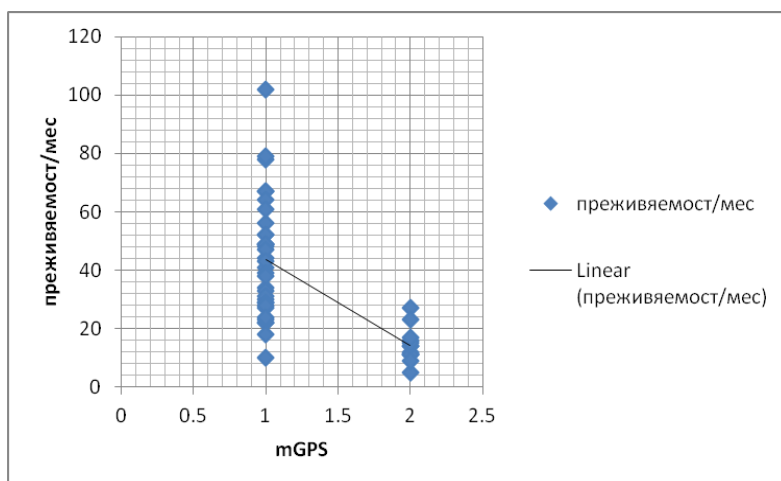
Допълнителни клинично приложими прогностични критерии, определени при следоперативното хистологично изследване на отстранения спесимен, предоставящи независима прогностична информация след резекция на нодално-отрицателен локално авансирал тумор са идентифицирани като следните: перитонеално участие (P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



Фиг. 74 Сравнение между модифициран Petersen прогностичен индекс (PI) при изследваната група pT4 N0/1 (1 положителен лимфен възел) болни (вляво) и преживяемост в зависимост от брой метастатични (N+) лимфни възли (вдясно)

5.3.10.4 Модифициран Glasgow prognostic score (mGPS)

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



Фиг. 75 Графично изобразяване на функцията на mGPS и преживяемост в групата pT4 – болни

Данните показват сигнификантна разлика в преживяемостта между групите със скор 1 и 2 ($p=0.0311$). Значимостта на прогностичния показател mGPS се изразява в това, че той не е свързан нито с Dukes-стадия, нито с перитуморното възпаление, но е асоцииран с повишеното ниво на циркулиращите левкоцити, в частност – повишени неутрофили, но понижени лимфоцити, като mGPS има сигнификантна връзка с по-лоша ракови-свързана преживяемост.

Основата за това е, че системните инфламаторни маркери, като CRP, играят централна роля в изявата на взаимоотношенията между тумора и организма, като повишението им отразява компрометиран клетъчно-медиан имунитет, изразяващ се в лимфоцитопения и недостатъчен Т-лимфоцитен отговор към туморния процес. Предоперативното му определяне би подпомогнало разпределението на пациентите с локално авансирал КРК в специфични групи, по отношение на допълнителни показания за агресивно оперативно поведение или палиативна операция, както и в специфичното им проследяване.

5.3.11 Определяне на преживяемостта при отделните групи болни

Определяна е преживяемостта до крайна дата на проследяване – 31.12.2013г.

5.3.11.1 Сравняване на преживяемостта при различни pT – категории

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

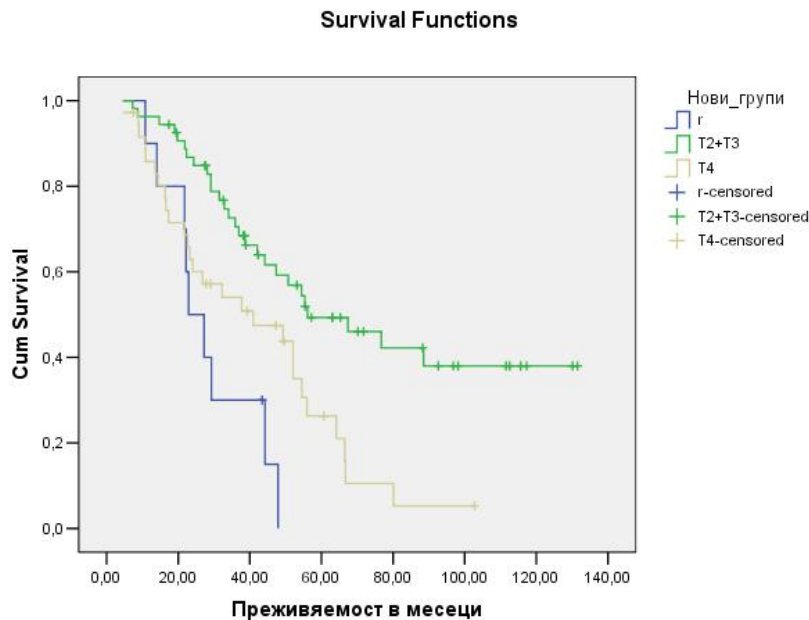
Табл. 48 Kaplan-Meier разпределение на групи пациенти с комбинирани резекции според pT-категория - функция на преживяемостта

Means and Medians for Survival Time								
Нови_групи	Mean(a)				Median			
	Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval		Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound			Lower Bound	Upper Bound
pT4	41,675	4,722	32,420	50,929	40,936	14,481	12,553	69,319
pr	28,634	4,215	20,372	36,896	22,899	4,000	15,060	30,739
pT2+pT3	76,108	7,084	62,224	89,992	56,115	13,222	30,201	82,029
Overall	60,085	4,901	50,480	69,691	47,869	4,992	38,084	57,653

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

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

Log Rank тестът показва, че има статистически значима разлика на преживяемостта между групите T4 и T2+T3 (в групата T2+T3 преживяемостта е по-голяма) ($P=0,002$), както е между r и T2+T3 (в групата T2+T3 преживяемостта е по-голяма) ($P<0,0001$).



Фиг. 78 Фигуративно изображение на функцията на преживяемост при стратифицирани pT-категории с блокови резекции

5.3.11.2 Сравнение на преживяемостта при комбинираните резекции и палиативни операции

При пациентите с извършени блокови резекции („потенциално куративни операции“) –сT4 е намерена следната преживяемост

Табл. 46 Kaplan-Meier – разпределение на преживяемост на сT4 пациентите с комбинираните резекции

Means and Medians for Survival Time							
Mean(a)				Median			
Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval		Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
		Lower Bound	Upper Bound			Lower Bound	Upper Bound
32,856	1,767	29,394	36,319

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

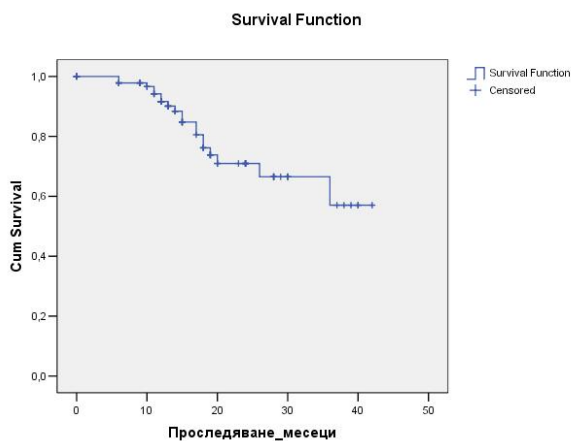
От горната таблица се вижда, че средната преживяемост е приблизително равна на **33 месеца (32,856) с 95% доверителен интервал (29,349 ÷ 36,319)**. В същото време, при извършени палиативни операции при сТ4 болни данните изглеждат по следния начин:

Табл. 47 Kaplan-Meier – разпределение на преживяемост на сТ4 пациентите с палиативни операции

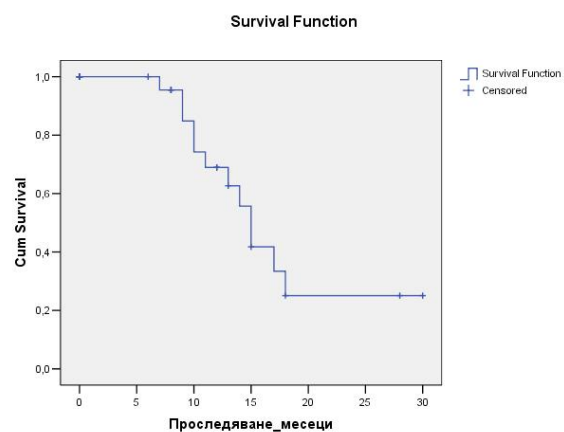
Means and Medians for Survival Time							
Mean(a)				Median			
Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval		Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
		Lower Bound	Upper Bound			Lower Bound	Upper Bound
17,241	2,018	13,286	21,196	15,000	,891	13,254	16,746

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

От таблица се вижда, че при тях средната преживяемост е равна на 17,241 месеца с 95% доверителен интервал (13,286 ÷ 21,196). Медианата е 15 с 95% доверителен интервал (13,254 ÷ 16,746).

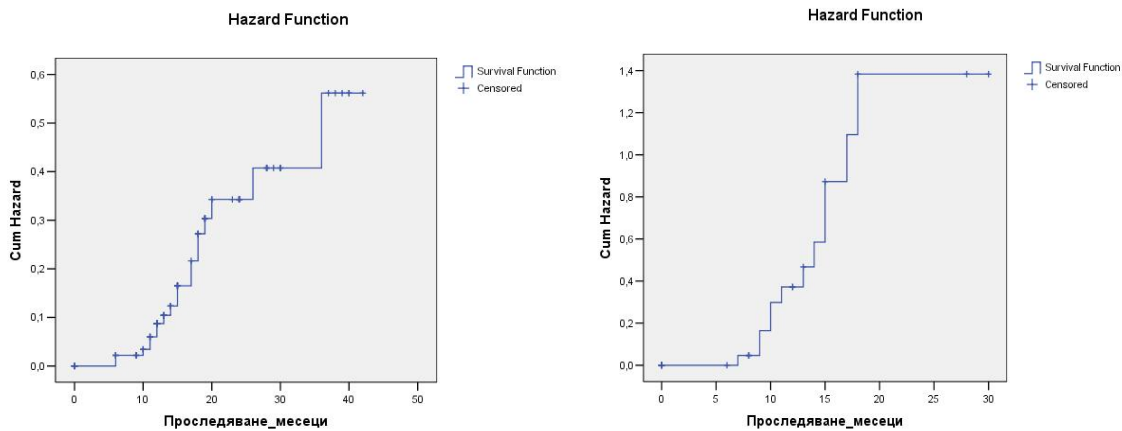


сТ4 – комбинирани резекции



сТ4 – палиативни интервенции

Фиг. 76 Графично изображение на функцията на преживяемост при cT4-нациентите (сравнение между комбинирано резекции и палиативни операции).



cT4 – комбинирано резекции

cT4 – палиативни интервенции

Фиг.77 Графично изображение на функцията на риска при cT4-нациентите.

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

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

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

Табл.49 Kaplan-Meier – преживяемост в различните групи резекционни линии при блоковите резекции - cT4-болни

Case Processing Summary				
R_codes	Total N	N of Events	Censored	
			N	Percent
R0	87	14	73	83,9%
R1	4	3	1	25,0%

R2	1	1	0	,0%
Overall	92	18	74	80,4%

Means and Medians for Survival Time

R_codes	Mean(a)				Median			
	Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval		Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound			Lower Bound	Upper Bound
R0	33,858	1,839	30,252	37,463
R1	12,000	1,528	9,006	14,994	11,000	,816	9,400	12,600
R2	6,000	,000	6,000	6,000	6,000	.	.	.
Overall	32,567	1,848	28,945	36,188

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

При 3 от четирите случая с установена следоперативно микроскопска туморна инвазия в резекционна линия (и при четирите случая се касае за циркумферентната) е извършена дисекция на част от туморната обиколка в ретроперитонеалното пространство с непосредствена близост до магистрални кръвоносни съдове, поради риск от ятрогенна лезия, което потвърждава, че избягването на дисекционния подход е задължително и несъобразяването с това води до разсейване на туморни клетки в туморното ложе или в дистантни области.

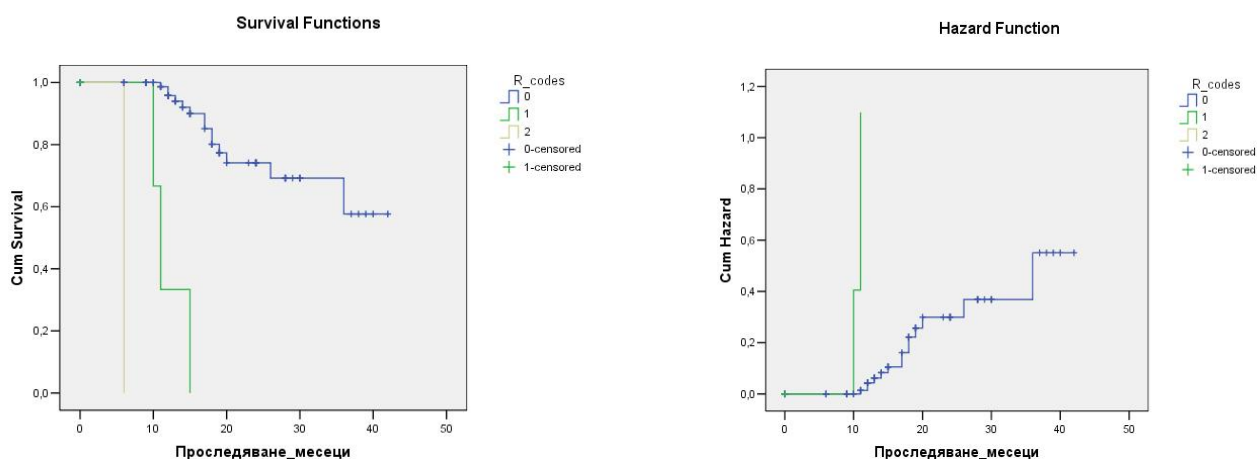
Проследена е преживяемостта на 92 болни от групата на 103 болни с блокови резекции. От тях в групата R0 средната преживяемост е 33,858 (30,252 ÷ 37,463); В група R1 средната преживяемост е 12,000 (9,006 ÷ 14,994); тук може да се изчисли и медианата – тя е 11 месеца с 95% доверителен интервал (9,400 ÷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

Табл. 50 Функция на преживяемостта при комбинираните резекции спрямо pR-категорията

Pairwise Comparisons				
	R_codes	R0	R1	R2

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

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



Фиг. 79 Фигуративно изображение на функцията на преживяемостта при комбинираните резекции спрямо pR-категорията

При разпределяне на болните с комбинираните резекции спрямо възрастта им в групи < 65 и > 65 г. се оказва, че:

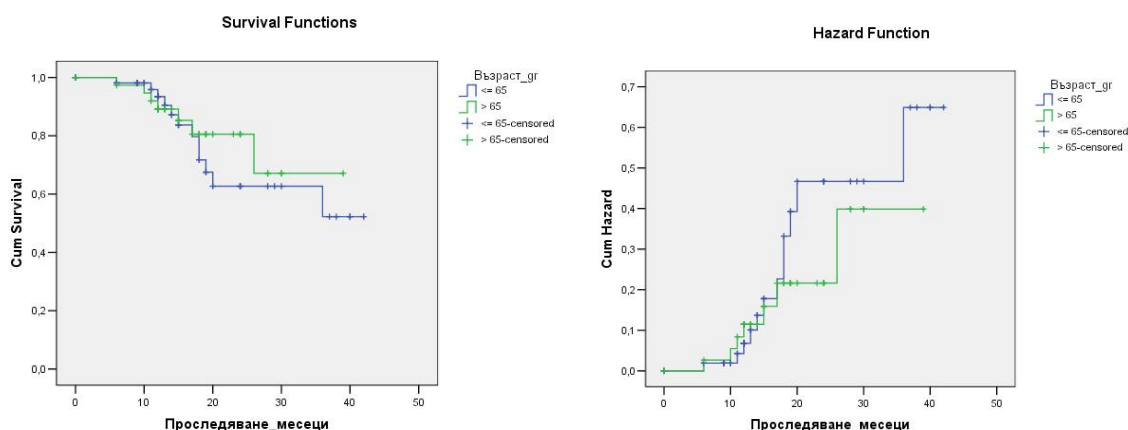
В група ≤ 65 средната преживяемост е 31,606 ($26,912 \div 36,301$);

В група > 65 средната преживяемост е 32,119 ($27,464 \div 36,774$).

Табл. 51 Функция преживяемост/възраст в cT4 – болните

Pairwise Comparisons					
	Възраст_gr	<= 65		> 65	
		Chi-Square	Sig.	Chi-Square	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	<= 65			,326	,568
	> 65	,326	,568		

Log Rank тестът показва, че няма статистически значима разлика на преживяемостта между двете възрастови групи (P=0,568).



Фиг. 80 Фигуративно изображение на функцията преживяемост/възраст в cT4 – болните

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

Табл. 52 Kaplan-Meier и Log Rank (Mantel-Cox) разпределение на проследени хистологично доказани pT4-болни с комбинирани резекции

Case Processing Summary				
Групи_нови	Total N	N of Events	Censored	
			N	Percent

T4R0+rR0	37	28	9	24,3%
T4R1	2	2	0	,0%
T4R2	1	1	0	,0%
T4Rx+rRx	5	5	0	,0%
Overall	45	36	9	20,0%

Means and Medians for Survival Time

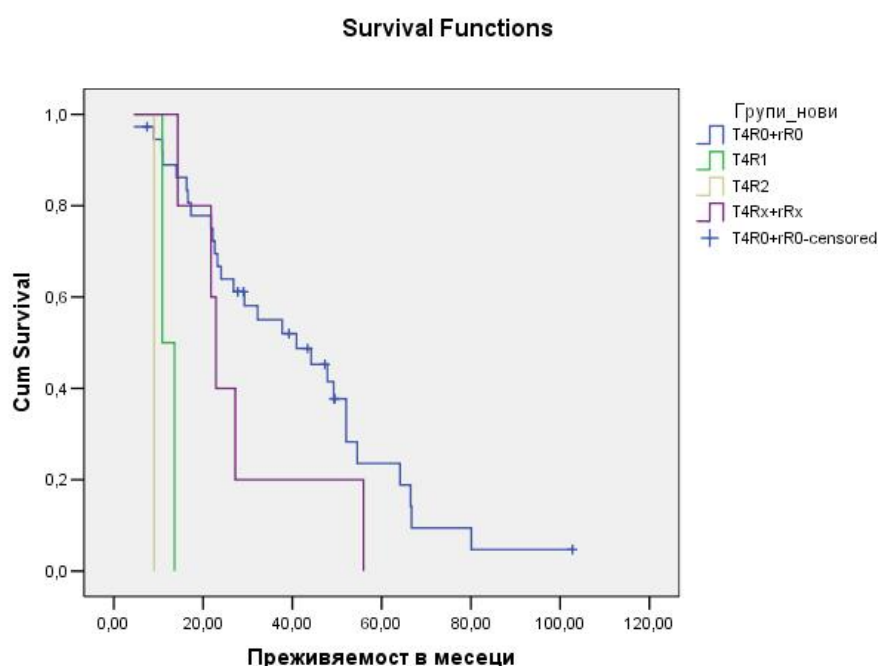
Групи_пТ4/пR	Mean(a)				Median			
	Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval		Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound			Lower Bound	Upper Bound
пТ4R0+пR0	41,641	4,390	33,038	50,245	40,936	9,836	21,657	60,216
пТ4R1	12,222	1,380	9,517	14,926	10,842	.	.	.
пТ4R2	9,035	,000	9,035	9,035	9,035	.	.	.
пТ4Rx+пRх	28,439	7,185	14,355	42,522	22,899	1,224	20,501	25,298
Overall	37,939	3,830	30,431	45,447	29,273	8,610	12,397	46,149

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

Pairwise Comparisons

	Групи_пТ/пR	пТ4R0+пR0		пТ4R1		пТ4R2		пТ4Rx+пRх	
		Chi-Square	Sig.	Chi-Square	Sig.	Chi-Square	Sig.	Chi-Square	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	пТ4R0+rR0			11,233	,001	10,468	,001	1,561	,212
	пТ4R1	11,233	,001			2,000	,157	6,983	,008
	пТ4R2	10,468	,001	2,000	,157			5,000	,025
	пТ4Rx+rRx	1,561	,212	6,983	,008	5,000	,025		

Log Rank тестът показва, че има статистически значима разлика на преживяемостта между групите пТ4R0+пR0 и пТ4R1 (P=0,001), между пТ4R0+пR0 и пТ4R2 (P=0,001), между пТ4R1 и пТ4Rx+пRх (P=0,008), както е между пТ4R2 и пТ4Rx+пRх (P=0,025). Логично е да се интерпретират средните преживяемости, тъй като за някои от медианите няма 95% доверителен интервал. При интерпретацията трябва да се има предвид, че в две от групите има само 1 и 2 души. По принцип сравнение при такива групи не бива да се прави.



Фиг. 81 Фигуративно разпределение на преживяемостта – функция на $pT4+pr/pR$ при комбинираните резекции

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

Определена е преживяемостта при 80 от пациентите (при 82 от групата – 103 комбинирани резекции е изчислен MI). Данните за преживяемостта на потенциално куративните резекции спрямо метастатичния лимфновъзлов индекс сочат следното:

Табл. 53 Kaplan-Meier и Log Rank (Mantel-Cox) функция на преживяемостта спрямо MI при комбинираните резекции

Case Processing Summary				
индекс_групи	Total N	N of Events	Censored	
			N	Percent
< 0,33	55	27	28	50,9%
>= 0,33	25	21	4	16,0%
Overall	80	48	32	40,0%

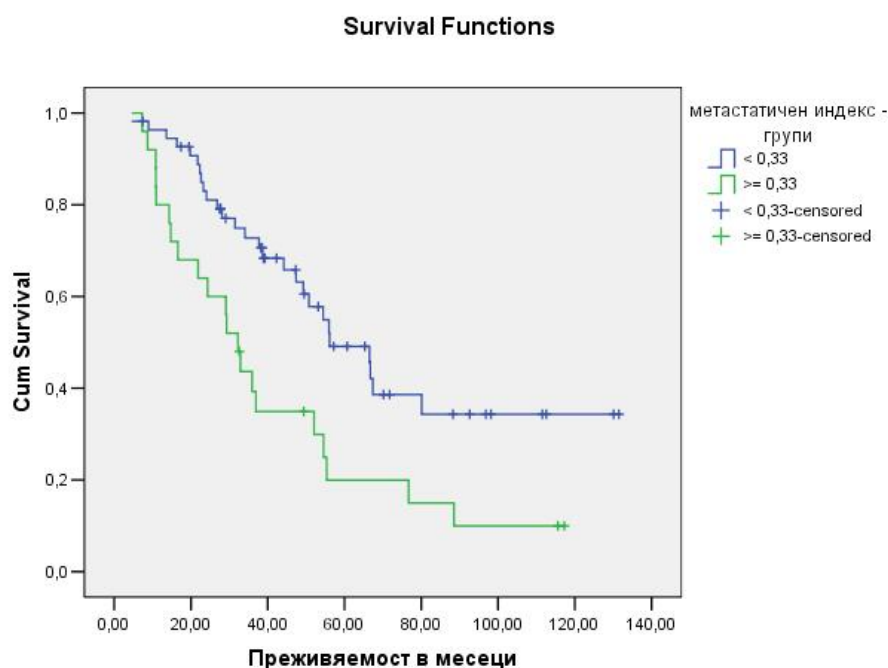
Means and Medians for Survival Time						
индекс_групи	Mean(a)			Median		
	Estimate	Std.	95% Confidence	Estimate	Std.	95% Confidence Interval
< 0,33						
>= 0,33						
Overall						

		Error	Interval			Error		
			Lower Bound	Upper Bound			Lower Bound	Upper Bound
< 0,33	73,038	7,188	58,950	87,126	56,115	7,958	40,516	71,713
>= 0,33	41,870	6,872	28,401	55,338	32,230	3,053	26,245	38,215
Overall	62,754	5,600	51,779	73,729	52,074	5,364	41,561	62,587

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

Pairwise Comparisons					
	индекс_групи	< 0,33		>= 0,33	
		Chi-Square	Sig.	Chi-Square	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	< 0,33			8,127	,004
	>= 0,33	8,127	,004		

Log Rank тестът показва, че има статистически значима разлика на преживяемостта в двете групи (в първата група преживяемостта е по-голяма (P=0,004)).



Фиг. 82 Фигуративно изображение на функцията на преживяемостта спрямо групи с различен Метастатичен индекс (MI) при комбинирани резекции

5.3.11.5 Определяне на преживяемостта при локално рецидивни тумори

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

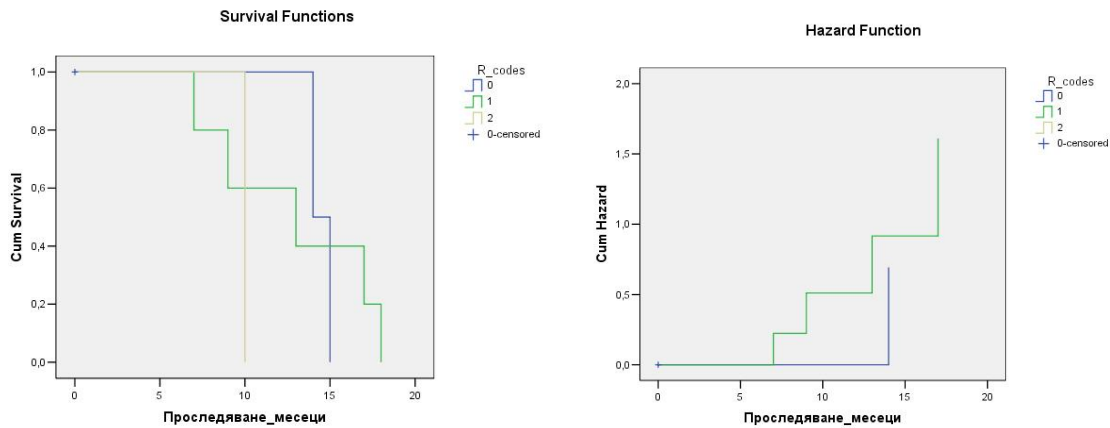
Табл. 54 Рецидивни колоректални тумори – локални

Рецидивни тумори					
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
интралумени	R0	31	63,3	63,3	63,3
	Rx	3	6,1	6,1	69,4
	R1	7	14,3	14,3	83,7
	R2	8	16,3	16,3	100,0
	Total	49	100,0	100,0	

Pairwise Comparisons							
	R_codes	0		1		2	
		Chi-Square	Sig.	Chi-Square	Sig.	Chi-Square	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	R0			,019	,890	2,000	,157
	R1	,019	,890			,302	,583
	R2	2,000	,157	,302	,583		

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

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

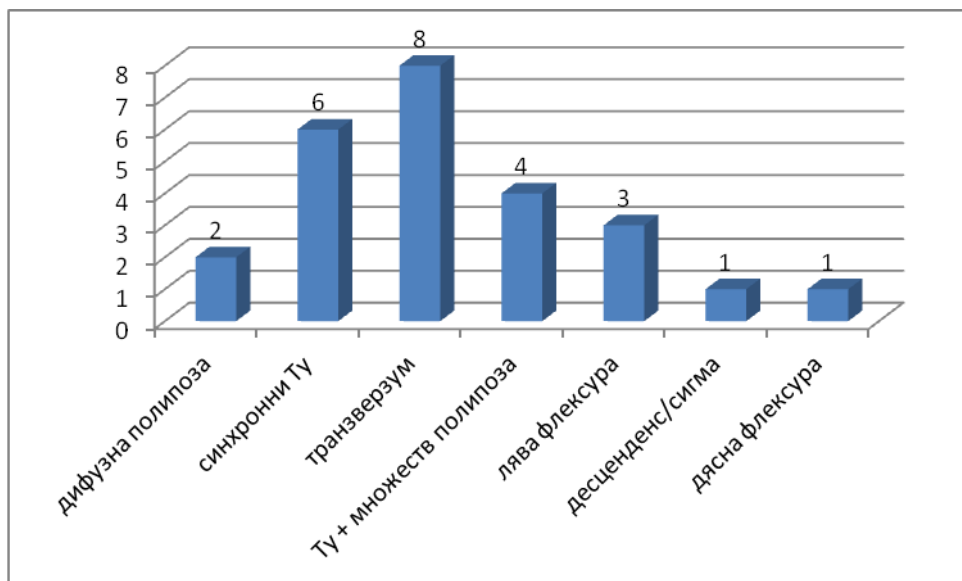


Фиг. 83 Фигуративно представяне на функцията на преживяемостта при локо-регионалните рецидиви

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

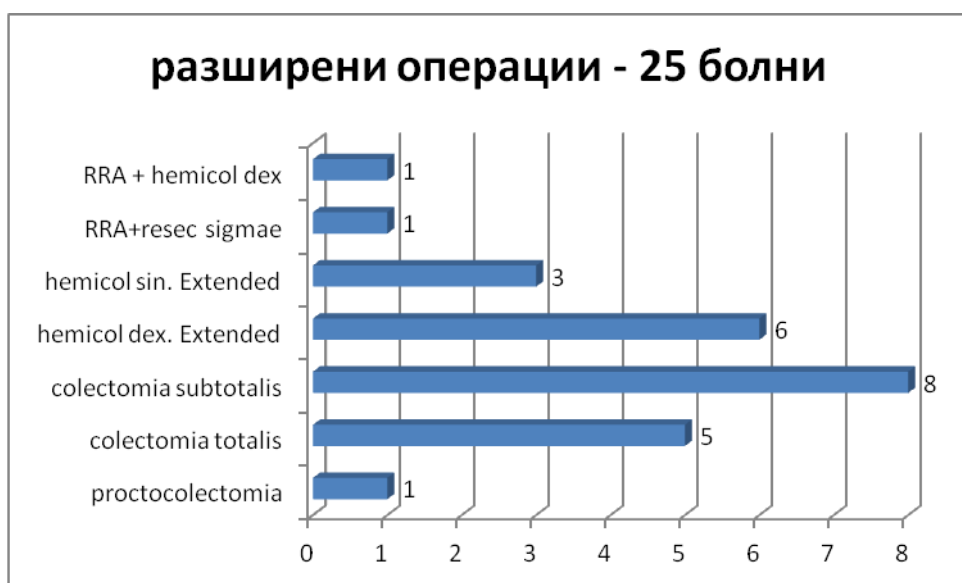
5.4 Разширени оперативни интервенции

Разширените оперативни интервенции са предимно по повод първично множествена неоплазия, локално авансиране в комбинация с интраоперативно установен cN2 статус, усложнен колоректален рак, изискващ разширяване на резецирания участък или локализация в колон транзверзум. Разширени радикални оперативни интервенции са извършени при 25 болни с коло-ректален рак, от които при 1 по повод карцином на дясна флексура с локално авансиране и усложнена форма – перитуморен абсцес с увеличени лимфни възли по хода на средната колична артерия, при 8 - локализация в колон транзверзум - един метакхронен тумор след предходна лява хемиколектомия, при 6 случая – пред- или интраоперативно установено наличие на два синхронни тумора с локализация в различни отдели на колона и ректума, наличие на зколачестен тумор в комбинация с множествена или дифузна полипоза в останалата част/други сегменти на дебелото черво и ректума – при 4 болни, лява флексура с локално авансиране и/или макроскопски установени увеличени лимфни възли в основата на средната колична артерия – при 3, десценденс и сигма – при 1 случай с локално авансиране и дифузна полипоза при 2 случая.



Фиг. 84 Локализация на неоплазията, причина за разширена операция

Извършени са: проктоколектомия при 1 болен с карцином на ректума и генерализирана полипоза на всички отдели на колона, впоследствие доказана като FAP. При специализацията на дисертанта в Израел – участие като първи асистент в седем проктоколектомии при FAP – 2 случая и IBD-хроничен улцеро – хеморагичен проктоколит със синхронна дегенерация – при 5 случая с формиране на илео-анален J-pouch при използване на Stapler – линейни и кръгови. Колектомия тоталис е извършена при 5 болни при синхронни карциноми с множествена полипоза, субтотална колектомия при 8 болни при локализация в колон транзверзум със синхронна множествена полипоза или метакронен тумор след предходна дебелочревна резекция, разширена дясна хемиколектомия при 6, при 3 болни бе направена разширена лява хемиколектомия, при един болен ниска предна резекция, разширена с резекция и на сигмата поради синхронни тумори и при един болен – предна резекция на ректума с първична десцендо-ректо анастомоза плюс дясна хемиколектомия поради синхронен малигнен тумор в десния колон.



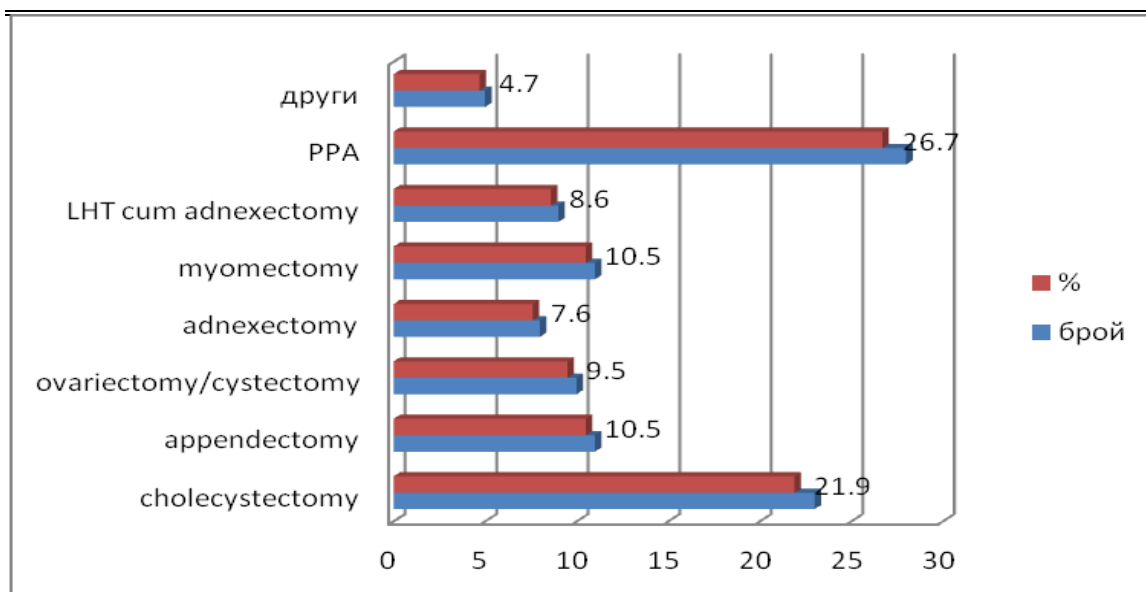
Фиг. 85 Разширени операции – видове

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

5.5 Съчетани оперативни интервенции

Наличието на колоректален рак в съчетание с друго неонкологично хирургично заболяване е наложило извършване на съчетани оперативни интервенции в 105 от случаите. Такова е определението за „синхронна”, „съчетана” операция, т.е. интервениране и върху съпътстваща друга, несвързана с малигненото заболяване, патология. В литературата съществува, възприето от много автори, схващане, че едновременното интервениране върху синхронни дистантни метастази (метастазектомии, типични и атипични чернодробни резекции, имплантиране на Port-a-Cath в arteria hepatica propria през arteria gastroduodenalis – при 12 от нашите случаи; съчетание с високочестотна радиофреквентна термоаблация на нерезектабилни чернодробни метастази – при 10 от нашите случаи) също представлява „съчетана” операция. Тези случаи са обект на много други проучвания и не се разглеждат подробно в настоящия труд. При извършване на комбинирани и радикални оперативни интервенции се придържаме към следната последователност - най-напред извършвахме операцията по повод придружаващото заболяване, а след това резекция или ампутация на правото черво. При това времетраенето на основната операция се удължаваше средно с не повече от 15-30 мин.

Най-честите съчетани операции в разглежданата група са свързани с едновременно отстраняване на жлъчен мехур (21.9%) по повод съпътстващ калкулозен холецистит и пластика на предна коремна стена (Plastica parietis abdominis – PPA – 26.7%) поради различни видове първични хернии или евентрации.



Фиг. 86 Съчетани оперативни интервенции – допълнително оперирани органи

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

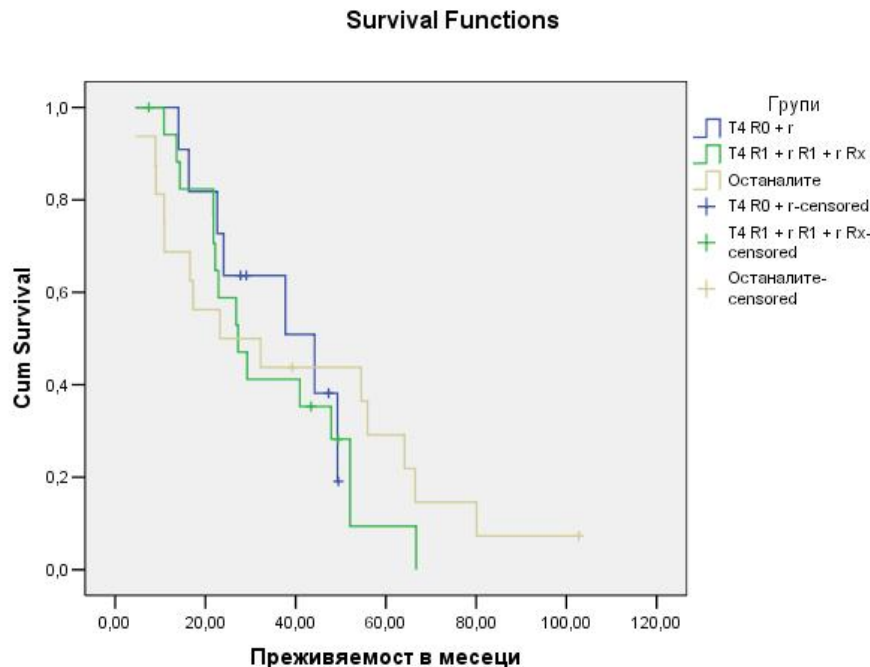
Табл. 55 Kaplan-Meier и Log Rank разпределение в сравнителни таблици на фактори в „комбинирани” и „комбинирани+съчетани” оперативни интервенции

Means and Medians for Survival Time								
Групи	Mean(a)				Median			
	Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval		Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound			Lower Bound	Upper Bound
КомбинираниТ4 R0 + r	36,287	4,166	28,121	44,453	44,222	13,025	18,693	69,750
КомбинираниТ4 R1 + r R1 + r Rx	14,261	4,396	9,644	32,878	17,236	4,372	8,666	25,806
Комбинирани+Съчетани Т4 R0 + r	39,164	7,591	23,105	53,825	23,836	14,839	,000	52,631
Комбинирани+Съчетани Т4 R1 + r R1 + r Rx	14,289	4,446	5,531	23,801	17,449	4,652	8,761	25,741
Overall	37,939	3,830	30,431	45,447	29,273	8,610	12,397	46,149

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

Pairwise Comparisons							
	Групи	КомбинираниТ4 R0 + r		КомбинираниТ4 R1 + r R1 + r Rx		Комбинирани+Съчетани	
		Chi-Square	Sig.	Chi-Square	Sig.	Chi-Square	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	КомбинираниТ4 R0 + r			,097	,756	,000	,988
	Комбинирани Т4 R1 + r R1 + r Rx	,007	,036			,042	,022
	Комбинирани+Съчетани	,000	,988	,472	,492		

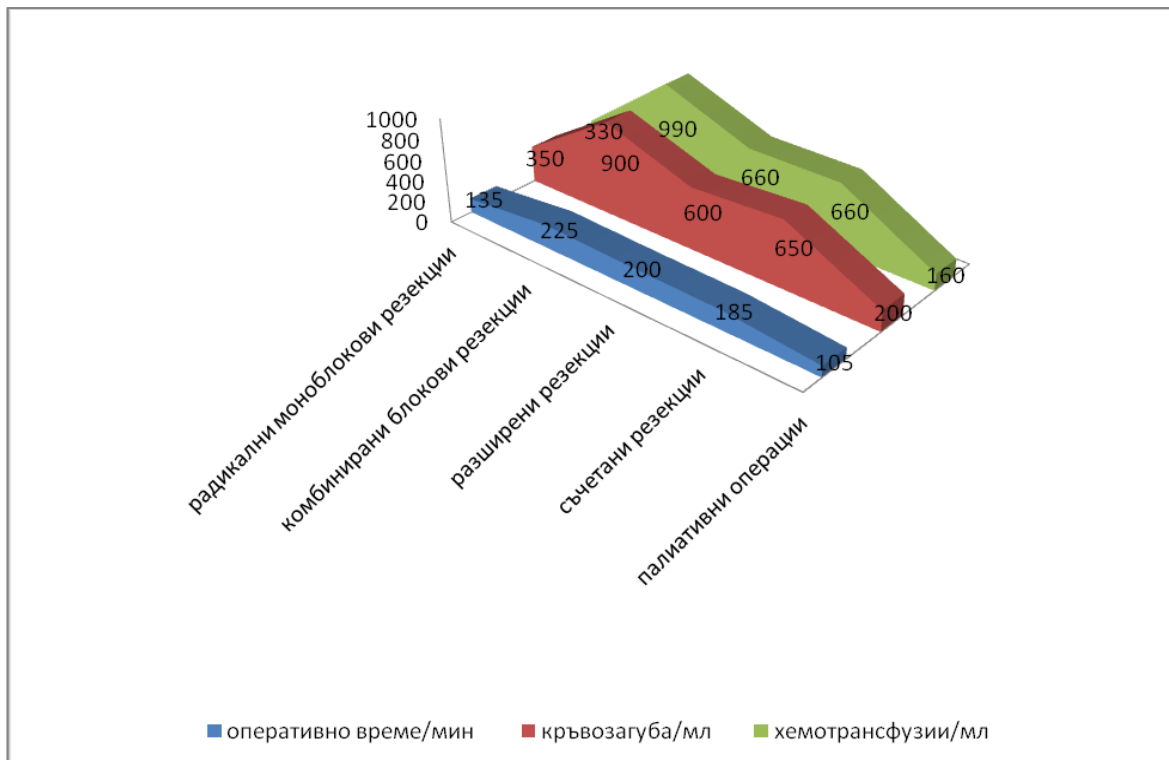
Не се установява статистически значима разлика на преживяемостта в групите с R0 (всички P-стойности са по-големи от 0,05), но има статистическа значимост между групите с R0 и R1 ($p < 0.05$).



Фиг. 87 Фигуративно изображение на функцията „комбинирани” /”комбинирани+съчетани” и преживяемост

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

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

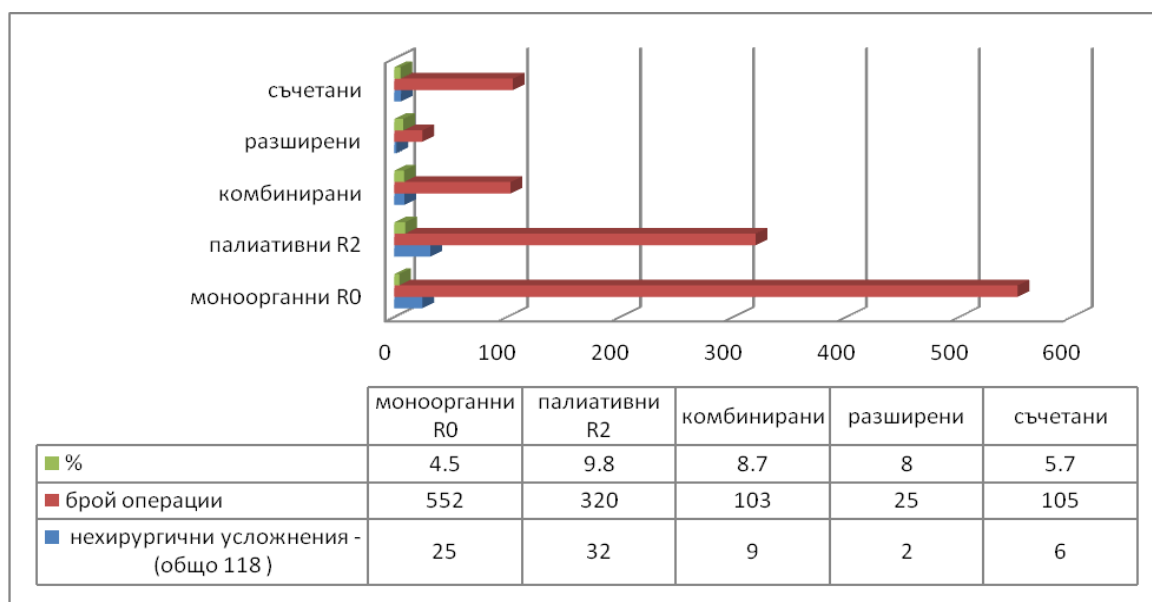


Фиг. 88 Сравнение на средно оперативно време, кръвозагуба и хемотрансфузии при отделните типове операции.

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

5.7 Определяне на хирургични и нехирургични усложнения при разглежданите групи болни

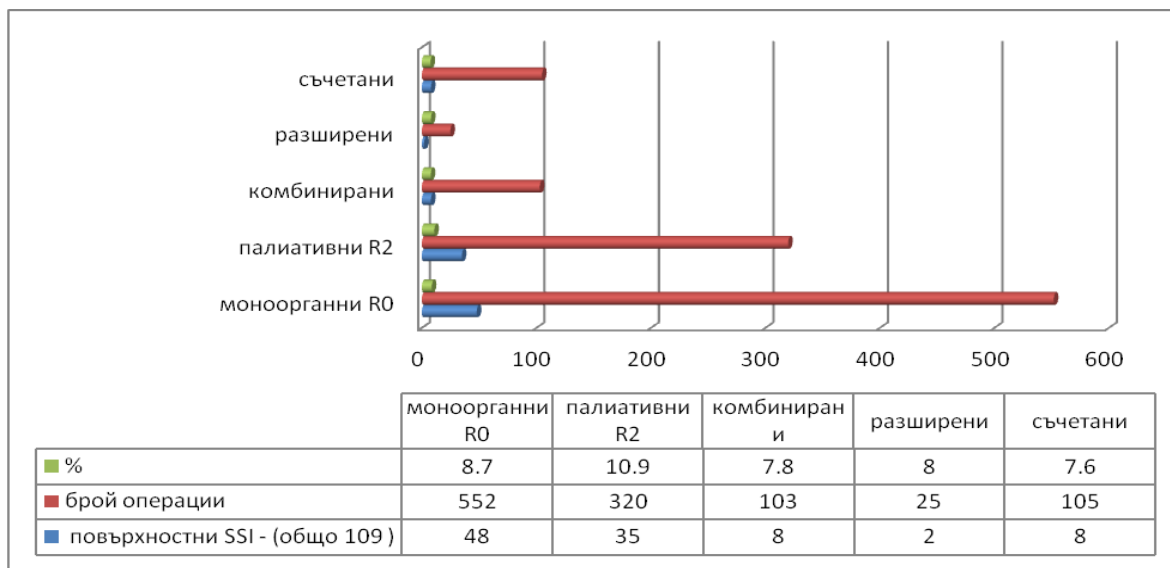
При 118 от всички оперирани 1105 болни са установени нехирургични интра- и постоперативни усложнения, свързани с патология на сърдечно-съдовата, дихателната, нервната система и уринарния тракт (най-често уроинфекции) като няма сигнификантна разлика в процентното съотношение при различните типове операции.



Фиг. 89 Нехирургични усложнения при различните типове операции

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

Хирургични постоперативни усложнения, неналагащи коригираща оперативна интервенция (по Clavien-Dindo-класификация за хирургични следоперативни усложнения - Grade IIIa) – най-често повърхностна SSI (surgical site infection, инфекция на хирургичното място) са установени при 109 от всички оперирани болни, като 8 от тях са от групата на комбинираните - 103 (блокови) резекции – 7.8% от цялата група, което не показва сигнификантна разлика спрямо процента при всички останали неблокови радикални и палиативни операции – средно 8.8%.

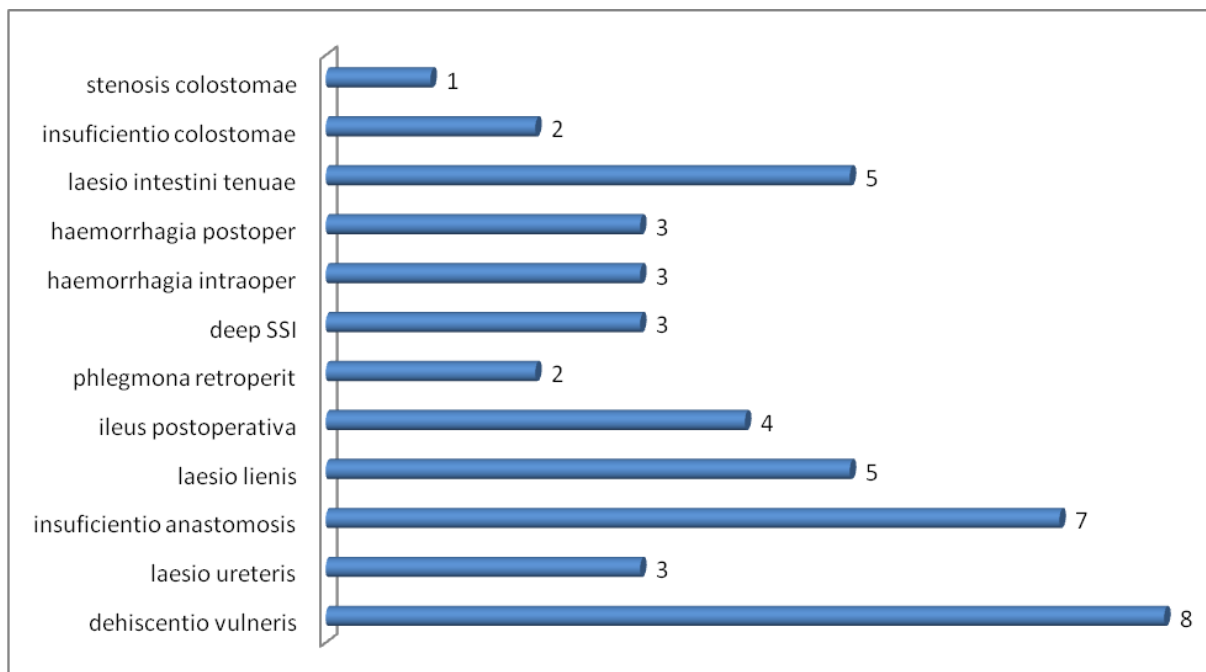


Фиг. 90 Повърхостни инфекции на хирургичното място (*suppuratio vulneris*) при различните типове операции

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

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

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



Фиг. 91 Значими интра-/следоперативни компликации (Clavien-Dindo – Grade IIIb-IVa,b).

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

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

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

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

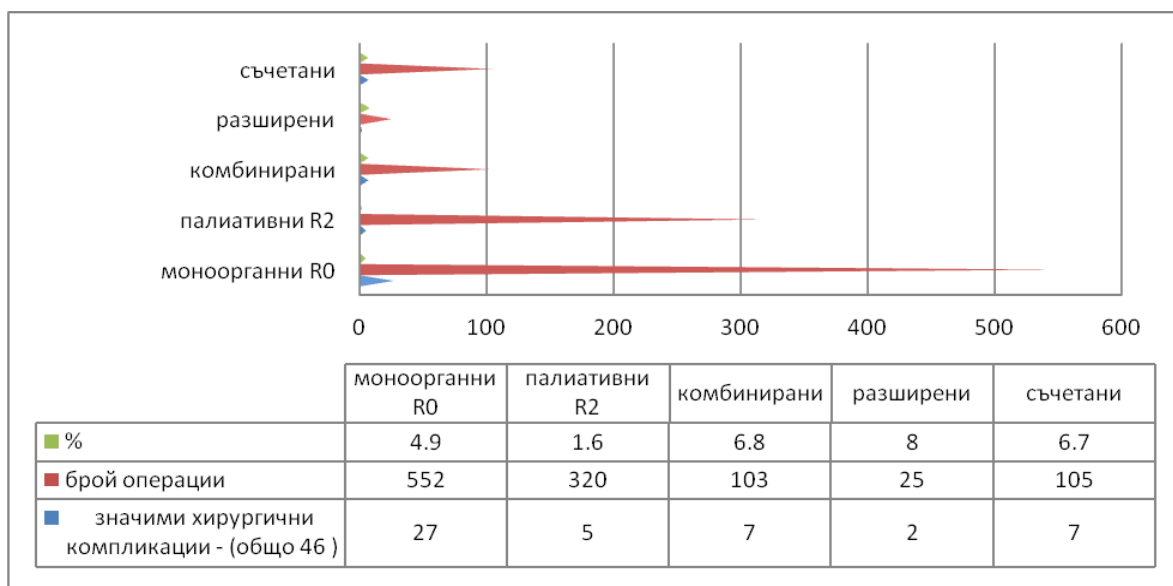
Ятрогенна лезия на тънко черво е установена при 5 случая – при 2 от тях – интраоперативно с едномоментна сугура, а при 3 – постоперативно установена при развитие на постоперативен перитонит – при един от тях е извършена резекция на лезирания участък и анастомоза, а при останалите два – извеждане на временна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

При 5 от случаите е допусната ятрогенна лезия на далака – в един от случаите по повод локално авансирал тумор, но без инфилтрация на далака. При четири случая е извършвана едномоментна спленектомия, а при един лезията е установена 18 часа след първичната операция, което е наложило спешна релапаротомия.

При 5 случая е установена следоперативна дълбока инфекция на хирургичното място с формиране на междугънъчен абсцес или ретроперитонеален флегмон, наложили ревизия, евакуация и дренаж.

Следоперативен механичен илеус е бил причина за релапаротомия при 4 случая – един късен и при три – в рамките на първите 20 следоперативни дни като причината е била адхезии и волвиране на тънкочревни бримки в деперитонеализирани участъци или при недобра перитонеализация на малкия таз – при всички три след блокови резекции на локално авансирани тумори.

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



Фиг. 92 Значими хирургични компликации при различните типове операции (Clavien-Dindo – Grade IIIb – IVa,b).

Данните показват сигнификантно по-голяма честота на значимите усложнения при комбинираните мултивисцерални резекции по повод локално авансирал колоректален рак – 6.8% в сравнение с палиативните оперативни интервенции при напреднали тумори – 1.6% ($p=0.0241$) и несигнификантна разлика между комбинираните резекции и стандартните моноорганни резекции ($p=0.452$), както и между разширените и съчетани оперативни

интервенции и стандартните операции за радикално отстраняване на ограничен и локализиран в рамките на червото тумор, без съпътстваща хирургична патология ($p=0.193$). Ранната следоперативна смъртност при болните с мултивисцерални резекции, дължаща се на значими интра- и следоперативни хирургични усложнения е 5 болни – 4.9%, а общата ранна следоперативна смъртност, резултат от хирургични и нехирургични усложнения е 5.8%.

6. Обсъждане на резултатите

За последните двадесет години на миналия век са постигнати сериозни научни и практически постижения в идентифицирането на механизмите на локалното развитие и системно разпространение на колоректалния карцином, както и за условията стимулиращи или лимитиращи тези процеси. Съвременната дефиниция за напреднало раково заболяване (advanced cancer, advanced malignant disease) описва малигнения тумор, при неговото първично диагностициране или при клинична демонстрация на рецидивна формация, в стадии на локално му развитие извън границите на органа от който произхожда с технически ограничени възможности или тотално неизпълнима радикална резекция или екстирпация, или такъв с наличието на далечни метастази[452], т.е. трябва да се разграничат термините „авансирал колоректален карцином” като дистантна генерализация на малигнения процес от „локално авансирал коло-ректален карцином” – локо-регионално авансиране на първичен или рецидивен тумор.

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

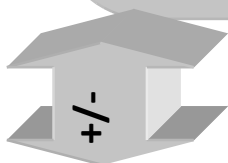
Най-често засегнатите са на възраст между 50 и 70 години, като нашите резултати посочват пик на заболяемостта в групата 61 - 70 години. Мъжете боледуват малко по-често от жените, подкрепяно и от данните от нашите изследвания – мъже 58% спрямо жени – 42%. Въпреки възприетото становище, че общото състояние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

Локално напредналият колоректален карцином е дефиниран от Cuthbert Dukes като радикално-нелечим поради локален туморен растеж, произхождащ от мукозата, разпространяващ се през слоевете на червото извън анатомичните граници на чревната стена, с инвазия в съседни тъкани и органи, и/или с метастази в регионалните лимфни възли [170]. Анализирването на смисъла на това определение разкрива два съществени елемента на клинично-патологичната категория. На първо място трябва да се изтъкнат патологичните критерии като основни за причисляването на определен тумор към групата на авансиралите колоректални карциноми. На второ място се очертава важната клинична интерпретация- проследяването и оценката на протичането, както и резултатите от лечението, които потвърждават или отхвърлят категоризирането на конкретните случаи като "напреднали", поради факта че смисълът на тази категория диференцира тумор, който е "инкурабилен" спрямо такъв, който е "в голяма степен излечим". Причините за неизлечимост са основани на онкологичното схващане, че всяка инвазия на туморни клетки и тъкани извън границите на първичната локализация, предполага прогресия на заболяването. Въз основа на такава категоризация се определят критерии за границите на възможността и за смисъла за хирургичната резекция, както и на евентуалните

допълнителни терапевтични опции – химиотерапия и лъчелечение. Специално внимание заслужава адекватността и прецизността на предоперативното, интроперативно и следоперативно стадиране за правилното определяне на тумора като напреднал колоректален карцином. При някои разположения на първичния процес пълното му отстраняване е възможно и при значителна локална прогресия или засегнати локални лимфни възли чрез достатъчна по обем резекция на частта от колона или ректума, с премахване на части или цели съседни органи. В други случаи особеностите на засегнатата част от червото или на анатомичната област, в която се намира при конкретния ситус, значително ограничават или изключват такава възможност, дори при относително „ранен” стадий на локално развитие на малигниения неопластичен процес. Различаването на локално-напредналия от метастатичния карцином е ключов фактор за уточняване на понятията за радикална (куративна) или палиативна онкологична хирургия. При такава фаза на развитие на онкологичното заболяване са необходими специални познания и опит за прецизно разграничаване на курабилността и възможно най-точно определяне на прогнозата, както и за адекватно планиране на хирургичните процедури, за оценката на необходимостта и извършването на системна терапия за унищожаване на раковите клетки из цялото тяло, чрез което да се подпомогне резултата или модифицира обема на хирургичното лечение. Тук би трябвало да се постави въпроса за екзактно провеждане на предоперативно стадиране. Многократно бе подчертано, дотук, че предоперативното определяне на болния като такъв с напреднало заболяване (локално авансирал тумор, ангажирани регионални и извънрегионални лимфни възли, далечни метастази) често е трудно, особено за първите две групи характеристики, но е ключов момент в плануването на вида и обема на операцията. В световен мащаб този процес включва и изисква целия ресурс на образни диагностични методи – според възприетите протоколи (guidelines) - *National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines in oncology: colon cancer V3.2013 [slide set]. Fort Washington (PA): National Comprehensive Cancer Network (NCCN); 2012 Nov 26. 120 p. Also available:* http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf. Само при 44.5% от болните, разглеждани в нашето проучване, при които е имало предоперативно съмнение за локално авансиране на тумора, е проведена компютърна аксиална томография и само при 6.5% - MRI на малък таз при ректална локализация. Ендолуменна ендоректална ехография е извършена при само 3.7% от болните. Представените данни са релевантни и на друг основен проблем – непредставянето на болните със съмнение за напреднало заболяване пред специализирана онкологична комисия (онкокомитет) преди извършването на оперативната интервенция. Това в много случаи води до неадекватно предоперативно планиране на вида и обема на (потенциално куративна, т.е. радикална операция или палиативна операция) интервенция, обсъждана само на клиничен съвет, състоящ се основно от хирурзи, рядко с участие и на образни диагностичи. Като резултат, решението за вида и обема на операция се взема основно от опериращия хирург при интраоперативната оценка на туморния ситус без подпомагащите данни от образните изследвания. Поради тази причина ние си позволяваме да предложим следния диагностичен алгоритъм при предоперативно съмнение за локално авансирал туморен процес на колона и ректума:

6.1 Диагностичен алгоритъм при клинично съмнение за ЛАКРК

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



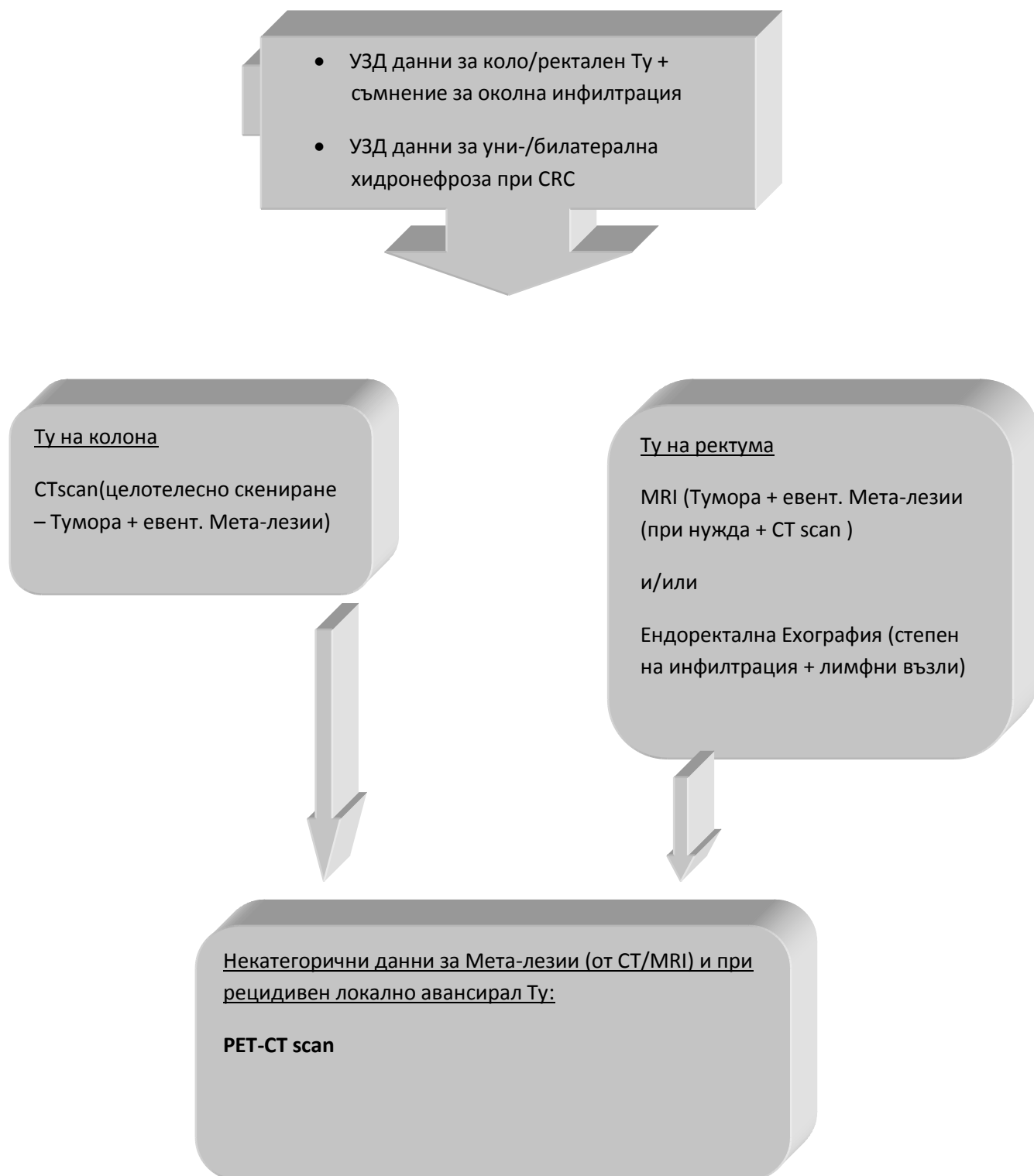
ФКС-данни за CRC + завишени СЕА +/- Са 19-9 +/- CRP

ФКС данни за циркулярна/обтурираща Ту-формация

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

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

Насочени ФКС – макробиопсии прицелни за Ту ръб



Фиг. 93 Диагностичен алгоритъм при клинично съмнение за ЛАКРК

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

Независимо от значителния напредък на комплексното лечение, публикуваната в световната литература средна петгодишна преживяемост при колоректалния карцином остава разочароващо ниска - 25% до 49%, а средната продължителност на живота при неосъществено радикално лечение - около 2 - 2.5 години [269]. Редица фактори играят роля за проблематичната прогноза, но най-важни между тях са авансирането на заболяването при първоначалната диагностика, и адекватността на хирургичното лечение. В наши дни специфично обусловената петгодишна преживяемост (зависима непосредствено от излекуването или прогресията на колоректалния карцином) след резекционна хирургия при пациенти в I-ви стадий е 90%-95%, при такива във II-ри стадий - 80-90%, при III-ти клиничен стадий е 60-65% и за IV-ти стадий - под 15% [37,391]. Впечатляващи и сигнификантни са различията в петгодишната преживяемост в зависимост от радикалността на проведеното хирургично лечение - при R0-резекция (липса на макроскопски и хистологични признаци на резидуален локален тумор, както и резидуални регионални лимфни метастази) тя е около и над 82%, при R1-резекция (хистопатологично установен резидуален тумор) е само 35% и 0% при R2 (без резекция на тумора или макроскопски данни за резидуален тумор – при циторедуктивна резекция на първична или, най-често, рецидивна формация) [209]. Най-честа причина за нерадикалност на хирургичното лечение и, съответно, за лоша прогноза на заболяването е локално авансирания (15-20% от всички случаи) или метастатично разпространен (до 30% от всички случаи) колоректален карцином [370]. Общо 35 - 40% от пациентите при първоначална регистрация и 60 - 70% от тези с рецидив са с напреднало заболяване – локално или метастатично авансирани [209,391]. Данните от нашето проучване съвпадат с публикуваните в литературата като локално авансирани тумори са установени в 30.8% от оперираните пациенти – от тях 72% първични и около 28% - рецидивни. Над половината от всички болни – 58% са били в III клиничен стадий. Неблагоприятното развитие след оперативна интервенция с намерение за радикална (куративна) резекция е следствие на неадекватна оценка на туморния статус и прогресията на заболяването. Значение за това има и факта, дали интервенцията е извършена в планов порядък или при спешни индикации в условията на усложнен локално авансирал колоректален рак, при които е почти невъзможна екзатна предоперативна тумора и болния относно „напреднал” характер на заболяването. При

11.4% - 39 от нашите болни с локално авансирал рак операцията е била извършена в спешен порядък поради усложнения характер на локално напредналия тумор. В 54% от тези случаи спешният характер на оперативната интервенция е бил един от основните фактори (може би най-важния) при интраоперативното вземане на решение за вида и обема на интервенцията като палиативна. Проученият, при изследваните болни с хистологично потвърден pT4 тумор, модифициран от нас Petersen-индекс (PI) показва, че в групата с нодално негативно заболяване, която прави 44% от изследваните болни с cT4 карцином, 5 годишна преживяемост е отчетена в 49%, сигнификантно различна от тази, при случаите с налични високорискови патохистологични характеристики по PI, при които преживяемостта е подобна на нодално позитивните стадии ($p=0.702$). Индексът Petersen селектира пациентите с комплетна мултивисцерална резекция с висок риск от туморен рецидив, които биха имали полза от агресивно адювантно лечение и се потвърждава при cT4-болните в Dukes B и C (с един положителен възел) стадии.

В клиничен смисъл понятието „напреднал колоректален карцином” концентрира в себе си усилията за определяне на разделителната линия между възможността за радикално и нерадикално лечение, в частност – хирургична резекция. Според възприетите стандарти онкологичната радикалност на дебелочревната резекция се базира на няколко момента - стадий на тумора без инвазия извън анатомичните граници на първичната локализация (от практическа гледна точка много хирурзи изключват от това условие прорастването в субсерозата или периколичната тъкан - T3); операция извършена в обем - отстраняване на такава част от дебелото или право черво с прилежащата лимфно-мастна и съединителна тъкан (мезоколон, мезоректум), която отговаря на нивото на анатомично обусловената васкуларизация на съответния сегмент (кръвоснабдяващи магистрални съдове и, съответно, дрениращи лимфни съдове и лимфни възли) [370,291]. Очакваният резултат е протичане на живота без поява на локално или дистантно рецидивно заболяване. Основния показател за успешна радикалност е петгодишната преживяемост без признаци на рецидив ("disease free survival"). Ясна представа за значението на регистрираните изходни факти (в случая на стадия на развитие) се постига чрез ретроспективен анализ на връзката им с крайните резултати (преживяемост). Създадени са статистически методи за възможно най-точна оценка на тези взаимовръзки. Този клиничен подход предоставя алтернативни възможности за уточняване на напредналите (нелечими) и ранните (излечими със стандартна резекция) стадии на колоректалните карциноми и може да доведе до известни корекции в представите за категоризирането, основано само на патологоанатомични критерии. Публикувани са голям брой проучвания, чиито резултати в значителна степен изясняват вероятността за радикално лечение, възникване на рецидиви и прогресиращо протичане на колоректалния карцином. Петгодишната преживяемост след резекционно лечение е 97% при I-ви стадий, 87% при стадий II-ри, 73% при III-ти стадий и 22% при IV-ти стадий. Staib и сътр. установяват петгодишна и десетгодишна преживяемост както следва: I стадий - 86%/79%; II стадий - 70%/58%, III стадий - 42%/33%, IV стадий - 3%/0%; [370]. Според редица автори сериозните различия при подобни изследвания показват неточности при стадирането, както и необходимостта от изясняване на критериите за напреднал колоректален карцином и стандартите за обем хирургично лечение. Какъв би бил адекватния подход и терминологична интерпретация при пред- и интраоперативни данни за ситус на тумора, показващ разрастване извън анатомичните граници на чревния участък на първоначално изхождащия или рецидивно развил се в червото или туморното ложе (при локорегионален рецидив) бластом, при отстранен, по време на инициалната операция, чревен сегмент. В светлината на възприетите, по-горе, стандарти локално авансираният първичен или рецидивен тумор следва да бъде класифициран като „радикално отстраняем” при тактическа и техническа възможност за, и следователно на практика извършена, комплетна R0-резекция „в здраво”. Нашите данни

посочват постигане на хистологично потвърдени „чисти“ лонгитудинални и циркуферентна резекционни линии в 86.1% от мултивисцералните резекции. В 1.9% е установена микроскопска инвазия на някоя от резекционните линии и в 0.9% - макроскопска инвазия. За хирурзите много важна част от уточняването на понятието напреднал карцином е характеристиката на конкретния случай, предполагащ локален или дистантен рецидив. Прогресирането на колоректалния карцином под формата на директно прогресиране или рецидив (макар, че рецидивът от гледна точка на биологията на туморите може да се приеме за директна прогресия) е резултат от установения или неустановен напреднал стадий, или от непълноценно първоначално лечение [9,10,332]. За по-прецизното анализиране на причините за прогресия на тумора след лечение е добре да се разгледат някои факти свързани с метастазирането и с появата на локален рецидив.

Дистантната рецидивна болест е най-честата причина за неуспех след оперативно или комбинирано лечение на колоректалния карцином. Основен път за далечно дисеминиране на туморите е чрез лимфната система. Лимфогенното метастазиране по време на диагностиката и лечението има определящо значение за прогнозата изобщо и за дефиниране на напреднал колоректален карцином, особено при случаите без далечни метастази [381]. Установено е че коректното определяне на N степента е възможно само при адекватна лимфна резекция и осъществено изследване на поне 12 лимфни възли [381,441]. Съмнението за коректно стадиране е съществен проблем, тъй като при до 40% от изследваните резекционни препарати не е наличен необходим брой лимфни възли, което може да доведе до подценяване на стадия. Данните от нашето проучване сочат, че в над 39% от разглежданите блокови резекции N-статусът не е адекватно определен при патохистологичното изследване, което представлява една негативна характеристика, особено в първата половина на разглеждания период. След 2008г. случаите с неадекватно определяне на нодалния статус са единични, но за съжаление и днес има случаи, в които броят на описаните изследвани лимфни възли е под минимално изискуемия – 12 отстранени и изследвани лимфни възли. Причините за това са или неадекватна интраоперативна лимфна дисекция, или некачествено обработване на спесимена от изследващия патологоанатом без използване на всички достъпни техники за щателно изолиране и изследване на всички налични в материала лимфни възли. От проучваната документация личат случаи на определяне на нодалния статус като „pN0”, „pN1” или „pN2” при изолирани и изследвани под 12 броя лимфни възли (един от случаите е определен като „pN3”), а според възприетата TNM – класификация, дори и в по-старите й издания, това следва да бъде определено като “pNx”. Некоректното отчитане на нодалния статус води до погрешно окончателно стадиране на пациента и неадекватно решение при разглеждането му от онкологичния комитет по отношение на адювантната терапия. Степените на лимфна инвазия N1 - N2 са свързани с честота на локални рецидив от 10-15% и от над 40% на метакронно метастазиране [6,7,330,381], подкрепени и от нашите данни. Вероятността за налични макро- или микрометастази, установена със специални методи и насоченост на изследванията, дори при ограничена степен на разтеж (T1-T2) е около 10%, което води до различна от желаната и очаквана 100% онкологично обусловена петгодишна преживяемост [419]. Няма убедителни факти, които да очертаят причините за регресията или развитие на микрометастазите и прогностичната им стойност, но данните от изследванията показват, че при 17-18% от пациентите с установени микрометастази и радикална операция в рамките на 2 - 3 години следоперативно се развиват метакронни метастази, 80% от които са локализиращи в черния дроб [272,330]. Само в 40% от нашите болни с блокови резекции не са установени лимфни метастази. В 20% не са установени лимфни възли в спесимена, т.е. не са отразени във фиша от хистологично изследване като само при половината от тях се касае за рецидив след лимфна дисекция при първичната операция. В останалите 60% са установени 1

(11%) или повече метастатични лимфни възли.

Значението на микрометастазирането е много по-малко отколкото на солидните лимфни метастази и има сериозни основания като причина за това да се приеме влияние на други патологични критерии, като по-нискодиференцирания растежен тип или хистологичните признаци на агресивност [209,298]. Ниската вероятност за поява на метакхронни метастази добре отграничава ранните I-ви и IIa стадии и потвърждава определянето им извън патологичните критерии и клинични очаквания за напреднал колоректален карцином. Наличието на степени и N1-N2 са свързани с висока честота на метакхронно метастазиране или локо-регионален рецидив, което отправя свързаните с това стадии IIIa - IIIc към напредналите колоректални карциноми. Все още всяко установяване на лимфни метастази (III-ти стадий и особено IIIc) е сочено като предпоставка и основна причина за локален или метастатичен рецидив и неблагоприятна прогноза [434,441]. Възможно преувеличената негативна прогноза на локалните лимфни метастази се разкрива чрез две важни проучвания. Compton и сътр. установяват, че карциномно-свързаната петгодишна преживяемост е значимо по-ниска при по-напредналите от IIIb (включително) стадии и, че при степени на развитие T1 - T2, N1 (стадий IIIa) преживяемостта е значимо по-висока (84%), отколкото (72%) при наличие на T4 c NO (стадий IIIb) [89]. Проследяването на рецидивните заболявания показва, че дистантни метастази възникват при 16% от случаите с резекция за T1-T2 и N1 (стадий IIIa) и при 33 % със степени T4 NO (IIIb стадий). Впечатляват резултатите при случаите с T3 N0 (IIIa стадий). Делът на рецидиви е основно свързан качеството и обема на лимфната дисекция - 12% при повече от 12 отстранени лимфни възли, 30% при по-малко от 8 отстранени лимфни възли [1,213,441]. Тези факти показват, че има сериозно основание стадият IIIa ("ограничено лимфно метастазиране") да не бъде практически третиран като напреднал колоректален карцином, защото радикално лечение е възможно и с добри резултати в обема на стандартната операция. Оценката на случаите от стадии II-III зависи от възможността за точно определяне на критерия N - при отстранени и изследвани с негативен за метастази резултат поне 12 лимфни възела налице са основания за изключване на случаи T3 N0 от категорията напреднал колоректален рак. Определянето на свободния от заболяване интервал (периода на метакхронно развитие на локо-регионален рецидив или дистантна дисеминация на процеса) след радикална операция на локално авансирал тумор в зависимост от нодалния статус е трудно поради факта, че не винаги пациентът, развил рецидив или метастази, се връща и бива коректно регистриран в клиниката, в която е извършена първичната операция. Въпреки непоказателния, от статистическа гледна точка, брой регистрирани болни, рецидиви на радикално оперирани T4N0 болни са се развили в 14% при по-малко от 8 отстранени лимфни възела, а дистантни метастази – в 19%, докато при T4N1 – рецидивите са 21%, а далечни метастази – 24%, и сигнификантно увеличение се отчита при T4N2 – рецидиви 29%, а далечни метастази – 33%. Резултатите ни подкрепят лансираната от много автори теза за изключителната важност на адекватната лимфна дисекция чрез постигане на Complete Mesocolic Excision (CME) при колонна локализация на локално авансирания тумор, аналогична на Total Mesorectal Excision (TME) при ректалния рак.

На второ място по значение за негативното протичане и прогресирането на коло- ректалния карцином е възникването на рецидив. Ако се изключат случаите на макроскопски резидуален тумор, причина за рецидивите са неотстранени или неопределени микро- резидуални огнища на първичния тумор при локално напреднал растеж (неидентифицирани R1, или N1 и N2). Както по отношение на метакхронното метастазиране, така и по отношение на локалните рецидиви, обширността на резекцията в необходимите граници има определящо значение за прогнозата и за коректното постоперативно стадиране [241,338]. При неадекватна резекция на самия орган (лонгитудинална или циркумферентна резекция) и на прилежащата съединителна

тъкан с локалния лимфен басейн (мезентериумектомия или лимфна дисекция) оценката на стадия е невъзможна или съмнителна, а вероятността за локален рецидив нараства до 8-15% за постоперативно класифицираните като ранни I и IIa стадии до над 35% за всеки по-напреднал [177]. Необходимият обем на лимфната дисекция по отношение на радикалността и възможността за правилно стадиране е уточнен. Колоректалните карциноми са група с различно биологично поведение, определящо се от хистологичния тип на тумора и локализацията. Като общо валидно правило е прието, че туморът прораста предимно през чревната стена и в околната съединителна тъкан (радиерно прорастване) и значително по-ограничено по протежение на чревната стена (мурално или лонгитудинално прорастване) [187]. Освен от спецификата на тумора, характерът и разпространението на локалното инфилтриране зависят и от конкретните анатомични условия. Така за различните локализации на колоректалния карцином е установена различна вероятност за директна локална инвазия. Доказано е в добре документирани изследвания, че разпространението и растежът по хода на слоевете на чревната стена (интрамурално или лонгитудинално) е 2 - 3см и не по-далече от 5см от макроскопски видимия туморен ръб при локализация на тумора в колона [102]. При карциноми на ректума едва в около 10% се установява интрамурален растеж повече от 1,5см, а по-далечно разпространение от 2,5 см е изключителна рядкост [102]. Следователно интрамуралния растеж няма съществено значение за определяне на напреднал колоректален карцином. Документирани рецидиви има само при 6 от нашите болни с pR0-блокови резекции – 5.8%. Този несъответстващ на докладваните в литературата (над 35%) „фалшиво нисък“ процент се дължи на няколко факта. Първо - част от болните, развили рецидив не се връщат в клиниката, а биват диагностицирани в други лечебни заведения. Второ – част от болните са починали през периода на проследяване от нераково свързани придружаващи или новопоявили се заболявания. При трета група болни, оперираните през последните 3 години, край на периода на проследяване – 31.12.2013г. лимитира, в известна степен, времето за развитие на рецидив или метастази. „Нелоялността“, на друга група болни, към системата на проследяване е също причина за некоректни данни при тях.

Отличаването на напредналото локално развитие на карцинома на дебелото и правото черво касае предимно установяването на пенетрацията на тумора в серозата или в периколичната или в параректалната мастна тъкан (T3), както и прорастване през перитонеалния слой в съседни органи (T4 a,b). Докато за всички отдели на колона (по често в десния хемиколон, хепаталната и лиеналната флексура) инвазията от степени T3 и T4 се среща при 15-20% от случаите, при локализация в ректума прорастване в и през собствената фасция на ректума и в съседни органи се установява при около 30% [189]. В нашето изследване – сT4-тумори са установени в 36% при локализация в ректума, 16% - в сигмата и 10% в лява флексура. Ако при туморите в такъв стадии съществуват микроскопски участъци на skip-метастази, рецидивите са 69% [62]. Честотата на локални рецидиви при степен на растеж T1-T2 и отсъствие на метастази в локалните лимфни възли (I-IIa стадии) е нищожна в сравнение с вероятността за рецидив при T4, дори и след резекция в "чисти" ръбове (без резидуален тумор) - 0.5% - 2% срещу средно 25% за локализация в колона и 8% срещу 65% за ректална локализация [338]. При същите условия на резекцията (R0) и диференцирана оценка, рецидив се установява при 0.5% за степен на локален растеж T1 и T2, а при степен T3 рецидивната честота нараства до 10-15% за първите 2 - 3 години [338]. Подробен анализ показва, че голямо значение за това има често хистологично установената пенетрация в съседни тъкани или органи (55%), която интраоперативно е приета за възпалителни адхезии. Важна роля играе и ниската степен на диференциация и перивазална и периневрална инфилтрация при T4 (определени и чрез модифицирания от нас Petersen-индекс), особено за ректална локализация. Данните за значението на степента на локален растеж за развитието на заболяването дават основание отново да се разграничат като напреднал колоректален карцином всички стадии

след ПА, като се обърне внимание на значителният риск от рецидив дори при Т3 при наличие на лимфни метастази и резекция R1.

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

Клинико-патологичното определение за напреднал колоректален карцином практически изключва постигането на критериите за радикално хирургично лечение чрез "стандартна резекция" - отстраняване на тумора с част от червото и прилежащи тъкани в "идеален" обем, определен от регионалното кръвоснабдяване, при отсъствие на признаци за инвазия извън първичната локализация. До преди 50 - 60 години инфилтрацията на съседни тъкани и органи от първичния тумор и наличието на метастази са възприемани като условие за инкурабилност [17,18,137]. Прогресът на хирургията, реанимационното (интензивно) лечение и онкологията през последните три десетилетия на XX-ти век коренно промениха представите за това. Няколко проучвания от 80-те и 90-те години на миналия век са показали, че комбинираните резекции при локално напреднал колоректален карцином, чернодробните резекции за метастази и дори съчетаването на двата подхода са възможни и могат при подходящи условия да постигнат задоволителна и много добра свободна от заболяването преживяемост („свободен от заболяване интервал“) [289]. За такива случаи в съвременната литература широко се използват термините „потенциално куративна резекция“ или „резекция с намерение за излекуване в локално напреднал стадии“. Хирургичното и адювантно лечение (както и неoadювантното лъчелечение при ректална локализация) на напредналия колоректален карцином в настоящето е основано на предоперативна, интраоперативна и следоперативна оценка на стадия на развитие на заболяването и възможността на пациента да понесе лечението (компенсация на коморбидитета), и може да има за цел както опит за излекуване (потенциално куративна операция) при отстраним първичен тумор и/или метастази, така и контрол върху прогресирането на неопластичното заболяване - удължаване на живота, редуциране на симптомите, предотвратяване или лечение на усложненията при невъзможност за пълно отстраняване на първичния тумор и метастазите (палиация). Различните средства и режими на химиолечение, лъчелечение или имунотерапия могат да потенцират ефекта на хирургичното лечение или да се използват самостоятелно, но само в смисъл на палиативна терапия.

От нашите данни се вижда, че средната преживяемост при радикални блокови резекции е приблизително равна на 33 месеца (32,856) с 95% доверителен интервал (29,349 ÷ 36,319). В същото време, при извършени палиативни операции при cT4 болни данните показват средна преживяемост 17,241 месеца с 95% доверителен интервал (13,286 ÷ 21,196). Медианата е 15 с 95% доверителен интервал (13,254 ÷ 16,746). Горните данни ясно показват статистически значима разлика ($p=0,00129$) в постигането на по-продължителна преживяемост (survival rate) при агресивното хирургично поведение спрямо локално авансирания туморен процес, в сравнение с извършването на палиативна процедура, при спазени критерии за това. Локално напреднал колоректален карцином (II и III стадии) се среща при 45 - 60% от първоначално диагностицираните и оценени като подходящи за оперативно лечение случаи, като при 10-15% е налично прорастване в съседни органи - T4, а при 25-30% - локално лимфно метастазирание [94,233,298]. От определящо значение за прогнозата е преценката и извършването на потенциално куративна или палиативна операция. Петгодишната специфична преживяемост при резекция R0 е 50-55%, но в по-съвременни изследвания достига до 80%, а при R 1-2 е 0-8% [152,177]. Хирургичното отстраняване на тумора е възможно чрез комбинирана или многоорганна резекция, която е дефинирана като отстраняване в блок на всяка тъкан, структура и орган инфилтрирани от първичния тумор или отстраняване на тъкани и органи в размера на инвазията на тумора. Решението за извършване на разширена или многоорганна резекция при локално напреднал колоректален карцином много по-често се взема интраоперативно, защото предоперативното разпознаване е трудно. От всички случаи оценени като подходящи за оперативно лечение със степени на локално развитие T3-T4 и/или N1-N2 се оказват 45-65%, а относителният дял на разширени и многоорганни потенциално куративни резекции при локално напредналите карциноми варира в широки граници 7% - 38% [83,261,289]. Според данните на нашето проучване от 341 cT4 - локално авансирал тумора, потенциално куративни блокови резекции са извършени при 103, което представлява 30.2%. Нашите данни от изчисляване на преживяемостта в зависимост от „чистотата“ на резекционните линии сочат, че в група R0 средната преживяемост е 33,858 (30,252 ÷ 37,463); в група R1 средната преживяемост е 12,000 (9,006 ÷ 14,994); тъй като в група R2 има само един човек, то той има преживяемост 6 месеци със същия доверителен интервал. Log Rank тестът показва, че има статистически значима разлика на преживяемостта между групи pR0 и pR1 ($P<0,0001$), както и между групи pR0 и pR2 ($P<0,0001$), но няма такава разлика между групи pR1 и pR2 ($P=0,083$), което съвпада с предствените в литературата данни и обуславя необходимостта от извършване на комбинирана резекция само при техническа възможност и насочени усилия за постигане на комплетна R0-резекция.

Много автори приемат като необходимо условие за многоорганна резекция отсъствие на далечни метастази, но съществуват съобщения, според които при подбрани случаи в IV стадии ранните и късни резултати подкрепят възможността разширена резекция на първичния тумор със синхронно или последващо хирургично и мултимодално лечение на метастазите, което до скоро се считаше за неоправдано [10,17,22,261]. При 10 от нашите болни, при които е предприета блокова резекция (9.7%) има хистологично потвърждение на дистантни метастази. При осем от тях има хистологично потвърждение за локално авансирал тумор – pT4. В 2 от тях се касае за рецидивен тумор. Разглеждането на оперативните протоколи, хистологичните фишове и ревизирането на препаратите показва, че в три от осемте случая на блок-резекции за локално авансирал тумор с дистантни метастази всъщност инфилтративната зона погрешно е възприета и описана като далечна метастаза. При останалите пет случая се потвърждава извършването на блокова резекция при наличие на чернодробни метастази – при три се касае за атипична чернодробна резекция на солитарна метастаза, а при другите двама –

множествени далечни метастази. Разбира се, преживяемостта при тях е сигнификантно по-кратка в сравнение със случаите на комплектни блокови резекции без далечни метастази. По този начин предлагаме следните критерии за показания за извършване на „комбинирана”, многоорганна резекция за локално напреднал колоректален карцином с намерение за радикалност, като основните правила са сравнително валидни за повечето хирурзи със значителен опит като тук предлагаме и съответните критерии за извършване на разширени и съчетани оперативни интервенции при наличен локално авансирал колоректален карцином:

6.2 Критерии за извършване на комбинирана резекция

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

6.3 Критерии за извършване на разширена резекция

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

6.4 Критерии за извършване на съчетана резекция - радикално отстраняване на локално авансирания тумор в областични граници в един етап с друг хирургичен неонкологичен патологичен процес при:

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

Хирургично-патологичната оценка на локално-напредналите колоректални карциноми може да разграничи 3 групи според степента на инвазия. В първата попадат случаите с развитие на първичния тумор извън анатомичните граници на органа – в серозата, в параректалната или периколичната съединителна и мастна тъкан, но без инвазия в съседни анатомични структури и други органи (T3). При втората група са инвазирани структурите на коремната стена, интраперитонеални или ретроперитонеални органи (T4), които могат да бъдат отстранени в "чисти ръбове". Към третата група се отнасят тумори с масивно прорастване в посочените

структури, практически нерезектабилни поради анатомични и физиологични причини (прорастване в тазовата стена, засягане на голяма площ от коремна стена или ретроперитонеални тъкани, голям брой интра- или ретроперитонеални органи, или на магистрални съдове). Оценката на степента на локална прогресия в преобладаващия дял от случаите е интраоперативна. Най-често туморите в степен на локално развитие T3 са локализиращи в ректума (30 - 40%) и във възходящия и низходящ отдел на колона (общо 25%) [96]. Оперативното лечение се състои в стандартна по обем дебелочревна или ректална резекция, следоперативните усложнения са 15-20%, а смъртността е под 5% и е редуцирана дори до 0% [83,233]. Средната петгодишната преживяемост при такива случаи средно е около 80% [391], но е различна според установяването на лимфни метастази и прилагането на адювантно лечение: за T3N0 - 87%; T3N1-2 с адювантна терапия - 72-75%; T3N1-2 без адювантна терапия - 60 - 63% [291,330]. При колоректални карциноми с прорастване в други органи (T4), които се срещат еднакво често при локализация в ректума и в колона (10-15%), единственото възможно, потенциално радикално лечение се състои в стандартна резекция с едновременно отстраняване – „en bloc” на всички засегнати органи или части от тях - до "чисти" резекционни линии – pR0. Понякога се установява прирастване - адхеренция със съседни или интраперитонеално разположени органи (перитуморни адхезии). При постоперативно хистологичното изследване на такива случаи се доказва пенетрация на ракови тъкани в адхерентния орган в 55% до 70% случаите [152]. В нашето проучване патохистологично потвърждение на локално авансиране – pT4 на резецирания тумор има при 36.1% от случаите. Поради установения риск от туморна пенетрация, всеки случай с адхезии между тумора и друг орган се приема за директна инвазия и, съответно, напреднал колоректален рак, не се препоръчва интраоперативно изследване на биопсичен материал чрез gefriger, и е показана първична комбинирана или мултиорганна резекция [289,384].

Обема и вида на мултиорганните резекции зависи от интраоперативно установеното прирастване или инфилтриране на други органи, което е свързано отчасти и с локализацията на напредналите колоректални карциноми. От всички тях в сигмовидното дебело черво са разположени 32%, а в ректума - 31 % [152]. Според нашите данни – в ректума са локализиращи 36%, в сигма – 16%, в лява флексура – 10%. При локализация на тумора в колона интраоперативно установеното малигнено прирастване или инфилтрация засяга съответно: тънки черва 20 - 32%; пикочен мехур 11 - 36%; коремна стена 18 - 33%; матка и аднекси 12 - 30%; стомах, жлъчен мехур, дуоденум, панкреас, далак 5 - 15%. Патологоанатомично туморно прорастване се доказва при 45 - 55% за различните допълнително резецирани органи с изключение на коремната стена, при което само в 10% се потвърждава такова [9,241,261]. При тумори на ректума най-често засегнати и резецирани органи са: тънки черва 20%; пикочен мехур - 26%; матка и аднекси 43%; влагалище 30%; семенни мехурчета - 30% [102,137]. Туморна инфилтрация се доказва в 50% при инвазия в тънко черво или матка и при под 30% с инвазия в други органи [233]. При около 30% от T 4 туморите на колона и при 40% от тези на ректума са засегнати повече от един органи. Данните от нашите болни показват инфилтрация в ретроперитонеални меки тъкани в 11%, тънко черво – 10%, предна коремна стена – 8%, пикочен мехур – 1%, вътрешни гениталии при жените – 4%. В съответствие с посочените причини за извършване на многоорганни резекции, средно делът на различните операции е [4,81,142]: стандартна резекция на първичния тумор с тънкочревна резекция - 32%; в блок хистеректомия, аднексектомия или хистероаднексектомия - 29%; в блок парциална резекция на пикочния мехур - 28%; резекция/ексцизия на коремна стена, ретроперитонеални тъкани и диафрагма - 24%. Значително по-рядко и с големи различия на относителен дял в отделни студии са: парциална резекция на стомаха 0 - 15%; панкреато-дуоденална резекция 5 - 16%; резекция на простата 0 - 10%; нефректомия, спленектомия, чернодробна резекция в блок,

парциална резекция на диафрагма - под 5% [9,16,152]. Обичайно такива операции са по-чести, при малобройни студии, с насочена и разширена предоперативна диагностика и подготовка [238]. Комбинирани разширени резекции засягащи повече от един орган се предприемат при 10% - 30% (средно 22%) от потенциално куративните операции за локално напреднал колоректален карцином [142]. При локализация в ректума значително по-често се извършват блокови резекции на пикочния мехур и хистеректомия (35% - 45%), както и комбинирани блокови резекции на повече от два органа [94,137]. Тазовата екзентерация е много рядко извършвана (под 0-1%), поради голямата тежест на оперативната травма, свързана с много усложнения и лоши късни резултати [13,81]. Данните от нашето проучване показват извършване на комбинирани резекции с включване в отстранения спесимен на един допълнителен орган или структура в 61.5%, а комбинация с два или повече органи или структури – при 38.5%.

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

Хирургичната тактика и техника на блоковите операции при локално напреднал колоректален карцином представлява съчетание на оперативни методи - стандартна резекция на съответния сегмент на колона или ректума с резекция в хирургично регламентиран обем на засегнатите органи, без каквито и да са опити за дисекция на тумора от тях [241]. Истинската туморна инфилтрация е трудно различима интраоперативно от перитуморалните възпалителни адхезии. В по-ранните исторически периоди на лечението на локално напредналите колоректални карциноми е възприето правилото за извършване на мултиорганна резекция само, когато е налична макроскопска инфилтрация, а при възможно отделяне на адхериращия орган чрез "тъпа дисекция" - стандартна резекция. Този подход е последван от над 35% локални рецидиви за първата следоперативно година и 5-годишна преживяемост - под 30% [9,152]. Дисекцията и нарушаването на целостта на тумора при стандартни резекции, дори оценени като R0, е последвана от 69% локални рецидиви и петгодишна преживяемост от 17%, докато при многоорганни резекции рецидивната честота е 18%, а петгодишната преживяемост - 49% [83,142]. Показателно проучване на Polk и сътр. ясно доказва, че интраоперативната дисеминация при опит за дисекция редуцира петгодишната преживяемост до 21 % за ректална и до 19% за друга локализация на тумора, в сравнение в 51 % и 54% при многоорганни резекции, с които категорично се обосновава правилото, че всяка перитуморна адхезия задължително трябва да се приема за инфилтрация и да се третира с разширена онкологична резекция, т.е. „дисекционният подход”, „дигитоклазията” на перитуморните адхезии и какъвто и да било „тъп” и/или „остър” начин за разрушаване, „разлепване” или дисекция на тези адхезии е рисково за развитие на локо-регионални рецидиви и/или далечни метастази и за влошаване прогнозата на болния [322].

Спазването на тези правила осигурява радикалност (R0) при 85% от разширените резекции за колоректален карцином (84% за ректум и 86% за останалите отдели на дебелото черво) [142,152]. Данните от нашето проучване еднозначно подкрепят тези твърдения като функцията на преживяемостта при стратифицираните групи с патохистологично доказан авансирал характер на тумора – pT4 показва, че въпреки малкия брой пациенти с позитивни резекционни линии, има статистически значима разлика на преживяемостта между групите

pT4R0+prR0 и pT4R1 (P=0,001), между pT4R0+prR0 и pT4R2 (P=0,001), между pT4R1 и pT4Rx+prRx (P=0,008), както е между pT4R2 и pT4Rx+prRx (P=0,025). Трябва да се отбележи, че при 20% от случаи, оценени като инкомплетна блокова резекция интраоперативно, при прецизно патологоанатомично изследване се установяват "чисти резекционни линии". Последният факт вероятно се дължи на случаите с изразена продуктивна перитуморна инфламаторна реакция с формиране на перитуморен възпалителен инфилтрат като по този начин се обосновава изключителната отговорност на опериращия при изключването на подходящи случаи от категорията „потенциално куративни резекции”. Коректната оценка на интраоперативния статус е изключително трудна, поради препоръките за неизползване на интраоперативни биопсии и невъзможност за оценка на -категорията, но при придържане към тактиката за неизвършване на перитуморна адхезиолиза, селекция на пациентите според състоянието им и агресивно поведение с мултивисцерални резекции, се оказва, че 60 - 64% от пациентите с макроскопски интраоперативно локално авансирал тумор постоперативно отговарят на критериите за потенциално куративна хирургия.

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

Резекцията на кухи органи се осъществява според техния вид. Тъй като в тези случаи не се касае за първичен карцином, произхождащ от мукозата, а за инвазия "от вън", вероятността за "вторична лимфна" дисеминация, в характерните за карцином на съответния орган лимфни басейни, е малка и не се препоръчват систематични резекции и лимфни дисекции. Така например при засягане на стомаха се избира различен тип парциална резекция, антрумектомия или клиновидна резекция, а не се прави D2-лимфна дисекция, както при първичен стомашен карцином [152,289,384]. При тънкочревни резекции или резекции на пикочния мехур в блок с напреднал колоректален карцином се подбира такъв обем, които да осигури достатъчно отстояние от видимия туморен инфилтрационен ръб и възможност за възстановяване (анастомоза или пластика) [289,291]. Важното е да се съблюдава основния принцип многоорганната резекция да включва стандартния обем на колоректална резекция за съответната локализация в блок с всички инвазирани структури, а не сепарираното им отстраняване, разрушаващо линията на инфилтрация.

Предложените от нас контраиндикации за потенциално куративна резекция при първичен и рецидивен колоректален рак се базират на абсолютните/релативни контраиндикации за хирургия при рецидивен ректален карцином на Boyle KM и Sagar PM[63], но модифицирани от нас в сферата на съвременните технически постижения на хирургия и напредъка на интензивното лечение и реанимация:

6.5 Критерии за нерезектабилност на ЛАКРК

Абсолютни противопоказания:

1. Екстензивно ангажиране на странична тазова стена, магистрални кръвоносни съдове и/или органи и части от тях без техническа възможност за R0-резекция
2. Неотстраняеми (често множествени) дистантни метастази

3. Рецидив при предходна R2-резекция
4. Ангажиране на сакрума над S2-S3- остеоална връзка

Релативни противопоказания

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

Палиативните операции при напреднал колоректален карцином имат за цел предимно облекчаване на страданията и предотвратяване на усложненията. Палиативните резекции, дивертиращите колостоми и обходните анастомози при неотстраним локален тумор или напреднало метастатично заболяване и състояние на пациента, непозволяващо по-обширна интервенция, са съпроводени с различно висока честота на следоперативни усложнения и леталитет. Неотстраняването на тумора, обаче, е причина за регистрираната средна преживяемост от 6 -11 месеца, дори при предприемане на палиативна адювантна терапия [247,322]. Нашите данни ясно показват статистически значима разлика ($p=0,00129$) в постигането на по-продължителна преживяемост (survival rate) при агресивното хирургично поведение спрямо локално авансирания туморен процес, в сравнение с извършването на палиативна процедура. Въведената в клиниката методика на криодеструкция на локално авансирал и радикално неоперабилен нисък и среден ректален карцином, обаче, показва задоволителни към добри резултати в постигането на палиация и удължаване живота на определени болни до над 24 месеца.

Следоперативният период на болните с извършени комбинирани радикални оперативни интервенции при болни с коло-ректален рак е в зависимост от различни фактори:

1. вид и обем на извършената оперативна интервенция
2. адекватна реанимация
3. съпътстващи заболявания (захарен диабет, хипертония, сърдечносъдови заболявания и др.)
4. техническо изпълнение на оперативната интервенция
5. вида на усложнената форма на коло-ректалния рак
6. наличие на интраоперативно и следоперативно усложнение и др.

Средният престой на оперираните болни с комбинирани и разширени радикални резекции в интензивното отделение и клиниката е бил 16,8 дни, срок, доближаващ се до най-добрите съобщавани в достъпната ни литература данни.

Въпреки подобрените съвременните хирургични и реаниматологични възможности и прецизираната селекция на пациентите при многоорганни колоректални резекции следоперативните усложнения са повече отколкото при стандартни операции - 20 - 42%, но според повечето автори 22 - 24% (25 - 45% при комбинирани резекции на ректума и 20 - 28% - на останалите отдели на колона) [142,233,241]. Това твърдение се подкрепя и от нашите данни. Ние намираме сигнификантно увеличение на стойностите за оперативното време, количеството интраоперативна кръвозагуба и броя на хемотрасфузирани единици еритроцитен концентрат при комбинираните мултивисцерални резекции в сравнение със стандартните резекции ($p=0.0358$) и особено с палиативните интервенции при локално авансирал тумор ($p=0.0179$). Данните от нашето изследване показват и сигнификантно по-голяма честота на

значимите усложнения при комбинираните мултивисцерални резекции по повод локално авансирал колоректален рак – 6.8% в сравнение с палиативните оперативни интервенции при напреднали тумори – 1.6% ($p=0.0241$) и несигнификантна разлика между комбинираните резекции и стандартните моноорганни резекции ($p=0.452$)

Най-чести (30%) и най-тежки са интраперитонеалните инфекции поради инсуфициенция на анастомозата (5 - 10% от всички разширени колоректални резекции) или друга причина за перитонит – в нашето проучване – 15% от всички значими компликации. Следоперативния леталитет е "приемлив" и незначимо по-висок, отколкото при стандартни колоректални резекции (3-13% срещу 0-9%) [5,83,152,233]. Нашите данни посочват 5.8% обща ранна следоперативна смъртност, което съвпада с публикуваните от други автори данни.

Усложненията и леталитетът при блокови резекции за локално напреднал колоректален карцином са по-високи при палиативни операции, отколкото при потенциално куративни резекции [247]. Като се вземе предвид, че половината от усложненията и причините за летален изход са от нехирургични усложнения, вероятно значение за подобрените резултати има съвременната селекция на пациентите. Наличието на разгърнат неопластичен синдром и придружаващи заболявания, напредналата възраст и някои други, свързани с индивидуалността на пациентите, фактори очевидно играят голяма роля за непосредствения изход от оперативното лечение. Изтъква се и значението на експертната на хирурзите за коректна оценка на индивидуалните условия и правилен избор на по-агресивна или по-ограничена хирургична процедура. Съчетани операции от обема на т.нар. „екстремна хирургия“, като панкреато- дуоденална резекция, гастректомия, тазова екзентерация се предприемат рядко при напреднал колоректален рак, поради високия постоперативен леталитет, категорично по-високия постоперативен морбидитет, съмнителната прогноза и последвало лошо качество на живот. Въпреки това някои автори съобщават за добри ранни резултати (усложнения под 20% и леталитет редуциран до 0%), както и 5 - годишна преживяемост от над 60% [238]. Анализът на усложненията при нашите болни показва интраоперативна смъртност под 1%. Ранната следоперативна смъртност, обусловена от хирургични усложнения (Clavien-Dindo Grade V) е 2.9%. От решаващо значение при такива обстоятелства са възможностите на хирургичния екип и медицинската институция. Допреди 10 - 15 години опитът и качествата на хирурзите се изтъкваха като по- значим фактор за по-добри ранни и късни постоперативни резултати, съвременните проучвания изтъкват ролята на специализацията на институциите (high volume center) [152].

Петгодишна преживяемост за всички стадии при многоорганни резекции за напреднал колоректален карцином е 42% - 50% (35% - 40% без признаци на рецидив), като за стадии II тя е 69% - 72%, за стадии III - 36% - 42%, а за IV-ти стадии е 13% - 21% [338,370]. По наши данни за II стадий тя е 61%, а за III стадий – 34% - без сигнификантни различия с изнесените данни. За IV стадий 5-годишна преживяемост при нашите болни е 0%, различаваща се от посочените от други автори данни.

Този показател е значително по-добър при локализация на туморите в колона (средно 53%), в сравнение с локализация в ректума (28%) [1,81,241]. При някои селектирани проучвания в специализирани институции петгодишната преживяемост достига до 84% и 55%, съответно за II и III стадии, или средно 76%, което е не представлява сигнификантна разлика в сравнение с резултатите при стандартни моноорганни резекции - 80% [153]. Общо при случаите, следоперативно оценени като радикални резекции (R0) за напреднал колоректален карцином преживяването (survival rate) възлиза на 78% - 80%, при резидуален тумор (R1) е 0 - 46% и 0 - 4% при палиативна операция без резекция на тумора (R2)[1,3,233,332,391].

Резултатът от нашите изследвания неоспоримо подкрепя това твърдение - има статистически значима разлика на преживяемостта между групи pR0 и pR1 ($P<0,0001$), както и между групи pR0 и pR2 ($P<0,0001$), но няма такава разлика между групи pR1 и pR2 ($P=0,083$).

При около 40% от пациентите след всички резекции за колоректален карцином се развива локално или локорегионална рецидивно заболяване (с различия при извършени стандартни, моноорганни операции при наличие на лимитиран локален растеж и при извършени комбинирани, мултивисцерални резекции за напреднал колоректален рак), като метакхронните дистантни метастази са по-чести (30-45%), докато локални рецидиви се установяват при 10-20%. Локални и далечни рецидиви има при 25% от пациентите с локализация на карцинома в колона и при 35% - 40% от тези с ректална локализация [94,102,233]. Причините за локалните рецидиви са инкомплетна резекция на интрамурално, трансмурално или лимфно инвазиране, интраоперативно туморно дисеминиране и имплантиране на туморни клетки [332]. Тези резултати показват, че при спазване на принципите (NO-Touch – Turnbull) и висока компетентност на хирурзите локалното авансиране се контролира добре, но метакхронното метастазиране зависи от други фактори, което изтъква ролята на адювантното лечение [137,330]. Сред предпоставките с доказано значение за влошена прогноза, които не могат да се предвидят от оператора, са възраст, лимфни метастази, далечни метастази, периоперативна кръвозагуба, а също и квалификация на хирургичния екип (при спешни интервенции, плановите мултивисцерални резекции трябва да се извършват в high volume центрове) [94, 152](101). Особено значение се обръща на установяването на локални лимфни метастази в 30-35% за колона и 40-45% за ректума при тумори от степени T3, T4. Честотата на рецидиви нараства с 10 - 15%, а петгодишната преживяемост се редуцира до 25 - 30% [1,134,332]. Почти всички локални рецидиви в общата група на резекции за колоректален рак са свързани с лимфни метастази и инкомплетна резекция при първичната операция (80 - 90%)[142]. Сред диагностицираните случаи 80% отговарят на критериите за напреднал колоректален карцином, но принципно всеки рецидив се приема за напреднало заболяване, а локо-регионалния - задължително. Локорегионалните рецидиви могат да се категоризират в 4 групи, логично свързани с предпоставките и причината: 1. перианастомозни (36%, неустановена интрамурална или трансмурална инвазия); 2. мезентериална (15%, неотстранени лимфни метастази); 3. ретроперитонеална (12%, дистантни лимфни метастази или skip-(прескачащи) метастази); 4. Перитонеална - 16%. Около 20% са масивни и множествени рецидиви, които не могат да бъдат класифицирани. Често рецидивното заболяване се открива по повод усложнение (илеус, стеркорални фистули или хеморагии). За оперативно лечение се избират до 55% от пациентите с рецидив [34]. Потенциално куративните операции са 46% като две трети от тях са комбинирани резекции. В до 20% от тези случаи следоперативно се установява R1. Палиативни резекции са извършени при 30 %. При 24% състоянието се оценява като нерезектабилни рецидиви. Неустановени предоперативно далечни метастази са имали 26% от всички оперирани с локален рецидив, от които при 50 - 60% се извършва синхронна метастазектомия. Следоперативните усложнения (24 - 30%) и леталитетът (1 - 14%) при резекция за рецидивен колоректален рак не се различават съществено от тези за първични операции при локално напреднал туморен процес . Предполага се, че значение за това има по-строгата селекция при показания за оперативно лечение на пациенти с рецидив[134,322]. Петгодишна преживяемост след потенциално куративни резекции за локален рецидив (средно 36%, докато при постигане на R0 - 58%) е изразено зависима и от приложението на адювантно лечение. Все пак едва 50 - 70% от пациентите се подлагат на такова лечение. Може да се заключи, че принципите за хирургично лечение на локалните рецидиви не се отличават съществено от тези за първичен локално напреднал колоректален рак, но резултатите са откровено по-лоши[83,142]. Сред най-важните предиктори на последващ рецидив и неблагоприятно протичане са: стадия на първичния тумор - T4; локализация на рецидива в мезентериума и перитонеума; численост на местата на локален рецидив > 1; наличие на установени или скрити далечните метастази (и микрометастази); поява на рецидива до първата

година; повишени серумни нива на СЕА и Са19-9 при инициалната операция; Petersen prognostic Index >2. Въпреки, че дистантните метастази са лош прогностичен признак, след синхронна метастазектомия при моноорганна чернодробна локализация са постигнати до 12% петгодишна преживяемост. Вида и броя на инвазираните органи при потенциално куративна резекция не са идентифицирани като фактор за по-лоша прогноза. Пациентите с перитонеални и множествени регионални лимфни рецидиви, повече от едно метастазна локализация, високи нива на СЕА и Са19-9 и далечни метастази са проблематични кандидати за оперативно лечение и може би е по-разумно да бъдат третирани с палиативна адювантна терапия [152]. Данните за преживяемостта от проучването на оперираните в нашата клиника болни не дават сигнификантни различия в преживяемостта, в зависимост от „чистотата” на резекционните линии, но стратифицираните групи са с малък брой болни.

Адювантното медикаментозно (цитостатично) лечение с 5-fluorouracil и leucovorin и/или oxaliplatin има доказан ефект за намаляване на честотата на рецидиви и повишаване на петгодишната преживяемост до 30% при III стадий на колоректален карцином.

Не са стандартизирани показанията за химиотерапия при пациентите от II стадии, но се приема, че адювантното лечение значително подобрява резултатите при степен T4, високи нива на туморни маркери и незрялост на тумора, както и при усложнено заболяване [165]. Приложението на биологична терапия с bevacizumab може да удължи преживяемостта при пациенти с R1 и R2 резекции, с рецидиви или дистантни метастази с до 20 месеца. Не са уточнени показанията за неoadювантна химиотерапия поради липса на убедителни резултати и поради факта, че до 60% от локално напредналите тумори се стадират интра- и постоперативно [152]. Въпреки потвърдената напоследък ефективност на химиотерапията и биологичната терапия, според селектирането на кандидатите, на такова лечение се подлагат до 60% от пациентите с локално напреднал колоректален рак, а още от последните около 20% отпадат поради липса на отговор [186].

Лъчелечението е широко прилаган метод за контрол на лимфните метастази (краткотрайно, едрофракционирано) или за лечение или опит за редуция при локално напреднал тумор (продължително, нискофракционирано - downstaging). Намаляването на честотата на рецидивите е до 20%, а удължаването на времето до поява, свързано и с по-добра далечна прогноза - до 20 месеца [152]. Напоследък има обосновани предположения за подобрени резултати при комбинация на потенциално куративни резекции при напреднал ректален карцином в комбинация с предоперативно и интраоперативно лъчелечение. За съжаление незначителен процент – 8.7% (9 болни) от нашите болни с предоперативно съмнение за локално напреднал нисък ректален рак са получили неoadювантно лъчелечение. Съчетанието на химиотерапия с лъчелечение е перспективна възможност за подобряване на резултатите при потенциално куративни резекции за напреднало заболяване. Лимитираните възможности за рандомизирани проучвания и сериозните странични ефекти са основание за трудна оценка на преимуществата и недостатъците на подобен подход. Като съвременни дискусативни проблеми се изтъкват влиянието на предоперативната лъчетерапия за оперативното лечение в технически аспект, както и сроковете за извършване на повторните и отложени операции.

Недостатъци на проучването

Настоящото проучване има и някои ограничения.

През периода на проучване се промени TNM-класификацията на колоректалния рак – VII ревизия, въведена в България след 2010г., което промени постадийния анализ на общата популация болни и диференцирането на T4a и T4b на локално авансиралите тумори поради съответно инсуфициентно патохистологично стадиране в предходни периоди.

Друг недостатък е получаването на относително малки групи при стратифицирането по определени критерии и фактори на основната група болни с извършени комбинирани резекции, поради което статистическата значимост на определени резултати би могла да се разглежда като „компрометирана“.

Трудностите в процеса на проследяване на болните от субективен и обективен характер, несъвършенствата в документирането на реална фактическа информация за болните в следоперативния период в други здравни заведения и институции (вкл. и в системата ЕСГРАОН-ГРАО) биха могли да модифицират реалните данни, свързани с преживяемостта и свободния от заболяване интервал.

7. Основни изводи

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

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

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

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

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

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

6. Напредналата възраст и релативно влошен performance-status (но при компенсирана коморбидна патология) на болните не са противопоказания за извършването на комбинирани оперативни интервенции.
7. Извършването на тези интервенции е оправдано и от икономическа гледна точка поради сигнификантно по-дългия следоперативен престой в сравнение със стандартните моноорганни резекции или палиативни интервенции.
8. Успешният изход на комбинираните и разширените радикални операции при коло-ректалния рак в много голяма степен зависи от добрата подготовка на хирурга, предоперативната дебелочревна подготовка и адекватната реанимация.
9. Изборът на тактика за лечебния подход при пациентите с усложнен локално авансирал колоректален рак се постулира от диалектичното единство на два принципа:
 - от една страна, от основния принцип на спешната хирургия – предимно минимална оперативна интервенция с цел запазване живота на болния;
 - от друга страна, от основния принцип на онкохирургията – радикална операция, комбинирана с химио- и лъчетерапия, с цел подобряване на далечните резултати.

8.Препоръки

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

9.Приноси

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

7. Подкрепя се твърдение на други български и чужди автори за ползата от балансирано-агресивния, адекватен хирургичен подход към локално авансиралите тумори.
-

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

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

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

11. ИЗПОЛЗВАНА ЛИТЕРАТУРА

1. **Ванев Ю.** Напреднали и усложнени колоректални карциноми. XIII Нац. Конгрес по хир. С межд. участ., 2010 Октомври, София, Докл 481-500
2. **Дамянов Д,** Костадинов Е, Кънева Р, Кадийска Т, Танкова Л, Пенчев П, Големанов Б. Наследствен неполипозен рак в българската популация – обобщени характеристики и резултати от лечението. XIII Нац. Конгрес по хир. С межд. участ., 2010 Октомври, София, Докл 424-428
3. **Дамянов Д,** Коруков Б, Пенков Н, Парунев М, Желев Г, Кермедчиев М, Костадинов Е. Хирургично лечение на пациенти с дебелочревен карцином в напреднала възраст – резултати. **XIII Нац. Конгрес по хир. с межд. участ., 2010 Октомври, София, Докл 446-450**
4. **Дамянов Д,** Темелков Т Проблеми на колоректалната хирургия в България. „Етикет принт”, Варна 2001: 3-10
5. **Дамянов Д ,** Костадинов Е, Първанов П, Коруков Б, Пенков Н, Лозанов Р и кол. Поведение след инсуфициенция при предна резекция на ректума. Следоперативни усложнения в хирургията. XVI Национална конференция по хирургия. Пловдив 2008, 450-456.
6. **Дамянов Д. ,** Костадинов Е., Коруков Б., Пенков Н., Първанов П., Лозанов Р. Разширена дебелочревна резекция – показания, резултати. XII Национална конференция по колопроктология, 29.IX-01.X.2011, Варна: 431
7. **Димитров В,** Делийски Т. Лимфна дисекция при аноректални и чревни тумори – В Лимфна дисекция при карцином на млечната жлеза, гастроинтестиналния и урогениталния тракт. Под ред. Т. Делийски, В. Димитров. Плевен, ИК”Фотон и АЯ” ООД, 2003: 130-195
8. **Димитрова В,** Вяички И, Гайдарски Р. Холелитиаза, холецистектомия и колоректален рак – ретроспективен анализ. Хирургия 1991;44 (2): 16-20
9. **Драганов К,** Маринов В, Тонев С, Гайдарски Р и кол. Мултивисцерални „en-bloc” резекции на колоректални тумори – аспекти в хирургичната техника. XIII Нац. Конференция по колопроктология, 2013, Септември, Варна, Scr Scient Med 45 (2) 50-57
10. **Зарков К,** Петков К, Асенов А, Николов Н. Усложнения след малкотазова екзентерация. XIII Нац. Конгрес по хир. С межд. участ., 2010 Октомври, София, Докл 525
11. **Зарков К,** Николов Н, Петков К, Асенов А. Реконструкции на тазовото дъно след разширена тазова хирургия. XIII Нац. Конгрес по хир. С межд. участ., 2010 Октомври, София, Докл 527
12. **Иванов К,** Колев Н, Игнатов В, Тонев А, Златаров А. Мултимодален подход при IV стадий на колоректален рак – погледа на хирурга. XIII Нац. Конгрес по хир. С межд. участ., 2010 Октомври, София, Докл 438-445
13. **Иванов К.** Мултиорганни резекции при колоректален рак. X Национална Конференция по Колопроктология 2007, Варна
14. **Маджов Р, П.** Арнаудов, И. Плачков, В. Божков, Пл. Чернопольски – Авансирал и усложнен колоректален рак при възрастни – XII Национална конференция по

- колопроктология, 29.IX-01.X.2011, Варна
15. **Маджов Р.** Хирургично поведение при обструктивен колоректален карцином, МОРЕ 2011, 112-118
 16. **Маринов В,** Гайдарски Р, Драганов К и кол. Локално авансирал аденокарцином на супрарезозоколичната част на колона. Особености в хирургичното лечение и предизвикателства. XIII Нац. Конференция по колопроктология, 2013, Септември, Варна, Scr Scient Med 45 (2) 79-85
 17. **Пожарлиев Т,** Радионов М, Благов Й, Зия Д, Петров Б, Григоров И и кол. Анализ и съпоставяне на резултатите при хирургичното лечение на КРК преди 30 години и сега. X Нац. Конференция по колопроктология, 2007, Октомври
 18. **Темелков Т,** Иванов К., Игнатов В., Колев Н., Тонев А Риск-базиран избор на оперативни техники при ректален карцином. Клин. Поведение при колоректален и анален карцином, МОРЕ 2011, 107-111
 19. **Темелков Т,** Кобаков Г, Иванов К, Кирязов Е, Игнатов В, Щилиянов М. Едноетапни реконструктивно-възстановителни операции при моноорганични резекции поради колоректален рак, ангажиращ различни етажи на уrogenиталната система. – VI Нац. Конф. Колопроктол. Варна, 23-25.IX.1999. Резюме на докладите и постерните съобщения. Варна, 1999:36-37
 20. **Ivanov K,** Diacov C. Three-dimensional endoluminal ultrasound – new staging technique in patients with rectal cancer – Dis Colon Rectum, 40, 1997 (1), 47-50
 21. **Ivanov K.** Extreme surgery for advanced colo-rectal cancer. 17th World Congress of the International Association of Surgeons and Gastroenterologists (and Oncologists) 5-7 Sept, 2007 Bucharest
 22. **Vladov N ,** Vasilevski I, Takorov I, Mutafchiyski V, Sergeev S Current approach in the surgical treatment of colorectal liver metastases Department of hepato-pancreatic surgery and transplantology, XII Национална конференция по колопроктология, 29.IX-01.X.2011, Варна
 23. Аноректални и чревни тумори, Диагностика и лечение. Под редакцията на проф. В. Димитров, РИК”Славяни”, София 2002
 24. Биостатистика и биоматематика – концепции, методи, приложения. Под редакцията на Г. Ранчов, „Еко Принт”, София 2008
 25. Колопроктология. Под редакцията на И. Виячки, Т. Темелков, София 1998
 26. Онкологична хирургия – съвременен стандарт – Рак на млечна жлеза; Рак на стомаха; Рак на колон и ректум. Под редакцията на чл.-кор. Проф. Д. Дамянов, „Медарт” Съюз на учените в България, София 2009
 27. Поведение при колоректален и анален карцином – клинично ръководство, основано на доказателства. Национален експертен борд МОРЕ 2011, под редакцията на Д. Калев, „Танграм медия ООД”, Варна 2011
 28. Bulgarian national cancer registry: Cancer incidence in Bulgaria 2009. Editor: Valerianova Z., Dimitrova N., Vukov M. , AVIS-24, Sofia, 2010
 29. **Abdalla EK,** Adam R, Bilchik AJ, et al. Improving respectability of hepatic colorectal metastase: expert consensus statement. Ann Surg Oncol 2006;13:1271-1280
 30. **Abramovitch R,** Marikovsky M, Meir G, et al. Stimulation of tumor growth by wound-

derived growth factors. *Br J Cancer*. 1999;79:1392-1398

31. **Adam R**. Colorectal cancer with synchronous metastases. *Br J Surg*, 2007;94:129-131.
32. **Alektiar K M**, Zelefsky M J, Paty P B, et al. High-dose-rate intraoperative brachytherapy for recurrent colorectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000;48:219–226. [PubMed]
33. **Andre T**, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med*. 2004;350:2343–2351. [PubMed]
34. **André T**, Boni C, Navarro M, et al.: Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol* 27 (19): 3109-16, 2009. [PUBMED Abstract]
35. **Andre T**, Colin P, Louvet C, et al.: Semimonthly versus monthly regimen of fluorouracil and leucovorin administered for 24 or 36 weeks as adjuvant therapy in stage II and III colon cancer: results of a randomized trial. *J Clin Oncol* 21 (15): 2896-903, 2003. [PUBMED Abstract]
36. **Andreola S**, Leo E, Belli F *et al*. Adenocarcinoma of the lower third of the rectum surgically treated with a < 10-MM distal clearance: preliminary results in 35 NO patients. *Ann Sltrg Oncol*2001; 8: 611-5.
37. **Andreoni B**, Chiappa A, Bertani E, Bellomi M et al. Surgical outcomes for colon and rectal cancer over a decade: results from a consecutive monocentric experience in 902 unselected patients. *Worl J Surg Oncol* 2007;5:73-79
38. **Apffelstaedt JP**, Driscoll DL, Spellman JE *et al*. Complications and outcome of external hemipelvectomy in the management of pelvic tumors. *Ann Surg Oncol* 1996; 3: 304-9
39. **Apffelstaedt JP**, Driscoll DL, Spellman JE *et al*. Complications and outcome of external hemipelvectomy in the management of pelvic tumors. *Ann Surg Oneal* 1996; 3: 304-9
40. **Aschele C**, Cionini L, Lonardi S, et al. Primary tumor response to preoperative chemoradiation with or without oxaliplatin in locally advanced rectal cancer: pathologic results of the STAR-01 randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2011;29:2773-80.
41. **Astler VB**, Collier FA (1954) The prognostic significance of direct extension of carcinoma of the colon and rectum. *Ann Surg* 139:846–852. Medline
42. **Austin KK**, Solomon MJ (2009) Pelvic exenteration with en bloc iliac vessel resection for lateral pelvic wall involvement. *Dis Colon Rectum* 52:1223-1233
43. **Bakx R**, Visser O, Josso J et al (2008) Management of recurrent rectal cancer: a population based study in greater Amsterdam. *World J Gastroenterol* 14;6018-6023
44. **Baliski CR**, Schachar NS, McKinnon JG, Stuart GC, Temple WJ. Hemipelvectomy: a changing perspective for a rare procedure. *Can J Surg* 2004; 47: 99-103.
45. **Baron JA**, Cole BF, Sandler RS, et al. A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas. *N Engl J Med* 2003;348:891-9.
46. **Baron JA**. Epidemiology of non-steroidal anti-inflammatory drugs and cancer. *Prog Exp Tumor Res* 2003;37:1-24.
47. **Beck LA**, Einertson MJ, Winemiller MH *et al*. Functional outcomes and quality of life after tumor-related hemipelvectomy. *Phys Ther* 2008; 88: 916-27.
48. **Beets-Tan RG**, Beets GL, Vliegen RF et al (2001) Accuracy of magnetic resonance imaging in prediction of tumorfree resection margin in rectal cancer surgery. *Lancet* 357:497–504
49. **Belghiti J**, Hiramatsu K, Benoist S, et al. Seven hundred forty-seven hepatectomies in

- the late 1990s: an update to evaluate the actual risk of liver resection. *J Am Coll Surg* 2000;191:38-46.
50. **Bell SW**, Dehni N, Chaouat M, Lifante JC, Parc R, Tiret E (2005) Primary rectus abdominis myocutaneous flap for repair of perineal and vaginal defect after extended abdominoperineal resection. *Br J Surg* 92:482-486
 51. **Benson A B, III**, Schrag D, Somerfield M R, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer. *J Clin Oncol.* 2004;22:3408–3419. [PubMed]
 52. **Berge T**, Ekelund G, Mellner C, et al. Carcinoma of the colon and rectum in a defined population. *ACTA Chir Scand* 1973; 438:1-84.
 53. **Bernhoff R.**, Holm T., Sjovall A, Granaeh F., Ekboomt A., Martling A.: Increased lymph node harvest in patients operated on for right-sided colon cancer: a population-based study, *Colorectal Diseases*, Vol. 14, Numb. 6, 06.2012, pages 691-696
 54. **Berrosi F**, Celis J, Ruiz E, Payet E. En bloc pancreaticoduodenectomy for right colon cancer invading adjacent organs. *J Surg Oncol.* 2002;79:194–197; discussion 198. [PubMed]
 55. **Birgisson H**, Pahlman L, Gunnarsson U, Cedermark B, Glimelius B, Gunnarsson U. Swedish rectal cancer trial group: adverse effects of preoperative radiation therapy for rectal cancer: long-term follow-up of the Swedish rectal cancer trial. *J Clin Oncol* 2005;23:697-705
 56. **Birgisson H**, Talback M, Gunnarsson U, Pahlman L, Glimelius B. Improved survival in cancer of the colon and rectum in Sweden. *Eur J Surg Onco* 2005; 31: 845- 53.
 57. Bismuth H, Castaing D, Traynor O. Surgery for synchronous hepatic metastases of colorectal cancer. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1998;149:144-149
 58. Blend M J, Abdel-Nabi H. New methods for the staging of colorectal cancer using noninvasive techniques. *Semin Surg Oncol.* (1996);12:252–263.
 59. Boey J, Cheung H C, Lai C K, Wong J. A prospective evaluation of serum carcinoembryonic antigen (CEA) levels in the management of colorectal carcinoma. *World J Surg.* 1984;8:279–286. [PubMed]
 60. Bokey EL, Chapuis PH, Dent OF, Mander BJ, Bissett I, Pewland RC. Surgical technique and survival in patients having a curative resection for colon cancer. *Dis Colon Rectum* 2003; 46: 860-6.
 61. Bolton JS, Fuhrman GM, Survival after resection of multiple bilobar hepatic metastases from colorectal carcinoma. *Ann Surg Oncol* 200;231:743-751
 62. Bonfanti G, Bozzetti F, Doci R, et al.: Results of extended surgery for cancer of the rectum and sigmoid. *Br J Surg* 1982;69:305–307.
 63. Boyle KM, Sagar PM, Chalmers AG, Sebag-Montefiore D, Cairns A, Eardley I (2005) Surgery for locally recurrent rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 48:929-937
 64. Bowne W B, Lee B, Wong W D, et al. Operative salvage for locoregional recurrent colon cancer after curative resection: an analysis of 100 cases. *Dis Colon Rectum.* 2005;48:897–909. [PubMed]
 65. Braendengen M, Tveit KM, Berglund Å, et al. A randomized phase III study (LARCS) comparing preoperative radiotherapy alone versus chemoradiotherapy in non-resectable rectal cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26:3687-94.
 66. Brunschwig A, Barber K. Pelvic exenteration combined with resection of segments of bony pelvis. *Surgery* 1969; 65:417-420.
 67. Bujko K, Nowacki MP, Oledzki J, Sopylo R, Skoczylas J, Chwalinski M. Sphincter preservation after short-term preoperative radiotherapy for low rectal cancer: presentation of own data and a literature review. *Acta Onco* 2001; 40: 593-601.

68. Burton S, Norman AR, Brown G, et al.: Predictive poor prognostic factors in colonic carcinoma. *Surg Oncol* 2006;15:71–78.
69. Butler CE, Gündeslioglu AO, Rodriguez-Bigas MA (2008) Outcomes of immediate vertical rectus abdominis myocutaneous flap reconstruction for irradiated abdominoperineal resection defects. *J Am Coll Surg* 206:694-703
70. Buyse M, Zeleniuch-Jacquotte A, Chalmers TC: Adjuvant therapy of colorectal cancer. Why we still don't know. *JAMA* 259 (24): 3571-8, 1988. [PUBMED Abstract]
71. Cady B, Stone MD. The role of surgical resection of liver metastases in colorectal carcinoma. *Semin Oncol* 1991;18:399-406
72. Canna K, Hilmy M, McMillan DC, et al. The relationship between tumor proliferative activity, the systemic inflammatory response, and survival in patients undergoing curative resection for colorectal cancer. *Colorectal Dys.* 2008;10:663-667
73. Capanna R, Manfrini M, Pignatti G *et al.* Hemipelvectomy in malignant neoplasms of the hip region. *Ital J Orthop Traumatol*1990; 16: 425-37.
74. Capusotti L, Ferrero A, Vigano L, et al. Major liver resections synchronous with colorectal surgery. *Ann Surg Oncol* 2007;14:196-202.
75. Carlsson U, Lason A. Ekelund G. Recurrence rates after curative surgery for rectal carcinoma with special reference to their accuracy. *Dis Colon Rectum* 1987; 30:431-434.
76. Cascini GL, Avallone A, Delrio P et al (2006) 18F-FDG PET is an early predictor of pathologic tumor response to preoperative radiochemotherapy in locally advanced rectal cancer. *J Nucl Med* 47:1241–1248
77. Cass AW, Million RR, Pfaff WW. Patterns of recurrence following surgery alone for adenocarcinoma of the colon and rectum. *Cancer* 1976;37:2861-2865.
78. Castell JV, Gomes-Lechon MJ, David M, Fabra R, Trullenque R, Heinrich PC. Acute phase response of human hepatocyte: regulation of acute phase protein synthesis by interleukin-6. *Hepatology* 1991;12:1179-86.
79. Chang GJ, Rodriguez-Bigas MA, Skibber JM, Moyer VA. Lymph node evaluation and survival after curative resection of colon cancer: systematic review. *J Nail Cancer Ins* 2007; 99: 433-41.
80. Chang K, Miller N, Kheirleiseid E, Ingoldsby H, Hennessy E, Curran C, Curran S, Smith M, Regan M, McAnena O, Kerin M: MicroRNA-21 and PDCD4 expression in colorectal cancer. *Euro J Surg Oncol Vol 37 Iss7(2011):597-603*
81. Chen H-S, Chen S. Total Pelvic Exenteration for Primary Local Advanced Colorectal Cancer *World J Surg* 2001; 25: 1546-1549
82. Chessin DB, Herley J, Cohen AM et al (2005) Rectus flap reconstruction decreases perineal wound complications after pelvic chemoradiation and surgery: a cohort study. *Ann Surg Oncol* 12:104-110
83. Cho S, Lee R-A, Chung S, Kim K: Concomitant Adjacent Organ Resection in Locally Advanced Colon Cancer. *J Korean Soc Coloproctol.* 2009 Apr;25(2):94-99.
84. Christopher G Willett, Miguel A Rodriguez-Bigas, David P Ryan: Treatment of locally advanced unresectable or recurrent rectal cancer, © 2012 UpToDate, Inc. [ecapp1005p.utd.com-78.83.108.232-42BE3AC996-14]
85. Chu DZ, Lang NP, Thompson C, et al. Peritoneal carcinomatosis in nongynecological malignancy. A prospective study of prognostic factors. *Cancer* 1989;63:364-367
86. Chua TC, Saxena A, Schellekens JF, et al. Morbidity and mortality outcomes of cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy at a single tertiary institution: towards a new perspective of this treatment. *Ann Surg*

- 2010;251:101-106
87. Chung YC, Chang YF. Serum C-reactive protein correlates with survival in colorectal cancer patients but is not an independent prognostic indicator. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15:369-73.
 88. Chung YC, Chang YF. Serum interleukin-6 levels reflect the disease status of colorectal cancer. *J Surg Oncol* 2003;83:222-6.
 89. Compton CC, Fielding LP, Burgard LJ, Conley B et al. Prognostic factors in colorectal cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:979-994
 90. Compton CC, Greene FL: The staging of colorectal cancer: 2004 and beyond. *CA Cancer J Clin* 54 (6): 295-308, 2004 Nov-Dec. [PUBMED Abstract]
 91. Copeland EM, Miller LD, Jones R, (1968) *Prognostic factors in carcinoma of the colon and rectum. Am J Surg* 116:875–881.CrossRefMedline
 92. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature*. 2002;420:860-867
 93. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature* 2002;420:860-67.
 94. Croner RS, Merkel S, Papadopoulos T, Schellerer V, Hohenberger W, Goehl J. Multivisceral resection for colon carcinoma. *Dis Colon Rectu.* 2009; 52: 1381-6.
 95. Crozier JE, Mckee RF, Mcardle CS, et al. The presence of a systemic inflammatory response predicts poorer survival in patients receiving adjuvant 5-FU chemotherapy following potentially curative resection for colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2006;94:1833-1836
 96. Curley S A, Carlson G W, Shumate C R, et al. Extended resection for locally advanced colorectal carcinoma. *Am J Surg.* 1992;163:553–559. [PubMed]
 97. Curley S A, Evans D B, Ames F C. Resection for cure of carcinoma of the colon directly invading the duodenum or pancreatic head. *J Am Coll Surg.* 1994;179:587–592. [PubMed]
 98. Dahlberg M, Glimelius B, Graf W, Pahlman L. Preoperative irradiation affects functional results after surgery for rectal cancer: results from a randomized study. *Dis Colon Rectum* 1998;41:543-549
 99. Danjoux CE, Gelber RO, Catton GE, Klaassen DJ (1985) Combination chemo-radiotherapy for residual, recurrent or inoperable carcinoma of the rectum: ECOG study (Est. 2376). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 11:765-771
 100. da Silva RG, Sugarbaker PH. Analysis of prognostic factors in seventy patients having a complete cytoreduction plus perioperative intraperitoneal chemotherapy for carcinomatosis from colorectal cancer *J Am Coll Surg* 2006;203:878-886
 101. Deloyers L. La bascule du colon droit permet sans exception de conserver le sphincter anal après les colectomies étendues du transverse et du colon gauche (rectum y compris), Technique-Indications-Resultats immédiats et tardifs. *Lyon Chir* 1964;60:404–413
 102. **De Haas-Kock DF**, Baeten CG, Jager JJ, et al. Prognostic significance of radial margins of clearance in rectal cancer. *Br J Surg* 1996;83:781-785
 103. De Santibanes E, Lassalle FB, McCormack L, et al. Simultaneous colorectal and hepatic resections for colorectal cancer: post operative and longterm outcomes. *J Am Coll Surg* 2002;195:196-202
 104. de Wilt JHW, Vermaas M, Ferenschild F, Verhoef C Management of Locally Advanced Primary and Recurrent Rectal Cancer *Clin Colon Rectal Surg.* 2007 August; 20(3): 255–263.
 105. Derwinger K, Carlsson G, Gustavsson B. Stage migration in colorectal cancer related to improved lymph node assessment. *Bur J Surg Onco* 2007; 33: 849-53.

106. Dewdney A, Cunningham D, Tabernero J, et al. Multicenter randomized phase II clinical trial comparing neoadjuvant oxaliplatin, capecitabine, and preoperative radiotherapy with or without cetuximab followed by total mesorectal excision in patients with high-risk rectal cancer (EXPERT-C). *J Clin Oncol*. 2012;30:1620-7.
107. Dorudi S, Wilson N, Heddle R: Primary restorative colectomy in malignant left-sided large bowel obstruction. *Ann R Coll Surg Engl*. 1990 November; 72(6): 393–395.
108. Dresen RC, Gosens MJ, Martijn H *et al*. Radical resection after IORT-containing multimodality treatment is the most important determinant for outcome in patients treated for locally recurrent rectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 1937–47.
109. Du Klos TW, Mold C. C-reactive protein: an activator of innate immunity and a modulator of adaptive immunity. *Immunol Res*. 2004;30:261-277
110. Dudley HAF, Radcliffe AG, McGeehan D. Intraoperative irrigation of the colon to permit primary anastomosis. *Br J Surg* 1980;67:80-81.
111. Duff SE, Wood C, McCredie V, Levine E, Saunders MP, O'Dwyer ST. Waiting times for treatment of rectal cancer in North West England. *J R Soc Med* 2004;97: 117-18. [PMC free article] [PubMed]
112. Durdey P, Williams NS, Brown DA. Serum carcinoembryonic antigen and acute phase reactant proteins in the pre-operative detection of fixation of colorectal tumours. *Br J Surg* 1984;71:81-4.
113. Dworak O, Keiholz L, Hoffmann A. Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy. *Int J Colorectal Dis*. 1997;12:19-23
114. Edler D, Ohrling K, Hallstrom M, Karlberg M, Ragnhammar P. The number of analyzed lymph nodes - a prognostic factor in colorectal cancer. *Acta Oncol* 2007; 46: 975-81
115. Eisenberg SB, Kraybill WG, Lopez MJ: Long-term results of surgical resection of locally advanced colorectal carcinoma. *Surgery* 1990;108:779–786.
116. Eldar S, Kemeny MM, Terz JJ: Extended resections for carcinoma of the colon and rectum. *Surg Gynecol Obstet* 1985;161:319–322.
117. Elias D, Gilly F, Boutitie F, et al. Peritoneal colorectal carcinomatosis treated with surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: retrospective analysis of 523 patients from a multicentric French study. *J Clin Oncol*. 2010 Apr 1;28(10):1808.
118. Elias D, Goere D, Di Pietrantonio D, et al. Results of systematic second-look surgery in patients at high risk of developing colorectal peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg* 2008;247:445-450
119. Elias D, Detroz B, Debaene B, et al. Treatment of peritoneal carcinomatosis by intraperitoneal chemo-hyperthermia: reliable and unreliable concepts. *Hepatogastroenterology* 1994;41:207-213
120. Elias D, Lefevre JH, Chevalier J, et al. Complete cytoreductive surgery plus intraperitoneal chemohyperthermia with oxaliplatin for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *J Clin Oncol* 2009;27:681-685
121. Elias D, Raynard B, Farkhondeh F, et al. Peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Gastroenterol Clin Biol* 2006;30:1200-1204
122. Elias DM. Peritoneal carcinomatosis or liver metastases from colorectal cancer: similar standarts for a curative surgery? *Ann Surg Oncol* 2004;11:122-123
123. Erlinger TP, Platz EA, Rifai N, Helzlsouer KJ. C-reactive protein and the risk of incident colorectal cancer. *JAMA* 2004;29:585-90.
124. Farouk R, Nelson H, Radice E, Mercill S, Gunderson L. Accuracy of computed tomography in determining resectability for locally advanced or recurrent colorectal cancer. *Am J Surg*. (1998);175:283–287. [PubMed]

125. Ferenschild FT, Vermaas M, Verhoef C, Dwarkasing RS, Eggermont AM, de Wilt JH. Abdominosacral resection for locally advanced and recurrent rectal cancer. *Br J Surg*. 2009 Nov;96(11):1341-7.
126. Fielding LP, Phillips RK, Fry JS, et al.: Prediction of outcome after curative resection for large bowel cancer. *Lancet* 1986;2:904–907.
127. Fielding LP, Wells BW. Survival after primary and after staged resection for large bowel obstruction caused by cancer. *Br J Surg* 1974;61:16-18.
128. Figueredo A, Coombes ME, Mukherjee S. Adjuvant Therapy for completely resected Stage II Colon Cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 3. Art. No.: CD005390. DOI: 10.1002/14651858.CD005390.pub2.
129. Filella X, Molina R, Grau JJ, et al.: Prognostic value of CA 19.9 levels in colorectal cancer. *Ann Surg* 216 (1): 55-9, 1992. [PUBMED Abstract]
130. Fong Y, Fortner J, Sun R L, et al. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer. Analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg*. 1999;230:309–318; discussion 318–321. [PMC free article] [PubMed]
131. Forrest LM, McMillan DC, McArdle CS, et al. Evaluation of cumulative prognostic scores based on the systemic inflammatory response in patient inoperable non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer*. 2003;89:1028-1030
132. Fuchs CS, Giovannucci EL, Colditz GA, et al.: A prospective study of family history and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med* 331 (25): 1669-74, 1994. [PUBMED Abstract]
133. Fujita S, Yamamoto S, Akasu T, Moriya Y. Lateral pelvic lymph node dissection for advanced lower rectal cancer. *Br J Surg* 2003;90:1580-1585
134. Fuks D , Pessaux P, Tuech JJ, Mauvais F, Brehant O, Dumont F, et al. Management of patients with carcinoma of the right colon invading the duodenum or pancreatic head. *Int J Colorectal Dis* 2008; 23:477-481
135. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999;340:448-54.
136. Galandiuk S, Wieand HS, Moertel CG, et al. Patterns of recurrence after curative resection of carcinoma of the colon and rectum. *Surg. Gynecol Obstet* 1992; 174:27-32.
137. Gall F P, Tonak J, Altendorf A. Multivisceral resections in colorectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 1987;30:337–341. [PubMed]
138. Galon J, Costes A, Sanchez-Cabo F, et al. Type, density, and location of immune cells within human colorectal tumors predict clinical outcome. *Science*. 2006;313:1960-1964
139. Gannon CJ, Zager JS, Chang GJ, Feig BW, Wood CG, Skibber JM, Rodriguez-Bigas MA (2007) Pelvic exenteration affords safe and durable treatment for locally advanced rectal carcinoma. *Ann Surg Oncol* 14:1870–1877
140. Garcia-Aguilar J., Cromwell J., Marra C., Suk-Hwan Lee, Madoff R., Rothenberger D. *Diseases of the Colon & Rectum* Volume 44, Number 12 (2001), 1743-1748
141. Gearhart SL, Frassica D, Rosen R, Choti M, Schulick R, Wahl R (2006) Improved staging with pretreatment positron emission tomography/ computed tomography in low rectal cancer. *Ann Surg Onc* 13:397–404
142. Gebhardt C, Meyer W, Ruckriegel S, Meier U. Multivisceral resection of advanced colorectal carcinoma. *Langenbecks Arch Surg*. 1999;384:194–199. [PubMed]
143. George S, Primrose J, Talbot R *et al.* Will Rogers revisited: prospective observational study of survival of 3592 patients with colorectal cancer according to number of nodes examined by pathologists, *Br J Cancer* 2006; 95: 841-7.

144. Gerard JP, Azria D, Gourgou-Bourgade S, et al. Comparison of two neoadjuvant chemoradiotherapy regimens for locally advanced rectal cancer: results of the phase III trial ACCORD 12/0405-ProDIGe 2. *J Clin Oncol*. 2010;28:1638-44.
145. Gezen C, Kement M, Altuntas Y, Okkabaz N, Seker M, Vural S, Gumus M, Oncel M: Results after multivisceral resections of locally advanced colorectal cancers: an analysis on clinical and pathological T4 tumors. *World Journal of Surgical Oncology* 2012, 10:39
146. Ghadimi BM, Grade M, Difilippantonio MJ, et al. Effectiveness of gene expression profiling for response prediction of rectal adenocarcinomas to preoperative chemoradiotherapy. *J Clin Oncol*. 2005;23:1826-1838
147. Glass RL, Smith LE, Cochran RC. Subtotal colectomy for obstructing carcinoma of the left colon. *Am J Surg* 1983;145:335-6.
148. Glimelius B. Multidisciplinary treatment of patients with rectal cancer: Development during the past decades and plans for the future. *Ups J Med Sci*. 2012;117:225-36.
149. Glimelius B: Which Rectal Cancers Are Locally Advanced? *ONCOLOGY*. August 20, 2012 Vol.26 No.8
<http://www.cancernetwork.com/colorectalcancer/content/article/10165/2093769#>
150. Goldstein NS, Sanford W, Coffey M, Layfield LJ. Lymph node recovery from colorectal resection specimens removed for adenocarcinoma. Trends over time and a recommendation for a minimum number of lymph nodes to be recovered. *Am J Clin Pathol* 1996; 106: 209-16.
151. Goligher JC, Smiddy FG. The treatment of acute obstruction or perforation with carcinoma of the colon and rectum. *Br J Surg* 1957;45:270-4.
152. Govindarajan A, Coburn NG, Kiss A, Rabeneck L, Smith AJ, Law CHL (2006) Population-based assessment of the surgical management of locally advanced colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 98:1474–1481
153. Greene FL. TNM staging for malignancies of the digestive tract: 2003 changes and beyond. *Semin Surg Oncol* 2003;21:23-9
154. Griffin MR, Bergstrahl EJ, Coffey RJ, et al.: Predictors of survival after curative resection of carcinoma of the colon and rectum. *Cancer* 60 (9): 2318-24, 1987. [PUBMED Abstract]
155. Gryfe R, Kim H, Hsieh ET, et al.: Tumor microsatellite instability and clinical outcome in young patients with colorectal cancer. *N Engl J Med* 342 (2): 69-77, 2000. [PUBMED Abstract]
156. Guillem JG, Chessin DB, Cohen AM, et al. Long-term oncologic outcome following preoperative combined modality therapy and total mesorectal excision of locally advanced rectal cancer. *Ann Surg* 2005; 241:829.
157. Gunderson L L, Nelson H, Martenson J A, et al. Intraoperative electron and external beam irradiation with or without 5-fluorouracil and maximum surgical resection for previously unirradiated, locally recurrent colorectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 1996;39:1379–1395. [PubMed]
158. Gunderson LL, Jessup JM, Sargent DJ, Greene FL, Stewart A: Revised TN Categorization for Colon Cancer Based on National Survival Outcomes Data. *JCO January 10, 2010 vol. 28 no. 2 264-271*
159. Gunderson LL, Jessup JM, Sargent DJ, Greene FL, Stewart A: TN categorization for rectal and colon cancers based on national survival outcome data: for AJCC 7th Ed'n Hindgut Taskforce (HTF). *J Clin Oncol* 26: 2008 (May 20 suppl; abstr 4020)
160. Gunderson LL, Sargent DJ, Tepper JE, et al.(2004) Impact of T and N stage and treatment on survival and relapse in adjuvant rectal cancer: A pooled analysis. *J Clin*

Oncol 22:1785–1796.

161. Gunderson LL, Sosin H. Areas of failure found at reoperation following curative surgery for adenocarcinoma of the rectum. *Cancer* 1974; 34:1278-1292.
162. Gurleyik E, Gurleyik G, Unalmiser S. Accuracy of serum C-reactive protein measurements in diagnosis of acute appendicitis compared with surgeon's clinical impression. *Dis Colon Rectum* 1995;38:1270-4.
163. Gwin J L, Hoffman J P, Eisenberg B L. Surgical management of nonhepatic intra-abdominal recurrence of carcinoma of the colon. *Dis Colon Rectum*. 1993;36:540–544. [PubMed]
164. Habr-Gama A et al. (2008) Interval between surgery and neoadjuvant chemoradiation therapy for distal rectal cancer: does delayed surgery have an impact on outcome? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 15:1181–1188
165. Haddock M G, Nelson H, Donohue J H, et al. Intraoperative electron radiotherapy as a component of salvage therapy for patients with colorectal cancer and advanced nodal metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;56:966–973. [PubMed]
166. Hahnloser D, Nelson H, Gunderson LL et al (2003) Curative potential of multimodality therapy for locally recurrent rectal cancer. *Ann Surg* 237:502-508
167. Haller DG, Catalano PJ, Macdonald JS, et al.: Phase III study of fluorouracil, leucovorin, and levamisole in high-risk stage II and III colon cancer: final report of Intergroup 0089. *J Clin Oncol* 23 (34): 8671-8, 2005. [PUBMED Abstract]
168. Hamanishi J, Higuchi T, Mandai M *et al.* Intractable recurrent cervical cancer with pelvic bone involvement successfully treated with external hemipelvectomy. *J Obstet Gynaecol Res* 2008; 34: 112-6.
169. Hamilton SR, Aaltonen LA: Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2000.
170. **Haq Al**, Schneeweiss J, Kalsi V, Arya M. The Dukes staging system: a cornerstone in the clinical management of colorectal cancer. *Lancet Oncol* 2009;10;1128-1133
171. Hatfield P, Hingorani M, Radhakrishna G, et al. Short-course radiotherapy, with elective delay prior to surgery, in patients with unresectable rectal cancer who have poor performance status or significant co-morbidity. *Radiother Oncol*. 2009;92:210-4.
172. Hautmann RE, Abol-Enein H, Hafez K et al (2007) Urinary diversion. World Health Organization (WHO) Consensus Conference on Bladder Cancer. *Urology* 69:17-49
173. Heald RJ, Husband EM, Ryall RD. The mesorectum in rectal cancer surgery - the clue to pelvic recurrence? *Br J Sur* 1982; 69: 613-6.
174. Heald RJ, Moran BJ, Ryall RD, Sexton R, MacFarlane JK (1998) Rectal cancer: the Basingstoke experience of total mesorectal excision, 1978-1997, *Arch Surg* 133:894-899
175. Heriot AG, Byrne CM, Lee P et al (2008) Extended radical resection: the choice for locally recurrent rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 51:284-291
176. Hermanek P, Heald RJ. Pre-operative radiotherapy for rectal carcinoma? Has the case really been made for short course pre-operative radiotherapy if surgical standards for rectal carcinoma are optimal? *Colorectal Dis* 2004;6: 10-14. [PubMed]
177. Hermanek P. Multivisceral resection of colorectal cancer—experiences of the Colorectal Cancer Study Group. *Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd*. 1992:95–100.
178. Heslov SF, Frost DB: Extended resection for primary colorectal carcinoma involving adjacent organs or structures. *Cancer* 1988;62:1637–1640.
179. Higgins GA Jr, Amadeo JH, McElhinney J, et al.: Efficacy of prolonged intermittent therapy with combined 5-fluorouracil and methyl-CCNU following resection for

- carcinoma of the large bowel. A Veterans Administration Surgical Oncology Group report. *Cancer* 53 (1): 1-8, 1984. [PUBMED Abstract]
180. Hoff PM, Ansari R, Batist G, et al.: Comparison of oral capecitabine versus intravenous fluorouracil plus leucovorin as first-line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 19 (8): 2282-92, 2001. [PUBMED Abstract]
 181. Hoffmann M, Phillips C, Oevermann E, Killaitis C, et al. Multiviszzerale und Standardresektionen bei kolorektalen Karzinomen. *Coloproctology* June 2012, Volume 34, Issue 3, pp 177-185 <http://rd.springer.com/article/10.1007/s00053-012-0288-2>
 182. Hohenberger W, Reingruber B, Merkel S: Surgery for colon cancer. *Scandinavian Journal of Surgery* 2003 92: 45–52
 183. Hohenberger W, Weber K, Matzel K, Papadopoulos T, Merkel S. Standardized surgery for colonic cancer: complete mesocolic excision and central ligation -technical notes and outcome. *Colorectal Dis* 2009; 11: 354-64; discussion 64-5.
 184. Hojo K. Anastomotic recurrence after sphincter saving resection for rectal cancer; length of distal clearance of the bowel. *Dis Colon Rectum* 1986; 29:11-14.
 185. Holm T, Singnomklao T, Rutqvist LE, Cedermark B. Adjuvant preoperative radiotherapy in patients with rectal carcinoma. Adverse effects during long-term follow-up of two randomized trials. *Cancer* 1996;78:968-976
 186. Hugh T J, Kinsella AR, Poston GJ. Management strategies for colorectal liver metastases - Part II. *Surg Oncol* 1997b; 6: 31-48
 187. **Hughes TG**, Jenevein EP, Poulos E. Intramural spread of colon carcinoma. A pathologic study. *Am J Surg* 1983;146:697-699
 188. Huls G, Koornstra JJ, Kleibeuker JH. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and molecular carcinogenesis of colorectal carcinomas. *Lancet* 2003;362:230-2.
 189. Hunter J A, Ryan J A, Jr, Schultz P. En bloc resection of colon cancer adherent to other organs. *Am J Surg.* 1987;154:67–71. [PubMed]
 190. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2004;350:2335–2342. [PubMed]
 191. Il'yasova D, Colbert LH, Harris TB, Newman AB, Bauer DC, Satterfield S, Kritchevsky SB. Circulating levels of inflammatory markers and cancer risk in the health aging and body composition cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:2413-18.
 192. Irvin TT, Goligher JC. Aetiology of disruption of intestinal anastomoses. *BrJr Surg* 1973;60:461-4.
 193. Irvin TT, Greaney MG. The treatment of colonic cancer presenting with intestinal obstruction. *Br_J Surg* 1977;64:741-4.
 194. Irving AD, Scrimgeour D. Mechanical bowel preparation for colonic resection and anastomosis. *Br J Surg* 1987;74:580-1.
 195. Ishii Y, Hasegawa H, Endo T, Okabayashi K, Ochiai H, et al. Medium-term results of neoadjuvant systemic chemotherapy using irinotecan, 5-fluorouracil, and leucovorin in patients with locally advanced rectal cancer. *Euro J Surg Oncol Vol 36 Iss11(2010):1061-1065*
 196. Ishizuka M, Nagata H, Takagi K, et al. Inflammation-based prognostic score is a novel predictor of postoperative outcome in patients with colorectal cancer. *Ann Surg,* 2007;246:1047-1051
 197. Ito H, Chandrakanth A, Gonen M, et al. Effect of postoperative morbidity on long-term

- survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer. *Ann Surg* 2008;247:994-1002.
198. Ito Y, Ohtsu A, Ishikura S et al (2003) Efficacy of chemoradiotherapy on pain relief in patients with intrapelvic recurrence of rectal cancer. *Jpn J Clin Oncol* 33:180-185
 199. Ito Y, Suzuki K, Tamakoshi K, Wakai K, Kojima M, Ozasa K, et al. Colorectal cancer and serum C-reactive protein levels: a case-control study nested in the JACC Study. *J Epidemiol* 2005;15 Suppl. 2:S185-9.
 200. Izbicki JR, Hosch SB, Knoefel WT, et al.: Extended resections are beneficial for patients with locally advanced colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1995;38:1251–1256.
 201. Jacquet P, Elias D, Sugarbaker PH. [Tumor implantation in cicatrization sites following surgery for digestive cancers]. *J Chir (Paris)* 1996;133:175-182
 202. Jass J. Classification of colorectal cancer based on correlation of clinical, morphological and molecular features *Histopathology* 2007, 50, 113–130.
 203. Jass JR, Ajikoka Y, Allen JP, et al. Assessment of invasive growth pattern and lymphocytic infiltration in colorectal cancer. *Histopathology*. 1996;28:543-548
 204. Jass JR, Love SB, Northover JM. A new prognostic classification of rectal cancer. *Lancet*.1987;1:1303-1306
 205. Jayne DG, Fook S, Loi C, et al. Peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *Br J Surg* 2002;89:1545-1550
 206. Jessup JM, Gunderson LL, Greene FL, et al.(2002) in *AJCC Cancer Staging Manual, Colon and rectum*, eds Greene FL, Page AL, Fleming ID, et al. (Springer, New York, NY), ed 6, pp 113–124. Search Google Scholar
 207. Jestin P, Pahlman L, Glimelius B, Gunnarsson U. Cancer staging and survival in colon cancer is dependent on the quality of the pathologists' specimen examination. *Bur J Cance* 2005; 41: 2071-8.
 208. Johnston PG, Fisher ER, Rockette HE, et al.: The role of thymidylate synthase expression in prognosis and outcome of adjuvant chemotherapy in patients with rectal cancer. *J Clin Oncol* 12 (12): 2640-7, 1994. [PUBMED Abstract]
 209. Jullumstrø E, Wibe A, Lydersen S, Edna TH. Colon cancer incidence, presentation, treatment and outcomes over 25 years. *Colorectal Dis* 2010[Epub ahead of print]
 210. Kalady M, de Campos-Lobato L, Stocchi L, et al. Predictive factors of pathologic complete response after neoadjuvant chemoradiation for rectal cancer. *Ann Surg* 2009;250:582-589
 211. Kang H, O'Connell JB, Leonardi MJ, et al.: Rare tumors of the colon and rectum: a national review. *Int J Colorectal Dis* 22 (2): 183-9, 2007.
 212. Kapitejn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, et al. Dutch Colorectal Cancer Group. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001;345:638-646
 213. **Kardinal C**, Yarbrow J. A conceptual history of cancer. *Semin Oncol* 1979;6:396-408
 214. Kinoshita H, Watanabe T, Yanagisawa A, Nagawa H, Kato Y, Muto T. Pathological changes of advanced lower-rectal cancer by preoperative radiotherapy. *Hepatogastroenterology* 2004; 51: 1362-6.
 215. Kinoshita T, Ito H, Miki C. Serum interleukin-6 level reflects the tumor proliferative activity in patients with colorectal carcinoma. *Cancer* 1999;85:2526-31.
 216. Klaassen RA, Nieuwenhuijzen GAP, Martijn H, Rutten HJT, Hospers GAP, Wiggers T (2004) Treatment of locally advanced rectal cancer. *Surg Oncol* 13:137–147
 217. Klatt GR, Martin WH, Gillespie JT. Subtotal colectomy with primary anastomosis without diversion in the treatment of obstructing carcinoma of the left colon. *Am J*

- Surg 1981;141:577-88.
218. Klintrup K, Makinen JM, Kauppila S et al. European Journal of Cancer. Inflammation and prognosis in colorectal cancer. 2005;41:2645-54.
 219. Ko WF, Helzlsouer KJ, Comstock GW. Serum albumin, bilirubin, and uric acid and the anatomic site-specific incidence of colon cancer. J Natl Cancer Inst 1994;86:1874-5.
 220. Kodeda K, Derwinger K., Gustavsson B, Nordgren S, Local recurrence of rectal cancer: a population-based cohort study of diagnosis, treatment and outcome, Colorectal Disease, Vol.14, Issue 5, 05.2012, pages e230–e237
 221. Koea J B, Conlon K, Paty P B, et al. Pancreatic or duodenal resection or both for advanced carcinoma of the right colon: is it justified? Dis Colon Rectum. 2000;43:460–465. [PubMed]
 222. Koebrugge B, Vogelaar F, Lips D, Pruijt J, Van der Linden J, Ernst M, Bosscha K: The number of high-risk factors is related to outcome in stage II colonic cancer patients. Euro J Surg Oncol Vol 37 Iss11(2011):964-970
 223. Koga S, Hamazoe R, Maeta M, et al. Treatment of implanted peritoneal cancer in rats by continuous hyperthermic peritoneal perfusion in combination with anticancer drug. Cancer Res 1984;44:1840-1842
 224. Komoda H, Tanaka Y, Honda M, Matsuo Y, Hazama K, Takao T. Interleukin-6 levels in colorectal cancer tissues. World J Surg 1998;22:895-8.
 225. Kooby DA, Stockman J, Ben-Porat L, et al. Influence of transfusion on peri-operative and long-term outcome in patients following hepatic resection for colorectal metastases. Ann Surg 2003;237(6)860-869
 226. Koruth NM, Krukowski ZH, Youngson GG et al. Intra-operative colonic irrigation in the management of large bowel emergencies. Br J Surg 1985;72:708-1
 227. Kristjansson A, Wallin L, Mansson W (1995) Renal function up to 16 years after conduit (refluxing or anti-refluxing anastomosis) or continent urinary diversion. 1. Glomerular filtration rare and patency of uretero-intestinal anastomosis. Br J Urol 76:539-545
 228. Kube R, Granowski D, Stübs P, Mroczkowski P, Ptok H, Schmidt U, Gastinger I, Lippert H : Surgical practices for malignant left colonic obstruction in Germany. Euro J Surg Oncol Vol 36 Iss1(2010):65-71
 229. Kukreja SS, Esteban-Agusti E, Velasco JM, Hieken TJ. Increased lymph node evaluation with colorectal cancer resection: does it improve detection of stage III disease? Arch Sur 2009; 144: 612-7.
 230. Kusters M, Beets GL, van de Velde CJ, et al. A comparison between the treatment of low rectal cancer in Japan and the Netherlands, focusing of the patterns of local recurrence. Ann Surg 2009;249:229-235
 231. Kusters M, Marijnen C, van de Velde C, Rutten H, Lahaye M, Kim J, Beets-Tan R, Beets G: Patterns of local recurrence in rectal cancer; a study of the Dutch TME trial. Euro J Surg Oncol Vol 36 Iss5(2010):470-476
 232. Lambert LA, Colacchio TA, Barth RJ. Interval hepatic resection of colorectal metastases improves patient selection. Arch Surg 2000;135:473-480
 233. Landmann R, Weiser, M (2005) Surgical Management of Locally Advanced and Locally Recurrent Colon Cancer. Clin Colon Rectal Surg. 2005 August; 18(3): 182–189.
 234. Lanza G, Matteuzzi M, Gafá R, et al.: Chromosome 18q allelic loss and prognosis in stage II and III colon cancer. Int J Cancer 79 (4): 390-5, 1998. [PUBMED Abstract]
 235. Laurent C, Cunha A, Coudere P, et al. Influence of postoperative morbidity on long-

- term survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer. *Ann Surg* 2003;90:1131-1136
236. Laurie JA, Moertel CG, Fleming TR, et al.: Surgical adjuvant therapy of large-bowel carcinoma: an evaluation of levamisole and the combination of levamisole and fluorouracil. The North Central Cancer Treatment Group and the Mayo Clinic. *J Clin Oncol* 7 (10): 1447-56, 1989. [PUBMED Abstract]
 237. Law W, Choi H, Lee Y, et al. The impact of postoperative complications on long-term outcomes following curative resection for colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2007;14(9):2559-2566
 238. Lee W S, Lee W Y, Chun H K, Choi S H. En bloc resection for right colon cancer directly invading duodenum or pancreatic head. *Yonsei Med J* 2009; 50(6): 803-806
 239. Le T, Gathright J : Reconstitution of intestinal continuity after extended left colectomy. *Dis Colon Rectum* (1993),36(2):197-198
 240. Le Voyer T, Sigurdson E, Hanlon A et al. Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analysed: a secondary survey of intergroup trial INT- 0089. *Journal of Clinical Oncology* 2003;21:2912-2919
 241. Lehnert T, Methner M, Pollok A, Schaible A, Hinz U, Herfarth C. Multivisceral resection for locally advanced primary colon and rectal cancer: an analysis of prognostic factors in 201 patients. *Ann Sur* 2002; 235: 217-25.
 242. Leith EF, Chakrabarti M, Crozier JE, et al. Comparison of the prognostic value of selected markers of the systemic inflammatory response in patients with colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2007;97:1266-1270
 243. Lemmens V, van Steenberghe L, Janssen-Heijnen M, et al. Trends in colorectal cancer in the south of the Netherlands 1975-2007: rectal cancer survival levels with colon cancer survival. *Acta Oncol*. 2010;49:784-96.
 244. Lillehei RC, Wangenstein OH (1955) Bowel function after colectomy for cancer, polyps and diverticulitis. *JAMA* 159:163–170
 245. Lim SB et al. (2008) Optimal surgery time after preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancers. *Ann Surg* 248:243–251
 246. Llamas-Elvira JM, Rodriguez-Fernandez A, Gutierrez-Sainz J et al (2007) Fluorine-18 fluorodeoxyglucose PET in the preoperative staging of colorectal cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 34:859–867
 247. Lopez M J. Multivisceral resections for colorectal cancer. *J Surg Oncol*. 2001;76:1–5. [PubMed]
 248. Lopez-Kostner F, Fazio V W, Vignali A, et al. Locally recurrent rectal cancer: predictors and success of salvage surgery. *Dis Colon Rectum*. 2001;44:173–178. [PubMed]
 249. Los G, Mutsaers PH, van der Vijgh WJ, et al. Direct diffusion of cisdiamminedichloroplatinum(II) in intraperitoneal rat tumors after intraperitoneal chemotherapy: a comparison with systemic chemotherapy. *Cancer Res* 1989;49:3380-3384
 250. Lucia MS, Torkko KC. Inflammation as a target for prostate cancer chemoprevention, pathological and laboratory rationale. *J Urol* 2004;171:S30-4.
 251. MacFarlane JK, Ryall RD, Heald RJ. Mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet* 1993; 8843: 457-60.
 252. Madoff R. Extended resections for advanced rectal cancer *Br J Surg*(2006) 93:1311–1312
 253. Maggiori L, Elias D: Curative treatment of colorectal peritoneal carcinomatosis:

- Current status and future trends. *Euro J Surg Oncol* Vol 36 Iss7(2010):599-603
254. Manceau G, Karoui M, Breton S, Blanchet AS, Rousseau G, Savier E, Siksik JM, Vaillant JC, Hannoun L.: Right colon to rectal anastomosis (Deloyers procedure) as a salvage technique for low colorectal or coloanal anastomosis: postoperative and long-term outcomes. *Dis Colon Rectum*. 2012 Mar;55(3):363-8.
 255. Mantovani A, Romero P, Palucka AK, et al. Tumor immunity: effector response to tumor and role of the microenvironment. *Lancet* 2008;371:771-783
 256. Marijnen CA, Nagtegaal ID, Klein Kranenbarg E, et al. No downstaging after short-term preoperative radiotherapy in rectal cancer patients. *J Clin Oncol* 2001;19: 1976-84. [PubMed]
 257. Martenson J A, Jr, Willett C G, Sargent D J, et al. Phase III study of adjuvant chemotherapy and radiation therapy compared with chemotherapy alone in the surgical adjuvant treatment of colon cancer: results of intergroup protocol 0130. *J Clin Oncol*. 2004;22:3277–3283. [PubMed]
 258. Martin R, Paty P, Fong Y, et al. Simultaneous liver and colorectal resections are safe for synchronous colorectal liver metastases. *J Am Coll Surg* 2003;197:233-242
 259. Martling A, Holm T, Rutqvist LE *et al*. Impact of a surgical training programme on rectal cancer outcomes in Stockholm. *Br J Sur* 2005; 92: 225-9.
 260. Mathur P, Smith JJ, Ramsey C et al (2003) Comparison of CT and MRI in the pre-operative staging of rectal adenocarcinoma and prediction of circumferential resection margin involvement by MRI. *Colorectal Dis* 5:396–401
 261. Maurer CA. Colon cancer: resection standards. *Tech Coloproctol* 2004; 8(Suppl 1):s29-32
 262. Mazhar D, Gillmore R, Waxman J. COX and cancer. *Q J Med* 2005;98:711-18.
 263. Mazhar D, Ngan S: C-reactive protein and colorectal cancer. *QJM: An International Journal of Medicine* , Volume 99 Issue 8, 08. 2006 ,Pp. 555-559
 264. McArdle CS, McKee RF, Findlay IG, Wotherspoon H, Hole DJ. Improvement in survival following surgery for colorectal cancer. *British Journal of Surgery* 2005;92(8):1008-13.
 265. McDermott FT, Hughes ESR, Pihl E, et al. Local recurrence after potentially curative resection for rectal cancer in a series of 10,008 patients. *Br J Surg* 1985; 72:34-37.
 266. McGlone TP, Bernie WA, Elliott DW: Survival following extended operations for extracolonic invasion by colon cancer. *Arch Surg* 1982;117:595–599.
 267. McMillan DC, Crozier JE, Canna K, et al. Evaluation of an inflammation-based prognostic score (GPS) in patients undergoing resection for colon and rectal cancer. *Int J Colorectal Dis*. 2007;22:81-86
 268. McMillan DC, Wotherspoon HA, Fearon KCH, McArdle CS. A prospective study of tumor recurrence and acute-phase response after apparently curative colorectal cancer. *Am J Surg* 1995;170:319-22.
 269. **Melissa M**, Ahmedin J, Smith R A, Ward E. Worldwide Variations in Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 2009;59:366-378
 270. Mentha G, Majno P, Terraz S, et al. Treatment strategies for the management of advanced colorectal liver metastases detected synchronously with the primary tumour. *Eur J Surg Oncol* 2007;33:576-583
 271. Mercer DW, Talamo TS. Multiple markers of malignancy in sera of patients with colorectal carcinoma: preliminary clinical studies. *Clin Chem* 1985;31:1824-8.
 272. Merkel S, Wein A, Gunther K, et al.: High-risk groups of patients with stage II colon carcinoma. *Cancer* 2001;92:1435–1443
 273. Michelassi F, Vannucci L, Ayala J J, et al. Local recurrence after curative resection of

- colorectal adenocarcinoma. *Surgery*. 1990;108:787–792; discussion 792–793. [PubMed]
274. Miles WK, Chank DW, Kroll SS et al (2000) Reconstruction of large sacral defects following total sacrectomy. *Plast Reconstr Surg* 105:2387-2394
 275. Miller JC, Uppot RN. *Radiology rounds*, 2011, Vol.9, Iss. 10 http://www.mghradrounds.org/index.php?src=gendocs&ref=2011_october
 276. Mirnezami A., Sagar P., *Surgery for recurrent rectal cancer: technical notes and management of complications*, *Tech Coloproctol*, Vol. 14, Number , 09.2010, 209-216
 277. Moertel C G, Fleming T R, Macdonald J S, et al. Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma. *N Engl J Med*. 1990;322:352–358. [PubMed]
 278. Moffat F L, Falk R E. Radical surgery for extensive rectal cancer: is it worthwhile? *Recent Results Cancer Res*. (1998);146:71–83. [PubMed]
 279. Montesani C, Ribotta G, De Milito R, et al. Extended resection in the treatment of colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis*. 1991;6:161–164. [PubMed]
 280. Moore HG, Shoup M, Riedel E et al (2004) Colorectal cancer pelvic recurrences: determinants of respectability. *Dis Colon Rectum* 47:1599-1606
 281. Morales-Gutiérrez C, Abad-Barahona A, Moreno-González E, Enríquez de Salamanca R, Vegh I: Tumour VEGF/Non Tumour VEGF protein expression ratio as a biomarker for survival in colorectal cancer patients. *Euro J Surg Oncol Vol 37 Iss6(2011):526-531*
 282. Morcos B , Baker B, Al Masri M,, Haddad H, Hashem S: Lymph node yield in rectal cancer surgery: Effect of preoperative chemoradiotherapy. *Euro J Surg Oncol Vol 36 Iss4(2010):345-349*
 283. Morgan WP, Jenkins N, Lewis P, Aubrey DA. Management of obstructing carcinoma of the left colon by extended right hemicolectomy. *Am j Surg* 1985;149:327-9.
 284. Moriya Y (2006) Treatment strategy for locally recurrent rectal cancer. *Jpn J Clin Oncol* 36:127–131rectal cancer. *Jpn J Clin Oncol* 36:127–131
 285. Moriya Y, Akasu T, Fujita S, Yamamoto S (2004) Total pelvic exenteration with distal sacrectomy for fixed recurrent rectal cancer in the pelvis. *Dis Colon Rectum* 47:2047-2053
 286. Morris EJ, Maughan NJ, Forman D, Quirke P. Who to treat with adjuvant therapy in Dukes B/stage II colorectal cancer? The need for high quality pathology. *Gut*. 2007;56:1419-25.
 287. Moug S, Smith D, Leen, Roxburgh C, Horgan P: Evidence for a synchronous operative approach in the treatment of colorectal cancer with hepatic metastases: A case matched study. *Euro J Surg Oncol Vol 36 Iss4(2010):365-370*
 288. Munkholm P. Review article: the incidence and prevalence of colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18 Suppl. 2:1-5.
 289. Nakafusa Y, Tanaka T, Tanaka M, et al.: Comparison of multivisceral resection and standard operation for locally advanced colorectal cancer: Analysis of prognostic factors for short-term and long-term outcome. *Dis Colon Rectum* 2004;47:2055–2063.
 290. Namm J, Ng M, Roy-Chowdhury S, Morgan JW, Lum SS, Wong JH. Quantitating the impact of stage migration on staging accuracy in colorectal cancer. *J Am Coli Sur* 2008; 207: 882-7.
 291. Nelson H, Petrelli N, Carlin A, et al.: Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery. *J Natl Cancer Inst* 93 (8): 583-96, 2001. [PUBMED Abstract]
 292. Nielsen MB, Rasmussen P, Keller J, Laurberg S.: Preliminary experience with external hemipelvectomy for locally advanced and recurrent pelvic carcinoma. *Colorectal Dis*.

- 2012 Feb;14(2):152-6. [PUBMED Abstract]
293. Nozoe T, Matsumata T, Kitamura M, Sugimachi K. Significance of preoperative elevation of serum C-reactive protein as an indicator for prognosis in colorectal cancer. *Am J Surg* 1998;176:335-8.
 294. Nozoe T, Matsumata T, Sugimachi K. Preoperative elevation of serum C-reactive protein is related to impaired immunity in patients with colorectal cancer. *Am J Clin Oncol*. 2000;23:263-266
 295. Nyam DC, Leong AF, Ho YH, Seow-Choen F.: Comparison between segmental left and extended right colectomies for obstructing left-sided colonic carcinomas. *Dis Colon Rectum*. 1996 Sep;39(9):1000-3.
 296. O'Reilly MS, Holmgren L, Chen C, et al. Angiostatin induces and sustains dormancy of human primary tumours in mice. *Nat Med* 1996;2:689-692
 297. O'Reilly MS, Holmgren L, Shing Y, et al. Angiostatin: a novel angiogenesis inhibitor that mediates the suppression of metastases by a Lewis lung carcinoma. *Cell* 1994;79:315-328
 298. O'Connell JB, Maggard AM, Ko CY. Colon cancer survival rates with the new American Joint Committee on Cancer Sixth Edition Staging. *JNCI. J Natl Cancer Inst* 2004;96:1420-1425
 299. O'Connell M, Mailliard J, Macdonald J, et al.: An intergroup trial of intensive course 5FU and low dose leucovorin as surgical adjuvant therapy for high risk colon cancer. [Abstract] *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology* 12: A-552, 190, 1993.
 300. Ogunbiyi OA, McKenna K, Birnbaum EH, Fleshman JW, Kodner IJ (1997) Aggressive surgical management of recurrent rectal cancer – is it worthwhile? *Dis Colon Rectum* 40: 150-155
 301. Oh SY, Kim YB, Paek OJ, Suh KW. Contiguous invasion per se does not affect prognosis in colon cancer. *J Surg Oncol*. 2009 Jan 1;99(1):71-4.
 302. Okada F, Kawaguchi T, Habelhah H, Kobayashi T, Tazawa H, Takeichi N, Kitagawa T, Hosokawa M. Conversion of human colonic adenoma cells to adenocarcinoma cells through inflammation in nude mice. *Lab Invest* 2000;80:1617-28.
 303. Okuno SH, Woodhouse CL, Loprinzi CL, et al.: Phase III placebo-controlled clinical trial evaluation of glutamine for decreasing mucositis in patients receiving 5FU (fluorouracil)-base chemotherapy. [Abstract] *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology* 17: A-256, 1998.
 304. Otchy D, Hyman NH, Simmang C *et al.* Practice parameters for colon cancer. *Dis Colon Recta* 2004; 47: 1269-84.
 305. Palmer G, Martling A, Cedernmark B, Holm T. Preoperative tumour staging with multidisciplinary team assessment improves me outcome in locally advanced primary rectal cancer. *Colorectal Dis* 2011; 13: 1361-9.
 306. Panes J. Inflammatory bowel disease: pathogenesis and targets for therapeutic interventions. *Acta Physiol Scand* 2001;173:159-65.
 307. Panettiére FJ, Goodman PJ, Costanzi JJ, et al.: Adjuvant therapy in large bowel adenocarcinoma: long-term results of a Southwest Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 6 (6): 947-54, 1988. [PUBMED Abstract]
 308. Park S, Lee YS: Analysis of the Prognostic Effectiveness of a Multivisceral Resection for Locally Advanced Colorectal Cancer. *J Korean Soc Coloproctology*. 2011 February; 27(1): 21–26.
 309. Pathak S, Sarno G, Nunes Q M, Poston G J: Synchronous resection for colorectal liver metastases: The future. *Euro J Surg Oncol Vol* 36 Iss11(2010):1044-1046

310. Paty PB, Cohen AM: The adenoma carcinoma sequence in colorectal neoplasia. *Gastroenterologist*. 1993 Dec;1(4):274–286
311. Pearce N, Scott S, Karran S: Timing and method of reversal of Hartmann's procedure. *British Journal of Surgery* August 1992, Vol 79, Iss 8, pp 839–841
312. Peeters KC, Marijnen CA, Nagtegaal ID, et al. Dutch Colorectal Cancer Group. The TME trial after a median follow-up of 6 years increased local control but no survival benefit in irradiated patients with resectable rectal carcinoma. *Ann Surg* 2007;246:693-701
313. Perrier G, Peillon C, Testart J (1999) Modifications à apporter au procédé de Deloyers afin de réaliser une anastomose caeco-rectale sans torsion du pédicule vasculaire. *Ann Chir* 53:254
314. Petersen VC, Baxter KJ, Love SB, Shepherd NA. Identification of objective pathological prognostic determinants and models of prognosis in Dukes' B colon cancer. *Gut*.2002;51:65-9.
315. Pettersson D et al. (2008) The Stockholm III trial – a randomised multicentre trial of different regimens of radiotherapy in rectal cancer: an interim analysis [abstract]. *Colorectal Dis* 10 [Suppl 2]:1
316. Pettersson D, Holm T, Iversen H, et al. Preoperative short-course radiotherapy with delayed surgery in primary rectal cancer. *Br J Surg*. 2012;99:577-83.
317. Pezner R D, Chu D Z, Wagman L D, et al. Resection with external beam and intraoperative radiotherapy for recurrent colon cancer. *Arch Surg*. 1999;134:63–67. [PubMed]
318. Phillips RKS, Hittinger R, Fry JS, Fielding LP. Malignant large bowel obstruction. *Br J Surg* 1985;72:296-302.
319. Pilipshen SJ, Heilweil M, Quan SH, et al. Patterns of pelvic recurrence following definitive resections of rectal cancer. *Cancer* 1984;53:1354-1362.
320. Pittam MR, Thornton H, Ellis H: Survival after extended resection for locally advanced carcinomas of the colon and rectum. *Ann R Coll Surg Engl* 1984;66:81–84.
321. Poggio JL, Quah KM, Weiser MR et al (2007) Rectal cancer resection with incontinuity prostatectomy and/or seminal vesiculectomy and total mesorectal excision.[Abstract] *Ann Mtg Am Soc Colon Rectal Surg St Louis, MO*
322. Polk HC, Jr.: Extended resection for selected adenocarcinomas of the large bowel. *Ann Surg* 1972;175:892–899.
323. Polk HC, Spratt JJ. Results of treatment of perineal recurrence of cancer of the rectum. *Cancer* 1979; 43:952-956.
324. Poon RT, Fan ST, Lo CM, et al. Improving perioperative outcome expands the role of hepatectomy in management of benign and malignant hepatobiliary disease. Analysis of 1222 consecutive patients from a consecutive database. *Ann Surg* 2004;240:698-710
325. Prandi M, Lionetto R, Bini A, et al.: Prognostic evaluation of stage B colon cancer patients is improved by an adequate lymphadenectomy: results of a secondary analysis of a large scale adjuvant trial. *Ann Surg* 235 (4): 458-63, 2002. [PUBMED Abstract]
326. Radice E, Nelson H, Mercill S, Farouk R, Petty P, Gunderson L (1999) Primary myocutaneous flap closure following resection of locally advanced pelvic malignancies. *Br J Surg* 86:349-354
327. Radu C, Berglund Å, Pählman L, Glimelius B. Short course preoperative radiotherapy with delayed surgery in rectal cancer - a retrospective study. *Radiother Oncol*. 2008;87:343-9.
328. Ransohoff DF, Lang CA: Screening for colorectal cancer. *N Engl J Med* 325 (1): 37-41, 1991. [PUBMED Abstract]

329. Rao AR, Kagan AR, Chan PM, et al. Patterns of recurrence following curative resection alone for adenocarcinoma of the rectum and sigmoid colon. *Cancer* 1981; 48:1492-1495.
330. Read T E, Mutch M G, Chang B W, et al. Locoregional recurrence and survival after curative resection of adenocarcinoma of the colon. *J Am Coll Surg.* 2002;195:33–40. [PubMed]
331. Reddy SK, Pawlik TM, Zorzi D, et al. Simultaneous resections of colorectal cancer and synchronous liver metastases: a multi-institutional analysis. *Ann Surg Oncol* 2007;14(12):3481-3491
332. Rich T A, Terry N H, Meistrich M, et al. Pathologic, anatomic, and biologic factors correlated with local recurrence of colorectal cancer. *Semin Radiat Oncol.* 1993;3:13–19. [PubMed]
333. Rodriguez-Sanjuan JC, Martin-Parra JI, Seco I, Garcia-Castrillo L, Naranjo A. C-reactive protein and leukocyte count in the diagnosis of acute appendicitis in children. *Dis Colon Rectum* 1999;42:1325-9.
334. Roe A, Prabhu S, Ali A, Brown C, Brodrribb A: Reversal of Hartmann's procedure: Timing and operative technique *British Journal of Surgery*, October 1991, Vol 78, Iss10, pp 1167–1170
335. Roncoroni L, Sarli L, Costi R, Violi V (2000) Caecal-rectal antiperistaltic anastomosis without torsion of the vascular pedicle. *Ann Chir* 125:871–873
336. Ross A, Rusnak C, Weinerman B, et al. Recurrence and survival after surgical management of rectal cancer. *Am J Surg* 1999;177: 392-5. [PubMed]
337. Rottoli M, Stocchi L, Dietz DW. T4N0 colon cancer has oncologic outcomes comparable to stage III in a specialized center. *Ann Surg Oncol.* 2012 Aug;19(8):2500-5. Epub 2012 Mar 7.
338. Rowe VL, Frost DB, Huang S. Extended resection for locally advanced colorectal carcinoma. *Ann Surg Oncol* 1997;4:131-136
339. Roxburgh CS, Salmond JM, Horgan PG, Oien KA, McMillan DC. Comparison of the prognostic value of inflammation-based pathologic and biochemical criteria in patients undergoing potentially curative resection for colorectal cancer. *Ann Surg.* 2009 May;249(5):788-93.
340. Rubbia-Brandt L, Auard V, Sartoretti P, et al. Severe hepatic sinusoidal obstruction associated with Oxaliplatin-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2004;15:460-466
341. Rutkowski A. , Nowacki M. P., Chwalinski M., Oledzki J. , Bednarczyk M., Liszka-Dalecki P., Gornicki A, Bujkot K. : Acceptance of a 5-mm distal bowel resection margin for rectal cancer: is it safe?, *Colorectal Disease*, Vol. 14, Numb. 1, 01.2012, pages 71-78.
342. Ryan J Jr, Oakley WC (1985) Cecoproctostomy. *Am J Surg* 149:636–639
343. Saclarides TJ, Szeluga D, Staren ED: Neuroendocrine cancers of the colon and rectum. Results of a ten-year experience. *Dis Colon Rectum* 37 (7): 635-42, 1994. [PUBMED Abstract]
344. Sadeghi B, Arvieux C, Glehen O, et al. Peritoneal carcinomatosis from non-gynecologic malignancies: results of the EVOCAPE 1 multicentric prospective study. *Cancer* 2000;88:358-363
345. Sagar PM, Gonsales S, Heath RM, Phillips N, Chalmers AG (2009) Composite abdominosacral resection for recurrent rectal cancer. *Br J Surg* 96:191-196
346. Salerno G , Daniels I, Croxford M, Brown G, Heald R: Preoperative radiotherapy for rectal cancer, *J R Soc Med.* 2004 July; 97(7): 361–362.

347. Saltz LB, Cox JB, Blanke C, et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group. *N Engl J Med* 2000;343:905-914
348. Sanella NA. Abdominoperineal resection following anterior resections. *Cancer* 1976; 38:378-381.
349. Sargent DJ, Goldberg RM, Jacobson SD, et al.: A pooled analysis of adjuvant chemotherapy for resected colon cancer in elderly patients. *N Engl J Med* 345 (15): 1091-7, 2001. [PUBMED Abstract]
350. Sarli L, Costi R, Sarli D, Roncoroni L (2001) Pilot study of subtotal colectomy with antiperistaltic cecoproctostomy for the treatment of chronic slow-transit constipation. *Dis Colon Rectum* 44:1514–1520
351. Scheele J. Hepatectomy for liver metastases. *Br J Surg* 1993;80:274-276
352. Schiessel R, Wunderlick M, Herbst F. Local recurrence of colorectal cancer: Effect of early detection and aggressive surgery. *Br J Surg* 1986, 72:342-344.
353. Schiesser M, Chen WC, Maddern GJ, et al. Perioperative morbidity affect long-term survival in patients following liver resection liver metastases. *J Gastroenterol Surg* 2008;12:1054-1060
354. Schneider MR, Hoeflich A, Fischer JR, Wolf E, Sordat B, Lahm H. Interleukin-6 stimulates clonogenic growth of primary and metastatic human colon carcinoma cells. *Cancer Lett* 2000;151:31-8.
355. Schrag D, Weiser M, Schattner M, et al. An increasingly common challenge: management of the complete responder with multi-focal metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23:1799–1802. [PubMed]
356. Schrock TR, Deveney CW, Dunphy JE. Factors contributing to leakage of colonic anastomoses. *Ann Surg* 1973;177:513-18.
357. Sebag-Montefiore D, Stephens RJ, Steele R et al (2009) Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial. *Lancet* 373:811-820
358. Segall MM, Goldberg SM, Novatvongs S, et al. Abdominoperineal resection for recurrent cancer following anterior resection. *Dis Colon Rectum* 1981; 24:80-84.
359. Segelman J, Singnomkajao T, Hellborg H, Martling A. Differences in multidisciplinary team assessment and treatment between patients with stage IV colon and rectal cancer. *Colorectal Dis* 2009; 11: 768-74.
360. Segelman J, Singnomkao T, Hellborg H, Martling A. Differences in multidisciplinary team assessment and treatment between patients with stage IV colon and rectal cancer. *Colorectal Dis* 2009; 11: 768-74.
361. Senchenkov A, Moran SL, Petty PM *et al.* Predictors of complications and outcomes of external hemipelvectomy wounds: account of 160 consecutive cases. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 355-63.
362. Sendena K., I. Tasdernir I., I. Nesvikt I., Undheim S., Brut T., Vetrhust M., Eider G. Oncological outcome in patients treated for rectal carcinoma and followed up for 20 years was associated with local recurrence and a new primary cancer, *Colorectal Disease*, Vol. 14, Numb. 5, 05.2012, pages 643-644.
363. Shibata D, Hayland W, Busse P et al (1999) Immediate reconstruction of the perineal wound with gracilis muscle flaps following abdominoperineal resection and intraoperative radiation therapy for recurrent carcinoma of the rectum. *Ann Surg Oncol* 6:33-37
364. Shirouzu K, Isomoto H, Kakegawa T. Distal spread of rectal cancer and optimal distal margin of resection for sphincter-preserving surgery. *Cancer* 1995; 76: 388-92.
365. Siddiqui AA, Fayiga Y, Huerta S. (2006) The role of endoscopic ultrasound in the

- evaluation of rectal cancer. *Int Semin Surg Oncol* 3:36
366. Smith RA, von Eschenbach AC, Wender R, et al.: American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer: update of early detection guidelines for prostate, colorectal, and endometrial cancers. Also: update 2001--testing for early lung cancer detection. *CA Cancer J Clin* 51 (1): 38-75; quiz 77-80, 2001 Jan-Feb. [PUBMED Abstract]
 367. Soumarova R, Skrovina M, Bartos J, Gruna J, Wendrinski A, Czudek S, Kycina R, Parvez J: Neoadjuvant chemoradiotherapy with capecitabine followed by laparoscopic resection in locally advanced tumors of middle and low rectum – Toxicity and complications of the treatment. *Euro J Surg Oncol Vol* 36 Iss3(2010):251-256
 368. Spratt JS, Adcock RA, Muskovin M, et al. Clinical delivery system for intraperitoneal hyperthermic chemotherapy. *Cancer Res* 1980;40:256-260
 369. Spratt JS, Jr., Ackerman LV: Relationship of the size of colonic tumors to their cellular composition and biological behavior. *Surg Forum* 1960;10:56–61.
 370. **Staib L**, Link KH, Blatz A, Beger HG. Surgery of colorectal cancer: surgical morbidity and five-year- and ten-year results in 2400 patients – monoinstitutional experience. *World J Surg* 2002;26(1):59-66
 371. Stamatiadis AP, Manouras AJ, Triantos GN, Katergiannakis VA, Apostolidis NS. Combination of serum carcino-embryonic antigen and C-reactive protein- a useful test in preoperative staging of colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol* 1992;18:41-3.
 372. Steinbach G, Lynch PM, Phillips RK, et al. The effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med* 2000;342:1946-52.
 373. Steinberg SM, Barkin JS, Kaplan RS, et al.: Prognostic indicators of colon tumors. The Gastrointestinal Tumor Study Group experience. *Cancer* 57 (9): 1866-70, 1986. [PUBMED Abstract]
 374. Stipa S, Noclanti V, Botti C, et al. Local recurrence after curative resection for colorectal cancer: frequency, risk factors and treatments. *J Surg Oncol Suppl.* 1991;2:155–160. [PubMed]
 375. Stomper P C, D'Souza D J, Bakshi S P, Rodriguez-Bigas M, Bruke P A, Petrelli N J. Detection of pelvic recurrence of colorectal carcinoma: prospective, blinded comparison of TC-99m-IMMU-4 monoclonal antibody scanning and CT. *Radiology.* (1995);197:688–692. [PubMed]
 376. Sugarbaker PH, Cunliffe WJ, Beliveau JF, et al. Rationale for perioperative intraperitoneal chemotherapy as a surgical adjuvant for gastrointestinal malignancy. *Reg Cancer Treatment* 1988;1:66-79
 377. Sugarbaker PH. Intraperitoneal chemotherapy and cytoreductive surgery for the prevention and treatment of peritoneal carcinomatosis and sarcomatosis. *Semin Surg Oncol* 1998;14:254-261
 378. Sugarbaker PH. Partial sacrectomy for en bloc excision of rectal cancer with posterior fixation. *Dis Colon Rectum* 1982; 25:708-11.
 379. Schuldes J, Bockhorn H, Altmannsberger M, Lambers C, von Zabern D, Jonas D, Schwegler H, Linke R, Schröder U: HERG1 gene expression as a specific tumor marker in colorectal tissues. *Euro J Surg Oncol Vol* 36 Iss1(2010):65-71
 380. Suzuki M, Dozois RR, Devine RM et al (1996) Curative reoperations for locally recurrent rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 39:730-736
 381. Swanson RS, Compton CC, Stewart AK, et al.: The prognosis of T3N0 colon cancer is dependent on the number of lymph nodes examined. *Ann Surg Oncol* 10 (1): 65-71, 2003 Jan-Feb. [PUBMED Abstract]
 382. Tanaka K, Nojiri K, Kumamoto K, Takeda K, Endo I: R1 resection for aggressive or

- advanced colorectal liver metastases is justified in combination with effective prehepatectomy chemotherapy. *Euro J Surg Oncol* Vol 37 Iss4(2011):336-343
383. Tannock IF, Hill RP. Tumor growth and cell kinetics. In: *The basic sciences of oncology*. E Pergamon Press Inc; 1987, p141
 384. Taylor W E, Donohue J H, Gunderson L L, et al. The Mayo Clinic experience with multimodality treatment of locally advanced or recurrent colon cancer. *Ann Surg Oncol*. 2002;9:177–185. [PubMed]
 385. Tchernof A, Nolan A, Sites CK, Ades PA, Poehlman ET. Weight loss reduces C-reactive protein levels in obese postmenopausal women. *Circulation* 2002;105:564-9.
 386. Temple WJ, Ketcham AS. Surgical palliation for recurrent rectal cancers ulcerating in the perineum. *Cancer* 1990; 65:1111-1114.
 387. Temple WJ, Ketchman AS. Sacral resection for control of pelvic tumors. *Am J Surg* 1991; 163:370-374.
 388. Tepper JE, O'Connell MJ, Niedzwiecki D, et al.: Impact of number of nodes retrieved on outcome in patients with rectal cancer. *J Clin Oncol* 19 (1): 157-63, 2001. [PUBMED Abstract]
 389. Thoeni R F. Colorectal cancer. Radiologic staging. *Radiol Clin N Am*. (1997);35:457–485. [PubMed]
 390. Thorson AG, Knezetic JA, Lynch HT: A century of progress in hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome). *Dis Colon Rectum* 42 (1): 1-9, 1999. [PUBMED Abstract]
 391. Tominaga T, Sakabe T, Koyama Y, et al. Prognostic factors for patients with colon or rectal carcinoma treated with resection only. Five-year follow-up report. *Vancer* 1996;78;403-408
 392. Tornroos A, Garvin S, Olsson H. The number of identified lymph node metastases increases continuously with increased total lymph node recovery in pT3 colon cancer. *Acta Onco* 2009; 48: 1152-6.
 393. Touran T, Frost DB, O'Connell TR. Sacral resection: operative technique and outcome. *Arch Surg* 1990; 179:555-560.
 394. Tracy RP, Psaty BM, Macy E, Bovill EG, Cushman M, Cornell ES, Kuller LH. Lifetime smoking exposure affects the association of C-reactive protein with cardiovascular disease risk factors and subclinical disease in healthy elderly subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:2167-76.
 395. Tsikitis VL, Larson DL, WolffBG *et al*. Survival in stage III colon cancer is independent of the total number of lymph nodes retrieved. *J Am Coli Sur* 2009; 208: 42-7.
 396. Tulchinsky H, Shmueli E, Figer A, et al An Interval >7 weeks between neoadjuvant therapy and surgery improves pathologic complete response and disease-free survival in patients with locally advanced rectal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2008;15:2661-2667
 397. Turk P S, Wanebo H J. Results of surgical treatment of nonhepatic recurrence of colorectal carcinoma. *Cancer*. (1993);71:4267–4277. [PubMed]
 398. Twelves C, Wong A, Nowacki MP, et al.: Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med* 352 (26): 2696-704, 2005. [PUBMED Abstract]
 399. Vakilla J, Lotze MT. Inflammation and necrosis promote tumor growth. *Nat Cancer Rev*. 2004;4:641-648
 400. Valentini V, Morganti AG, Gambacorta MA (2006) Preoperative hyperfractionated chemoradiation for locally recurrent rectal cancer in patients previously irradiated to the pevis. A multicentric phase II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 64:1129-1139
 401. Van Custem E, Rivera F, Berry S, et al. On behalf of the First BEAT investigators:

- Safety and efficacy of first-line bevacizumab with FOLFOX, XELOX, FOLFIRI and fluoropyrimidines in metastatic colorectal cancer: the BEAT study. *Ann Oncol*; 2009;20:1842-1847.
402. Van Cutsem E, Twelves C, Cassidy J, et al.: Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: results of a large phase III study. *J Clin Oncol* 19 (21): 4097-106, 2001. [PUBMED Abstract]
 403. Van Cutsem E, Dico M, Haustennans K et al. The diagnosis and management of rectal cancer: expert discussion and recommendations derived from the 9th World Congress on Gastrointestinal Cancer, Barcelona, 2007. *Ann Oncol* 2008; 19(Suppl. 6): vii-8.
 404. van de Vaart PJ, van der Vange N, Zoetmulder FA, et al. Intraperitoneal cisplatin with regional hyperthermia in advanced ovarian cancer: pharmacokinetics and cisplatin-DNA adduct formation in patients ovarian cancer cell lines. *Eur J Cancer* 1998;34:148-154
 405. Van der Zaag E, Kooij N, Van de Vijver M, Bemelman W, Peters H, Buskens C: Diagnosing occult tumour cells and their predictive value in sentinel nodes of histologically negative patients with colorectal cancer. *Euro J Surg Oncol Vol 36 Iss4(2010):350-357*
 406. Van Prohaska J, Govostis MC, Wasick M: Multiple organ resection for advanced carcinoma of the colon and rectum. *Surg Gynecol Obstet* 1953;97:177–182.
 407. Vassilopoulos PP, Yoon JM, Ledesma EJ, Mittleman A. Treatment of recurrence of adenocarcinoma of the colon and rectum at the anastomotic site. *Surg Gynecol Obstet* 1981; 152:777-780.
 408. Vauthey JN, Pawlik TM, Ribeiro D, et al. Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol* 2006;24:2065-2072.
 409. Verhoef C, van der Pool AE, Nuyttens JJ, Planting AS, Eggermont AM, de Wilt JH. The "liver-first approach" for patients with locally advanced rectal cancer and synchronous liver metastases. *Dis Colon Rectum*. 2009 Jan;52(1):23-30
 410. Vermaas M, Ferenschild FT, Verhoef C et al (2007) Total pelvic exenteration for primary locally advanced and locally recurrent rectal cancer. *Eur J Surg Oncol* 33:452-458
 411. Verwaal VJ, van Ruth S, Witkamp A, et al. Long-term survival of peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Ann Surg Oncol* 2005;12:65-71
 412. Violi V, Costi R, Marchesi F, Cecchini S, Sarli L, Roncoroni L: Anti-peristaltic ileocolonoproctoplasty: a salvage procedure in extensive resective colorectal surgery. *Int J Colorectal Dis* (2007) 22:1277–1281
 413. Wanebo H.,Koness R.,Vezeridis P.,Cohen S.,Wroblewski D., Pelvic Resection of Recurrent Rectal Cancer, *ANNALS OF SURGERY*, © 1994, Vol. 220, No. 4, 586-597
 414. Wanebo HJ, Koness RJ, Turk PS, Cohen SI. Composite resection of posterior pelvic malignancy. *Ann Surg* 1992; 215:685-695.
 415. Wanebo HJ, Marcove RC (1981) Abdominal sacral resection of locally recurrent rectal cancer. *Ann Surg* 194:458–470
 416. Wang J, Kulaylat M, Rockerte H *et al.* Should total number of lymph nodes be used as a quality of care measure for stage III colon cancer? *Ann Sur* 2009; 249: 559-63.
 417. Watanabe T, Komuro Y, Kiyomatsu T, et al. Prediction of sensitivity of rectal cancer cells in response to preoperative radiotherapy by DNA microarray analysis of gene expression profiles. *Cancer Res*. 2006;66:3370-3374

418. Watson P, Lin KM, Rodriguez-Bigas MA, et al.: Colorectal carcinoma survival among hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma family members. *Cancer* 83 (2): 259-66, 1998. [PUBMED Abstract]
419. Weiss EG, Lavery I. *Colon Cancer Evaluation and Staging in the Colon and Rectal Surgery*. Springer Science and Business Media 2007, LLC: 385-394
420. Weiser M, Sun M: Multivisceral Resection in Rectal Cancer. *Coloproctology* (2010);14:13-20 <http://www.springer.com/978-1-84882-755-4>
421. Welch JP, Donaldson Ga. Detection and treatment of recurrent cancer of the colon and rectum. *Am J Surg* 1978; 135:505-511. cancer of the colon and rectum. *Am J Surg* 1978; 135:505-511.
422. Welch JP, Donaldson GA. Management of severe obstruction of the large bowel due to malignant disease. *AmJ Surg* 1974;127:492-9.
423. Wells BJ, Stotland P, Ko MA *et al*. Results of an aggressive approach to resection of locally recurrent rectal cancer. *Ann Surg Onco* 2007; 14: 390-5.
424. West NP, Anderin C, Smith K, Holm T, Quirke P; on behalf of the European Extralevator Abdominoperineal Excision Study Group. Multicentre experience with extra levator abdominoperineal excision for low rectal cancer. *BrJ Surg* 2010; 97: 588-99.
425. West NP, Hohenberger W, Weber K, Perrakis A, Finan PJ, Quirke P. Complete mesocolic excision with central vascular ligation produces an oncologically superior specimen compared with standard surgery for carcinoma of the colon. *J Clin Onco* 2010; 2: 272-8.
426. White CM, Macfie J. Immediate colectomy and primary anastomosis for acute obstruction due to carcinoma of the left colon and rectum. *Dis Colon Rectum* 1985;28:155-7.
427. Wigmore SJ, McMahon AJ, Sturgeon CM, Fearon KC. *Acute-phase protein response, survival and tumour recurrence in patients with colorectal cancer*. *Br J Surg* 2001;88:255-60.
428. Wiig J., Søreide O., *Locoregional recurrence of rectal cancer*, © 2001, W. Zuckschwerdt Verlag GmbH., ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK6972/Bookshelf ID: NBK6972
429. Wiig JN, Larsen SG, Dueland S, Giercksky KE (2008) Preoperative irradiation and surgery for local recurrence of rectal and rectosigmoid cancer. Prognostic factors with regard to survival and further local recurrence. *Colorectal Dis* 10:48-57
430. Willett C G, Fung C Y, Kaufman D S, et al. Postoperative radiation therapy for high-risk colon carcinoma. *J Clin Oncol*. 1993;11:1112–1117. [PubMed]
431. Willett CG, Czito BG, Tyler DS (2007) Intraoperative radiation therapy. *J Clin Oncol* 25:971–977
432. Willett CG, Shellito PC, Tepper JE, et al. Intraoperative electron beam radiation therapy for recurrent locally advanced rectal or rectosigmoid carcinoma. *Cancer* 1991; 67:1504-1508.
433. Williams GL, Gonsalves S, Bandyopadhyay D, Sagar PM (2008) Laparoscopic abdominosacral composite resection for locally advanced primary rectal cancer. *Tech Coloproctol* 12:299-302
434. **Williams NS**, Dixon MF, Johnston D. Reappraisal of the 5 centimetre rule of distal excision for carcinoma of the rectum: a study of distal intramural spread and of patient's survival. *Br J Surg* 1983;70:150-154
435. Williams TJ, Quirke P, Shepherd NA. RCPATH Cancer Services Working Group. Dataset for colorectal cancer 2nd Edition. September 2007. www.rcpath.org.uk

436. Winawer SJ. Screening for colorectal cancer. *Cancer: Principles and Practice of Oncology Updates* 2(1): 1-16, 1987.
437. Wolmark N, Bryant J, Smith R, et al.: Adjuvant 5-fluorouracil and leucovorin with or without interferon alfa-2a in colon carcinoma: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocol C-05. *J Natl Cancer Inst* 90 (23): 1810-6, 1998. [PUBMED Abstract]
438. Wolmark N, Rockette H, Fisher B, et al.: The benefit of leucovorin-modulated fluorouracil as postoperative adjuvant therapy for primary colon cancer: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocol C-03. *J Clin Oncol* 11 (10): 1879-87, 1993. [PUBMED Abstract]
439. Wolmark N, Rockette H, Mamounas E, et al.: Clinical trial to assess the relative efficacy of fluorouracil and leucovorin, fluorouracil and levamisole, and fluorouracil, leucovorin, and levamisole in patients with Dukes' B and C carcinoma of the colon: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project C-04. *J Clin Oncol* 17 (11): 3553-9, 1999. [PUBMED Abstract]
440. Wong CS, Cummings BJ, Brierley JD et al (1998) Treatment of locally recurrent rectal carcinoma--results and prognostic factors, *Int J Radiat Oncol Biot Phys* 40:427-435
441. **Wong JH**, Severino R, Honnebier MB, Tom P, Namiki TS. Number of nodes examined and staging accuracy in colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 1999;17; 2896-2900
442. Wong SL, Ji H, Hollenbeck BK, Morris AM, Baser O, Birkmeyer JD. Hospital lymph node examination rates and survival after resection for colon cancer. *JAMA* 2007; 298: 2149-54.
443. Yuceyar S, Ertuk S, Dirican A, Cengiz A, Saner H. The role of acute-phase reactant proteins, carcinoembryonic antigen and CA 19-9 as a marker in the preoperative staging of colorectal cancer: a prospective clinical study. *Int Surg* 1996;81:136-9.
444. **Young A**, Rea A. Treatment of advanced disease. *BMJ* 2000;321:1278-1281
445. Zinzindohu e F (1998) Anastomose il eo-colique ou colo-rectale difficile: les anastomoses trans-m esent eriques et les anastomoses avec retournement colique droit. *Ann Chir* 52:571-573
446. Zirngibl H, Husemann B, Hermanek P: Intraoperative spillage of tumor cells in surgery for rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1990;33:610-4
447. Zoetmulder FA. Cancer cell seeding during abdominal surgery: experimental studies. *Cancer Treat Res* 1996;82:155-161
448. **Adjuvant therapy of colon cancer**--results of a prospectively randomized trial. Gastrointestinal Tumor Study Group. *N Engl J Med* 310 (12): 737-43, 1984. [PUBMED Abstract]
449. **American Cancer Society.**: *Cancer Facts and Figures 2012*. Atlanta, Ga: American Cancer Society, 2012. Available online. Last accessed July 31, 2012.
450. Cancer Research UK Information Centre. CancerStats. Available at: <http://www.cancerresearch.org/cancerstats> 2003.
451. Colon and rectum. In: American Joint Committee on Cancer.: *AJCC Cancer Staging Manual*. 6th ed. New York, NY: Springer, 2002, pp 113-124.
452. Colon and rectum. In: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.: *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, pp 143-64.
453. Colorectal Cancer Collaborative Group. Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systemic overview of 8,507 patients from 22 randomised trials. *Lancet* 2000;358:1291-304
454. Comparison of fluorouracil with additional levamisole, higher-dose folinic acid, or

- both, as adjuvant chemotherapy for colorectal cancer: a randomised trial. QUASAR Collaborative Group. *Lancet* 355 (9215): 1588-96, 2000. [PUBMED Abstract]
455. Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. International Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer Trials (IMPACT) investigators. *Lancet* 345 (8955): 939-44, 1995. [PUBMED Abstract]
456. Stockholm Colorectal Cancer Study Group. Randomized study on preoperative radiotherapy in rectal carcinoma. *Ann Surg Oncol* 1996;3: 423-30. [PubMed]
457. Swedish Rectal Cancer Trial. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 1997;336:980-987

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

Табл. 16 Извършени оперативни интервенции при всички изследвани болни

Оперативна интервенция	Брой / специфични характеристики и описания	Общо
1-Hemicolectomia dex. - Дясна хемиколектомия	125 +6-paliativ (meta) (1+termoablatio)(1-locally advanced R2)(1-synchr Ca gl supraren inf renis dex)	131
2-Hemicolectomia sin. - Лява хемиколектомия	50 +Paliativ-4(1-R2 -infiltr locally advanced)	54
3-Resectio sigmae – Резекция на сигмовидно черво	Radical -95 +Paliat-6(meta)	101
4-Resectio recti anterior (RRA) – Предна резекция на ректума	Radical-126 (low-46) +Paliat-7(meta)(1+cholecyst+termoabl)(2-locally advanced-R2)	133
5-Amputatio (extirpatio) recti a.m. Miles – Ампутация (екстирпация) на ректума по Майлс	95 (2-laparoscopica)	95
6-Operatio a.m. Hartmann – Операция тип Хартман	Radical-24 Recidiv post RRA-5 Recidiv post res sigmae-1 Paliativ-10(8meta)(2-locally advanced)	40
7-Colectomia subtotalis (extended) – Субтотална колектомия (вид разширена операция)	1+splenectomy Recidiv post hemicol dex-1 Fl col lien + polyposis-2 Sigma+polyposis-1 Recto-sigm+perf coeci+meta hep-1 Metachron-st p hemicol sin + col ascend-1 Metachron-st p hemicol dex+col transv-1 Metachron-st p hemicol dex+col desc-1 2-pro Co col transv et subileus Paliativ-Infiltr cola sc+col desc-Ca ovarii+adnexect bill+omentect-1	12
8-Concomitant operation 1 organ – Съчетана операция – с 1 орган	Miles+app-4 Miles+ovaryect-1 Miles-myomect-2 Miles+PPA-3 Miles+res hep atyp-3 Miles+cholecyst-3 Hemicol dex+cholecystect – 7(1-revis viar bill) Hemicol dex+ovariect-1 Hemicol dex+res hep atyp-3 Hemicol dex+PPA-5 Hemicol dex+Meckel-1 Res.sigmae+cholecyst-3 Res. sigmae+app-1 Res. Sigmae+int. ten-Meckel-1 Res. Sigmae +biops hep-1 Res. Sigmae+ovariect-3 Res. Sigmae+orchiect bill-1 Res. Sigmae + PPA-4 Res. Sigmae+res hep atyp-2 Res. Sigmae+res transanal polyp recti-2	91

	RR Hartmann+int.ten-1 RR Hartmann+res hep atyp-1 RRA+colon transv-1 RRA+res.hep.atyp-8 RRA+fistul perianal-1 RRA+cholecyst-8 RRA+app-1 RRA+adnex-2 RRA+myomectomy-1 RRA+cystect ovarii dex-1 RRA+PPA-3 RRA+Meckel-1 Hemicol sin+hernia diaphr-1 Hemicol sin+splenectom-3(2-laesio lienis) Hemicol sin+PPA-1 Hemicol sin+myomect-1 Hemicol sin+res hep atyp-3 Hemicol sin+cholecyst-1 Res. Col transv+res.hepatis atypt-1	
9-Concomitant operation 2 & more organs- Съчетана операция – с 2 и повече органи	Recidiv Miles+hysterect+ureter(laesio)-1 Miles+cholecyst+ovariect-1 Miles+app+cystotomia-1 Miles+cholecyst+port-a-cath-1 Miles+LHT+adnex bill-1 RRA+LHT+adnex bill-2 Hemicolec sin + LHT+adnex bill-1 Hemicolec sin + cholecyst+res hep atyp + port-a-cath – 1 Hemicol sin+res hep atyp+cholecyst+splnect-1 Hemicol sin+res ventr+PPA-1 Hemicol sin + cholecyst+PPA-1 Hemicol dex+cholecyst+PPA-1 Hemicol dex+cholecyst+echinococcectom hep-1 Hemicol dex+res hep atyp+PPA-1 Hemicol dex+excis infiltr priduoden+cholecyst-1 Res sigmae+echonococcect+cholecyst+port-A-cath-1 Res sigmae+port-A-cath+cholecyst-2 Res sigmae+LHT+adnex bill-1 Res. Sigmae+choleyst+funiculocele-1 Res. Sigmae+res int ten+PPA-1	22
10-Combined operation 1 organ – Комбинирана резекция – с 1 орган/структура	Miles+cholecyst-1 Miles+LHT-1 Miles+adnexect-2 Miles+res vaginae-8 Miles+gl prost-5 Miles+exc infiltr sacri-1 Miles+ureter sin-1 Recidiv Miles+res ureteri sin-1 Recidiv Miles+res sacri-1 Recidiv Miles+res coccigis-1 RRA+v.urin-1 RRA+ureter dex+PPA-1 !! RRA+app-1 RRA+adnex-2 RRA+res hep atyp-1 RRA+par abd+biops hep-1(R2) RRA+par abd+res hep atyp-1 RRA+int ten-1 Recidiv RRA+sacrum-1	72

	<p> Recidiv RRA-Miles+app-1 Recidiv RRA+int ten-1 Hemicol dex+res. Ventr-4 Hemicol dex+par abd-2 Hemicol dex+int ten-1 Hemicol dex+nephrectomia dex-1 Recidiv hemicol dex+par abd-4 Recidiv hemicol dex+int ten-2 Hemicol sin+splenectom-3 Hemicol sin+int ten-2(1extended)!! Hemicol sin+res ventriculi-1 Hemicol sin extend+par abd-1 !! Hemicol sin extend(+colon desc)-1!! Hemicol sin+ves urin-1 Recidiv hemicol sin –extirp+res infiltr par abd-1 Res. Col. Transv+res. Ventr-1 Res sigmae+int ten-4 Res sigmae+res infiltr par abd-3 Res sigmae+adnex dex-1 Res sigmae+ves urinar-2(+APC) Recidiv st p res sigmae-RRA+int ten-1 Colectomia totalis-synchr(fl sin/fl dex/desc/sigm)+res ventr-1!! Colectomia subtot+int ten(Ca col transv/subile)-1!! </p>	
<p> 11-Combined operation 2& more organs- Комбинирана резекция – с 2 или повече органи/структури </p>	<p> Miles+hysterect+adnex+vagina-1 Miles-metachron+ves urinar+gl prost-1 Miles+gl prost+sacrum-4(3-exc infiltr sacri) Miles+ves urin+exc infiltr sacri-1 Miles+LHT+adnex bill+vaginae-1 Miles+vaginae+lig sacro-uterinae-1 Recidiv Miles+sacrum+coccyg-1 Recidiv collect subt+adnexect+cholecyst-1 Recidiv hemicol dex+int ten+cholecyst-1 Recidiv hemicol dex+int ten+saplins dex+par abd-1 Hemicol dex+int ten+res hep atyp-1 Hemicol dex+int ten+omentum-1 Hemicol dex+int ten+spatii retroper-1 Hemicol dex+capitis pancr+res hep atyp-1 Hemicol dex+capitis pancr+cholecyst+res hep atyp-1 Hemicol dex+LHT+adnex bill-1 Hemicol dex+capsulae adip ren dex+exc infiltr caps pancr-1 Hemicol dex+capsulae adip ren dex+adnex dex-1 Hemicol sin+PPA+app-1 Hemicol sin+int ten+splenectom-1 Hemicol sin+hemipancreatect sin+splenectom-2 Hemicol sin+res ventric+caudae pancreat-1 Hemicol sin+splenectom+capsulae adip renis sin+caudae pancreat-3 Hemicol sin+splenectom +caudae pancreat+par abd-1 Recidiv hemicol sin+int ten+par abd-2 Recidiv hemicol sin-colectomia subtotal+int ten+par abd-1!!!! RRA+LHT+adnex bill-6 (1+hemicol dex-synchr)!! RRA+par abd+app-1 Res. Sigmae+int ten+myomect+salpinx-1 Res. Sigmae+ves urinar+int ten-1 Res. Sigmae+ves urinar+par abd-1 Res. Sigmae+ves urin+int ten+par abd-1 </p>	<p>45</p>

	Res. Sigmoidae +par abd+app-1	
12-Cryo-destructio - Крио-деструкция (замразяване)	124	124
13-Anus praeter definitivus, paliative operation – Постоянен противоестествен анус и палиативни операции	33 (17-meta) (15-locally advanced)(1+Ca ovarii) Recidiv p RRA-5 Metachron-1	39
14-Extirpatio Tu recidivans-Екстирпация на рецидивен тумор	Miles-radical-3 Miles-partial-7(1+vaginae) RRA-partial-1 St p RRA-Miles-8(3+PPA)(1+app) St p Hartman pro sigma-2 St p res sigmoidae-RRA-2 St p res sigmoidae-hemicol sin-2(1-Hartmann+restitution) St p hemicol dex-partial-1 St p hemicol sin-partial-1	27
15-Implantatio Port-a-cath – Имплантиране на Port-a-cath	11	11
16-Hemicolectomia sin. Extended – Разширена лява хемиколектомия	5	5
17-Colectomia totalis – Тотална колектомия	4(1 st p hemicol sin-metachron)	4
18-Resectio recti anterior (RRA) extended – Разширена предна резекция на ректума	1+sigma(synchronous)	1
19-Peotransversostomia	31 (22-meta) (9-locally advanced – 1 recidiv)	31
20-Peosisgmostomia Sigmoido-rectostomia	1 1	2
21-Transversostomia	8 (4 meta)(4 meta + locally advanced)	8
22-Sigmoidostomia	6	6
23-Peostomia	3-paliativ 7-protectiva	10
24-Transversorectostomia / Transversosigmoidostomia	1 2	3
25-Cöecostomia	1	1
26-Релапаротомия за усложнение	3	3
27-Resectio colonis transversi	3	3
28-Resectio hepatis	18-concomitant+colon/rectum +9-metachronous meta	27
29-Biopsia hepatis	42	42
30-LE+biopsia	8 Recidiv post hemicol dex-1 Recidiv post hemicol sin-1	10

31-Miles extended cum sigmae	1	1
32 Excisio Ca recti transanalis	4 Part-paliativ-3	7
33 Termoablatio meta hep	8	8
34 Hemicolectomia dex. Extended	6(pro Ca coli transversum)	6
35 Proctocolectomia	1	1
Общо		1176

ПРИЛОЖЕНИЕ 2

Извършени оперативни интервенции (общо 1105), разпределени по локализации на тумора, първичен/рецидивен характер и резектабилност

Табл. 17 Разпределение на оперираните болни с локализация на тумора в rectum

първичен											
cT1-cT3						cT4					
Резектабилен		Нерезектабилен		усложнен	Придр. хирург. неонк. патол.	Резектабилен		Нерезектабилен		усложнен	Придр. хирург. неонк. патол.
	M+		M+				M+		M+		
225	6	4	57	12	31	34	1	32	43	1	2
общо		общо				общо		общо			
231		61				35		75			
Общо първичен 402											
рецидивен											
cT1-cT3						cT4					
Резектабилен		Нерезектабилен		усложнен	Придр. хирург. неонк. патол.	Резектабилен		Нерезектабилен		усложнен	Придр. хирург. неонк. патол.
	M+		M+				M+		M+		
16	2		11		4	4		15	19	5	1
общо		общо				общо		общо			
18		11				4		34			
Общо резектабилни рецидиви 22											
Общо рецидивен 67											
ОБЩО РЕКТУМ 469											

С локализация в ректума са 42.4%. От тях първични са 85.7%, а рецидивни – 14.3%. cT4 са 148 – 31.5%, от тях резектабилни – 26.3%.

Табл. 18 Разпределение на оперираните болни с локализация на тумора в зоната прехода rectum/sigma

първичен							
cT1-cT3				cT4			
Резектабилен	Нерезектабилен	усложнен	Придр.	Резектабилен	Нерезектабилен	усложнен	Придр.

	M+		M+		хирург. неонк. патол.		M+		M+		хирург. неонк. патол.
46	4		8	<i>14</i>	<i>10</i>	6	1	14		<i>5</i>	<i>2</i>
общо		общо				общо		общо			
50		8				7		14			
<i>Общо първичен 79</i>											
рецидивен											
сТ1-сТ3						сТ4					
Резектабилен		Нерезектабилен		усложнен	Придр. хирург. неонк. патол.	Резектабилен		Нерезектабилен		усложнен	Придр. хирург. неонк. патол.
	M+		M+				M+		M+		
3								4			
общо		общо				общо		общо			
6		0				0		4			
Общо резектабилни рецидиви 6											
<i>Общо рецидивен 10</i>											
ОБЩО РЕКТУМ-СИГМА 89											

С локализация в ректум-сигма са 8.05%. От тях първични са 88.7%, а рецидивни – 11.3%. сТ4 са 25 – 28%, от тях резектабилни – 28%.

Табл. 19 Разпределение на оперираните болни с локализация на тумора в colon sigmoideum

първичен											
сТ1-сТ3						сТ4					
Резектабилен		Нерезектабилен		усложнен	Придр. хирург. неонк. патол.	Резектабилен		Нерезектабилен		усложнен	Придр. хирург. неонк. патол.
	M+		M+				M+		M+		
127	21		16	<i>18</i>	<i>22</i>	14	2	2	6	<i>7</i>	<i>1</i>
общо		общо				общо		общо			
148		16				16		8			
<i>Общо първичен 188</i>											
рецидивен											
сТ1-сТ3						сТ4					
Резектабилен		Нерезектабилен		усложнен	Придр. хирург. неонк. патол.	Резектабилен		Нерезектабилен		усложнен	Придр. хирург. неонк. патол.
	M+		M+				M+		M+		
8	1		1	1		1		1	1	2	
общо		общо				общо		общо			
9		1				1		2			
Общо резектабилни рецидиви 10											
<i>Общо рецидивен 13</i>											
ОБЩО СИГМА 201											

С локализация в сигма са 18.2%. От тях първични са 93.5%, а рецидивни – 6.5%. сТ4 са 27 – 13.4%, от тях резектабилни – 63%.

Табл. 20 Разпределение на оперираните болни с локализация на тумора в colon descendens

първичен											
cT1-cT3						cT4					
Резектабилен		Нерезектабилен		усложнен	Придр. хирург. неонк. патол.	Резектабилен		Нерезектабилен		усложнен	Придр. хирург. неонк. патол.
	M+		M+				M+		M+		
35	3	1	6	6	5	3			1	2	
общо		общо				общо		общо			
38		7				3		1			
Общо първичен 49											
рецидивен											
cT1-cT3						cT4					
Резектабилен		Нерезектабилен		усложнен	Придр. хирург. неонк. патол.	Резектабилен		Нерезектабилен		усложнен	Придр. хирург. неонк. патол.
	M+		M+				M+		M+		
2			1			1			1	2	
общо		общо				общо		общо			
3		1				1		1			
Общо резектабилни рецидиви 4											
Общо рецидивен 6											
ОБЩО КОЛОН ДЕСЦЕНДЕНС 55											

С локализация в колон десценденс са 4.9%. От тях първични са 89%, а рецидивни – 11%. cT4 са 6 – 10.9%, от тях резектабилни – 66.6%.

Табл. 21 Разпределение на оперираните болни с локализация на тумора във flexura coli lienalis

първичен											
cT1-cT3						cT4					
Резектабилен		Нерезектабилен		усложнен	Придр. хирург. неонк. патол.	Резектабилен		Нерезектабилен		усложнен	Придр. хирург. неонк. патол.
	M+		M+				M+		M+		
19	1		3	8	2	11		2		5	
общо		общо				общо		общо			
20		3				11		2			
Общо първичен 36											
рецидивен											
cT1-cT3						cT4					
Резектабилен		Нерезектабилен		усложнен	Придр. хирург. неонк. патол.	Резектабилен		Нерезектабилен		усложнен	Придр. хирург. неонк. патол.
	M+		M+				M+		M+		
1									1		
общо		общо				общо		общо			
1								1			
Общо резектабилни рецидиви 1											
Общо рецидивен 2											
ОБЩО ФЛЕКСУРА КОЛИ ЛИЕНАЛИС 38											

С локализация във флексура коли лиеналис са 3.4%. От тях първични са 94.7%, а рецидивни – 5.3%. cT4 са 14 – 36.8%, от тях резектабилни – 78.5%.

Табл. 22 Разпределение на оперираните болни с локализация на тумора в colon transversum

първичен											
cT1-cT3						cT4					
Резектабилен		Нерезектабилен		усложнен	Придр. хирург. неонк. патол.	Резектабилен		Нерезектабилен		усложнен	Придр. хирург. неонк. патол.
	M+		M+				M+		M+		
22	3		4	9	3	3	1	2		2	
общо		общо				общо		общо			
25		4				4		2			
<i>Общо първичен 35</i>											
рецидивен											
cT1-cT3						cT4					
Резектабилен		Нерезектабилен		усложнен	Придр. хирург. неонк. патол.	Резектабилен		Нерезектабилен		усложнен	Придр. хирург. неонк. патол.
	M+		M+				M+		M+		
1						1					
общо		общо				общо		общо			
1						1					
Общо резектабилни рецидиви 2											
<i>Общо рецидивен 2</i>											
ОБЩО КОЛОН ТРАНЗВЕРЗУМ 37											

С локализация в колон транзверзум са 3.34%. От тях първични са 94.5%, а рецидивни – 5.5%. cT4 са 7 – 18.9%, от тях резектабилни – 71.4%.

Табл23 Разпределение на оперираните болни с локализация на тумора във flexura coli hepatica

първичен											
cT1-cT3						cT4					
Резектабилен		Нерезектабилен		усложнен	Придр. хирург. неонк. патол.	Резектабилен		Нерезектабилен		усложнен	Придр. хирург. неонк. патол.
	M+		M+				M+		M+		
33	3		7	8	5	5		5	4	2	1
общо		общо				общо		общо			
36		7				5		9			
<i>Общо първичен 57</i>											
рецидивен											
cT1-cT3						cT4					
Резектабилен		Нерезектабилен		усложнен	Придр. хирург. неонк. патол.	Резектабилен		Нерезектабилен		усложнен	Придр. хирург. неонк. патол.
	M+		M+				M+		M+		
									1		
общо		общо				общо		общо			
								1			

Общо резектабилни рецидиви 0
<i>Общо рецидивен 1</i>
ОБЩО ФЛЕКСУРА КОЛИ ХЕПАТИКА 58

С локализация във флексура коли хепатика са 5.2%. От тях първични са 98.2%, а рецидивни – 1.8%. cT4 са 15 – 25.9%, от тях резектабилни – 33.3%.

Табл. 24 Разпределение на оперираните болни с локализация на тумора в colon ascendens

първичен											
cT1-cT3						cT4					
Резектабилен		Нерезектабилен		усложнен	Придр. хирург. неонк. патол.	Резектабилен		Нерезектабилен		усложнен	Придр. хирург. неонк. патол.
	M+		M+				M+		M+		
57	4		4	7	11	7		4	2	2	2
общо		общо				общо		общо			
61		4				7		6			
<i>Общо първичен 78</i>											
рецидивен											
cT1-cT3						cT4					
Резектабилен		Нерезектабилен		усложнен	Придр. хирург. неонк. патол.	Резектабилен		Нерезектабилен		усложнен	Придр. хирург. неонк. патол.
	M+		M+				M+		M+		
3						1	1	1	3	1	
общо		общо				общо		общо			
3						2		4			
Общо резектабилни рецидиви 5											
<i>Общо рецидивен 9</i>											
ОБЩО КОЛОН АСЦЕНДЕНС 87											

С локализация в колон асценденс са 7.87%. От тях първични са 89.6%, а рецидивни – 10.4%. cT4 са 19 – 21.8%, от тях резектабилни – 47.4%.

Табл.25 Разпределение на оперираните болни с локализация на тумора в сѳесит

първичен											
cT1-cT3						cT4					
Резектабилен		Нерезектабилен		усложнен	Придр. хирург. неонк. патол.	Резектабилен		Нерезектабилен		усложнен	Придр. хирург. неонк. патол.
	M+		M+				M+		M+		
46	10		6	2	6	4	1	1	2	3	
общо		общо				общо		общо			
56		6				5		3			
<i>Общо първичен 70</i>											
рецидивен											
cT1-cT3						cT4					
Резектабилен		Нерезектабилен		усложнен	Придр. хирург.	Резектабилен		Нерезектабилен		усложнен	Придр. хирург.
	M+		M+				M+		M+		

					неонк. патол.						неонк. патол.
			1	1							
общо		общо				общо		общо			
		1									
Общо резектабилни рецидиви 0											
<i>Общо рецидивен 1</i>											
ОБЩО ЦЕКУМ 71											

С локализация в цекума са 6.42%. От тях първични са 98.6%, а рецидивни – 1.4%. cT4 са 8 – 11.3%, от тях резектабилни – 62.5%.

ПРИЛОЖЕНИЕ 3

Извадки от работен файл с базисна информация за всички оперирани болни в проучването (n=1105) (налично в електронен вариант)

The image displays six screenshots of Microsoft Excel spreadsheets, arranged in a 2x3 grid. Each screenshot shows a different page of a large data table. The columns generally include patient identifiers (e.g., name, sex, age), dates, and descriptions of medical procedures or diagnoses. The data is color-coded by row, with colors like yellow, blue, red, and green. The spreadsheets are titled with patient names or IDs, such as 'O20', 'H107', and 'O20'. The bottom row of the grid shows a summary table with columns for patient ID, name, sex, age, date, and procedure details.

ПРИЛОЖЕНИЕ 4

Извадка от работен файл с базисна информация за оперирани болни с комбинирани резекции, хистологично потвърдени като рТ4b в проучването (n=48) (налично в електронен вариант)

1	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	
2	N	име	год	пол	дата диагноза	опер диагноза	G	T	N	M	инфилтрация към	
3	1	Иван Пандев Сакария	59	м	28.02.2002 г.		2	2	4	0	0	1
4	2	Любомир Асенов Алексиев	52	м	2.04.2003 г.		8	2	4	x	x	2
5	3	Лилана Димитрова Георгиева	56	ж	26.08.2002 г.		6	3	4	1	1	3,4
6	4	Иван Йорданов Добров	72	м	14.02.2002 г.		7	3	4	0	0	4
7	5	Димитър Иванов Даскалов	80	м	24.02.2002 г.		9	4	4	1	1/0	5,6
8	6	Цоно Дочев Бондиев	65	м	7.10.2002 г.		9	2	4	0	0	7
9	7	Мария Ангелова Павлова	75	ж	10.12.2002 г.		7	4	4	x	0	4
10	8	Исмаил Сюлейман Чауш	47	м	27.03.2003 г.		7	x	4	1	1	8
11	9	Нина Соломон Ниньо	76	ж	14.05.2003 г.		4	x	4	1	1/0	9
12	10	Нико Борисов Граковски	75	м	15.05.2003 г.		9	x	4	1	1	5,10
13	11	Панайот Кръстев Панайотов	67	м	30.05.2003 г.		8	4	4	x	1	5,7,11
14	12	Снежана Трифонова Цанева	73	ж	23.09.2003 г.		1	2	4	2	x	12
15	13	Райчо Георгиев Танев	66	м	15.01.2004 г.		1	4	4	4	4	13
16	14	Ивайло Райчев Ганев	53	м	13.04.2004 г.		1	2	4	1	0	13
17	15	Валери Георгиев Рачев	48	м	20.09.2004 г.		2	2	4	x	0	14
18	16	Тома Василев Томов	57	м	24.09.2004 г.		3	2	4	2	x	7
19	17	Темсунува Йончева Паунова	49	ж	8.06.2005 г.		2	2	4	x	x	12
20	18	Александър Петров Иванов	80	м	22.11.2005 г.		3	2	4	2	x	13
21	19	Кирил Тасев Георгиев	59	м	23.01.2006 г.		1	3	4	4	4	5
22	20	Димитър Петров Мечев	62	м	8.03.2006 г.		1	2	4	x	1	13
23	21	Стоянка Кръстева Машкова	53	ж	30.01.2007 г.		2	2	4	2	0	9,12
24	22	Роза Лозанова Димитрова	57	ж	26.02.2007 г.		1	2	4	x	x	3
25	23	Любомир Иванов Тошев	66	м	1.03.2007 г.		8	4	4	x	x	7
26	24	Иван Спасов Георгиев	47	м	5.06.2007 г.		1	2	4	x	x	13
27	25	Марийка Иванова Бадсва	68	ж	20.05.2008 г.		1	2	4	x	x	13,15
28	26	Тихомир Цветанов Пенювски	64	м	20.05.2008 г.		1	2	4	x	x	7
29	27	Румен Кривков Лагадинов	42	м	18.06.2008 г.		5	2	4	1	x	16
30	28	Асен Лазаров Бонински	74	м	6.10.2008 г.		1	2	4	1	x	13
31	29	Иван Дочев Иванов	69	м	24.11.2008 г.		1	2	4	x	x	1
32	30	В.Ангелова Ангелова Валентина	74	ж	26.11.2008 г.		1	1	4	2	x	13

G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	
G	T	N	M	инфилтрация към	бр. лв	мета лв	R	Виде (1)/пункция(2)/пункция инфо (3)	дата на снимка	дата диагноза	преживяне	
2	4	0	0	1	6	0	0		27.01.2004	28.02.2002	12	
2	4	x	x	2	x	0	x		30.11.2008	1.04.2003	56	
3	4	1	1	3,4	8	1	0		17.11.2007	26.04.2002	67	
4	4	0	0	4	7	0	0		23.09.2003	14.05.2002	16	
4	4	1	1/0	5,6	7	1	0		16.05.2004	24.02.2002	22	
2	4	0	0	7	9	0	0		15.11.2006	7.10.2002	49	
4	4	x	0	4	10	0	0		08.09.2003	10.12.2002	10	
x	4	1	1	8	x	1	0		29.07.2007	27.03.2003	52	
x	4	1	1/0	9	1	1	0		07.04.2004	14.05.2003	11	
x	4	1	1	5,10	x	x	0		12.10.2006	15.05.2003	41	
4	4	x	x	5,7,11	x	x	x		13.03.2005	30.05.2003	22	
2	4	2	x	12	18	10	1		18.08.2004	23.09.2003	11	
4	4	1	0	13	2	1	0		17.01.2005	15.01.2004	14	
2	4	x	0	14	5	0	0		15.08.2008	13.04.2004	52	
2	4	2	x	7	x	x	0			20.09.2004		
2	4	x	x	12	x	x	0		04.03.2006	24.09.2004	18	
2	4	2	x	13	11	8	0		31.12.2011	8.06.2005	102	
3	4	1	0	5	x	x	0		20.10.2006	22.11.2005	11	
2	4	x	1	11	1	0	0		30.09.2009	23.01.2006	44	
2	4	x	1	13	1	0	0		09.11.2012	8.03.2006	78	
2	4	2	0	9,12	2	2	0		17.08.2011	30.01.2007	79	
2	4	x	x	3	3	0	0		11.09.2012	26.02.2007	67	
4	4	x	x	7	x	x	0		04.07.2012	1.03.2007	64	
2	4	x	x	13	x	x	x		11.09.2009	5.06.2007	27	
2	4	x	x	13,15	x	x	x		17.04.2010	20.05.2008	23	
2	4	x	x	7	x	x	0		16.05.2012	20.05.2008	48	
2	4	1	x	16	7	1	1		06.08.2009	18.06.2008	14	
2	4	1	x	13	5	5	x		18.12.2009	8.10.2008	15	
2	4	x	x	1	x	x	x		14.09.2011	24.11.2008	34	
3	4	x	x	13	x	x	0		12.04.2010	16.11.2008	17	