

**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ
„ПРОФ. Д-Р П. СТОЯНОВ” – ВАРНА**

**КАТЕДРА ПО ОБЩА И ОПЕРАТИВНА ХИРУРГИЯ,
АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ И ИНТЕНЗИВНО ЛЕЧЕНИЕ**

д-р Антон Йорданов Тонев

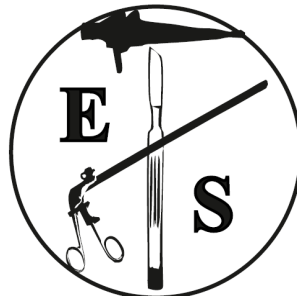
**КОМПЛЕКСЕН ПОДХОД ЗА
ОТКРИВАНЕ, СТАДИРАНЕ И ЕНДОСКОПСКО
РАДИКАЛНО ЛЕЧЕНИЕ НА РЕКТАЛНИ АДЕНОМИ
И РАННИ АДЕНОКАРЦИНОМИ**

АВТОРЕФЕРАТ

за присъждане на образователна и научна степен

„доктор“

Научна специалност **Обща хирургия**



Варна, 2012

**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ
„ПРОФ. Д-Р П. СТОЯНОВ” – ВАРНА**

**КАТЕДРА ПО ОБЩА И ОПЕРАТИВНА ХИРУРГИЯ,
АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ И ИНТЕНЗИВНО ЛЕЧЕНИЕ**

д-р Антон Йорданов Тонев

**КОМПЛЕКСЕН ПОДХОД
ЗА ОТКРИВАНЕ, СТАДИРАНЕ И ЕНДОСКОПСКО
РАДИКАЛНО ЛЕЧЕНИЕ НА РЕКТАЛНИ
АДЕНОМИ И РАННИ АДЕНОКАРЦИНОМИ**

АВТОРЕФЕРАТ

Дисертационен труд за присъждане на
образователна и научна степен

„доктор“

Научна специалност

03.01.37 Обща Хирургия

Научни ръководители:

Доц. д-р Валентин Игнатов, д.м.

Доц. д-р Никола Колев, д.м.

Дисертационния труд съдържа 158 страници, от които 12 страници библиография. Включва 33 таблици и 89 фигури. Библиографията обхваща 233 автора от които 31 български и 203 чужди.

СЪДЪРЖАНИЕ:

| | | |
|-----|---|---------|
| 1. | Списък на използваните на съкращения..... | 6 стр. |
| 2. | Въведение..... | 7 стр. |
| 3. | Цел и задачи..... | 9 стр. |
| 4. | Материал..... | 10 стр. |
| 5. | Методи..... | 18 стр. |
| 6. | Резултати..... | 53 стр. |
| 7. | Дискусия..... | 76 стр. |
| 8. | Изводи..... | 88 стр. |
| 9. | Приноси..... | 89 стр. |
| 10. | Списък на научните публикации във връзка с дисертационния труд... | 90 стр. |

1. ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

РК – Ректален карцином

КТ – компютърна колонография

ЯМР – ядрено-магнитен резонанс

ЕМР – ендоскопска мукозна резекция

ЕСД – ендоскопска субмукозна дисекция/резекция

ЕРЕ – ендоректална ехография

ПЕТ-СТ – позитрон емисионна томография комбинирана със компютърна томография

CIS – carcinoma in situ

TNM – международна ракова система за стадиране на малигнени заболявания, приета у нас

СЗО – Световна здравна организация

NBI - narrow band image – светлинен режим на изследване с променен спектър на действие

ЕУС – ендоректална ултрасонография

ЯМР – ядрено-магнитен резонанс

СВИ – селективното вълново изобразяване

2. ВЪВЕДЕНИЕ

Ректалният карцином (РК) представлява сериозен здравен проблем в съвремения свят. Заболяването най-често започва своето развитие от доброкачествена хиперплазия - полип, който минава през аденом с дисплазия до карцином с метастатичен потенциал. Високата му честота, заедно с високата смъртност при късните стадии на заболяването, подчертава необходимостта от подобри диагностични, прогностични и предиктивни методи. Появата на нови данни, вследствие на изследвания на молекулярно ниво подобри разбирането за възникването и прогресията на туморите. Спорадичният карцином възниква като резултат от генетични и епигенетични промени, натрупващи се в клетката във времето на нейния живот. Дискретното клинично протичане на ректалния карцином и несвоевременно потърсената медицинска помощ, често са причини за откриване на заболяването в напреднал стадий. Успехът в лечението е най-голям в ранните стадии на заболяването, преди туморът да е метастазирал. Това се дължи както от липсата на прогресия на заболяването, така и на някои следоперативни усложнения, възникващи при възрастни пациенти с придружаващи заболявания. Откритите ранни стадии на заболяването могат да бъдат лекувани успешно посредством мини-инвазивни, ендоскопски методи при които се постига радикално лечение, в комбинация с нисък оперативен травматизъм и последващи следоперативни усложнения.

Предвид факта, че най-често карциномната клетка се появява от аденомна такава, основна роля за увеличаването на болните с новооткрит ранен карцином е подобряване на методите за откриване, коректно стадиране и и по възможност миниинвазивно отстраняване малки лезии с установен малигнен потенциал.

Според някои нови класификации към категорията ранен рак спада *carcinoma in situ* и *carcinoma T1*, в случаите когато субмукозата не е ангажирана изцяло. Неговата честотата на откриване, според различните научни съобщения, е от 0.2% до 15%, и нараства благодарение на програмите за скрининг. При асимптоматична група пациенти на възраст над 50 год., преминали тотална ендоскопия, установената честота на аденокарциноми е 1.8%, от които 50% са били

карцином *in situ*.

При извършени скриниращи програми е докладвана честота от между 3% и 4.6%, в групата с положителен имунологичен фекален тест за окултно кървене.

Мечтата на всеки хирург е да диагностицира и лекува ранните форми на онкологичните заболявания на ГИТ, когато раковото заболяване е локализиран само в органа, от който произхожда.

Хирургът трябва да концентрира своето внимание не само върху хирургичното лечение на системно разпространеното заболяване, а да промени мисленето си за откриване на ранните му форми, и тяхното радикално и минимално травматично лечение.

Селекцията на болни, индицирани за ендоскопско радикално лечение е от ключово значение за постигане на оптимални резултати. Валидирани методи като ендоректалната ехография биха помогнали за отдиференцирането на нискорискови от високорискови ранни карциноми. Оптимизацията на предиктивните методи за развитие на карцином, диагностиката в ранен стадий, и извършването на минимално травматична и едновременно с това онкологично издържана процедура представлява интерес и предполага задълбочени изследвания за подобряване на резултатите от лечението на ректалния карцином.

3. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

Поставихме си за **цел** да се създаде и приложи в практиката комплексен подход за откриване, стадиране и радикално ендоскопско лечение на ректални аденоми и ранни аденокарциноми.

За да изпълним **дадената цел**, си поставихме следните задачи:

1. Да се сравнят възможностите на модифицираните светлинни режими (NBI) с конвенционалната ендоскопия за откриване на аденоми и ранни аденокарциноми на колона и ректума.
2. Да се установят възможностите за точно локално стадиране чрез ендоректален ултразвук на аденоми и ранни аденокарциноми на ректума.
3. Да се оценят резултатите от приложението в практиката на нови методи за ендоскопско радикално лечение на аденоми на ректума – метода на ендоскопска мукозна резекция.
4. Да се приложат в практиката нови методи за ендоскопско радикално лечение на ранни аденокарциноми на ректума – метода на ендоскопска субмукозна дисекция.
5. Да се сравнят честотата, вида на усложненията и локалните рецидиви след приложение на ендоскопска резекция и оперативно лечение на ранен ректален рак за валидиране на ендоскопските методи.

4. МАТЕРИАЛ

Дисертационния труд бе разработен на база на пациенти приети, диагностицирани и лекувани в I-ва Клиника по хирургия на Университетска болница „Св. Марина“ – Варна. При така поставените цел и задачи, се взе решение за проучване на проспективна група болни с предракови и ранни ракови лезии на колона и ректума, за срок от 2009 до 2012 г. За посочения период бяха изследвани 652 болни, с налични симптоми на чревен дискомфорт, промяна на ритъма на дефекция, ректорагия и хематохезия, астено-динамичен и анемичен синдром, както и болни с проведени профилактични ендоскопии.

На всички болни, включени в нашето проспективно проучване бе приложен нововъведен от нас алгоритъм за ранно откриване, точно стадиране и радикално лечение на предракови и ранни форми на ректален рак. При 199 (31.1%) болни бяха открити 212 лезии на колона и ректума. От тях бяха намерени 126 болни с 131 новооткрити аденоми и аденокарциноми на ректума. В проучването бяха включени 120 болни със 125 новооткрити лезии, на които бе възможно извършването на тотална ендоскопия до цекума.



Фиг. 4.1. Разпределение на новооткритите лезии на колона и ректума според локалния строеж – на диаграмата се вижда превалиране на T3- коло-ректален рак (25%).



Фиг. 4.2. Разпределение на новооткритите аденокарциноми на колона и ректума според локалния строеж – на диаграмата се вижда превалиране на T3- коло-ректален рак (34%).



Фиг. 4.3. Разпределение на новооткритите лезии в ректума според локалния строеж – на диаграмата се вижда най-голяма честота при T3-ректален рак.



Фиг. 4.4. Разпределение на новооткритите аденокарциноми на ректума според локалния строеж – на диаграмата се вижда превалиране на Т3-ректален рак (34%).



Фиг. 4.5. Разпределение на болните по пол

Несигнификантно по-голямата е честота на колоректалния рак при мъжете – 109 (55%).



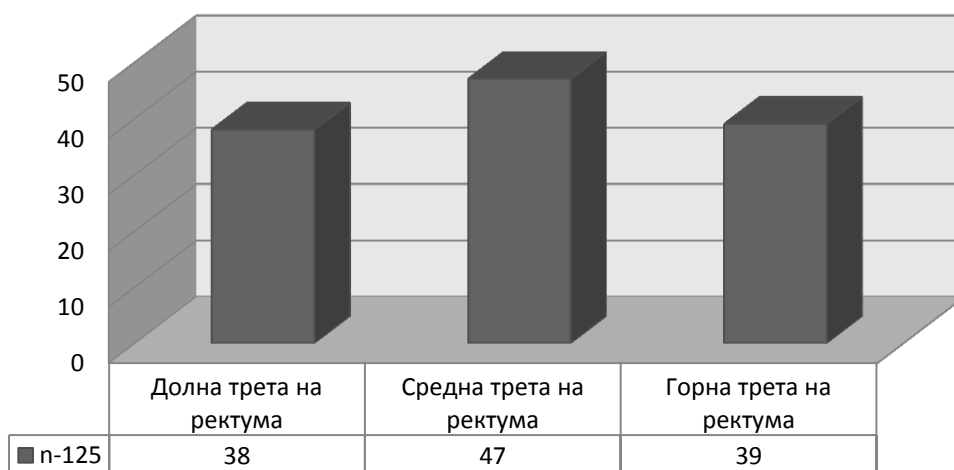
Фиг. 4.6. Честота на симптомите, след които е индицирана ендоскопия.

Най-често срещани симптоми са анемичен синдром, промяна в ритъма на дефекация и болка. При 37 от пациентите са открити лезии на колона и ректума след извършване на профилактични ендоскопии. Сумарно процента на симптомите е над 100 поради наличието на повече от един симптоми у някои от пациентите.



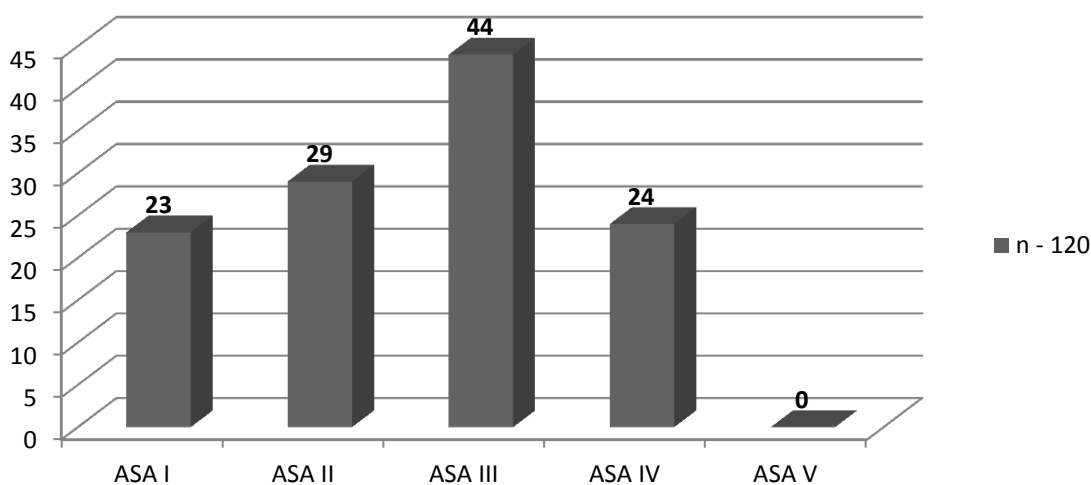
Фиг. 4.7. Честота на симптомите при открити аденоми и ранни аденокарциноми на колона и ректума. Наблюдава се значителното намаляване в процентно отношение на честотата на срещаните симптоми, довели до извършване на ендоскопия. Най-голяма е групата на асимптоматичните пациенти (42%)

Разпределение на новооткритите тумори по локализация в ректума



Фиг. 4.8. Разпределение на туморите по локализация на туморния процес. Не се наблюдава повишена честота в някоя от трите локализации.

Разпределение по ASA при болни с тумори на ректума

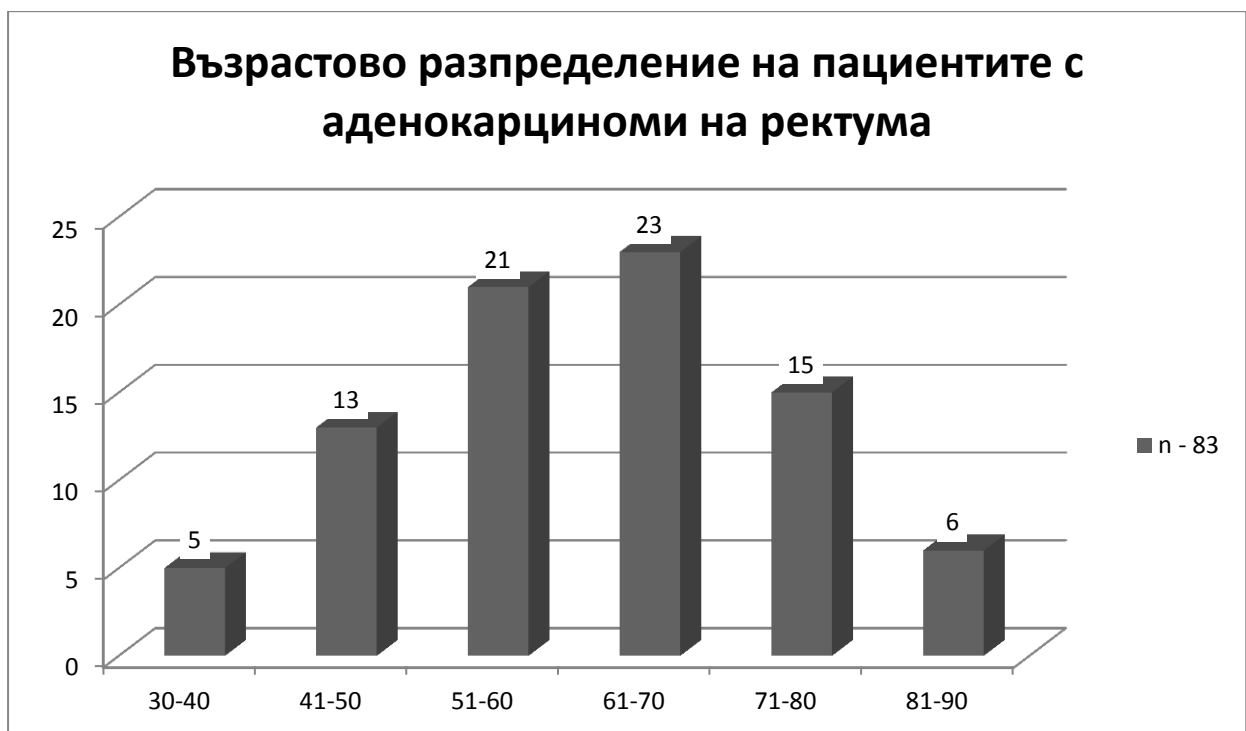


Фиг. 4.9. Разпределение на болните според ASA клас

Към момента на диагностициране, повечето пациенти са с висок клас по ASA – ASA III – 41 болни (37%). Приложението на методите на ендоскопско хирургично лечение при ранен ректален рак е полезно при пациенти с висок клас по ASA и обострени придружаващи заболявания.

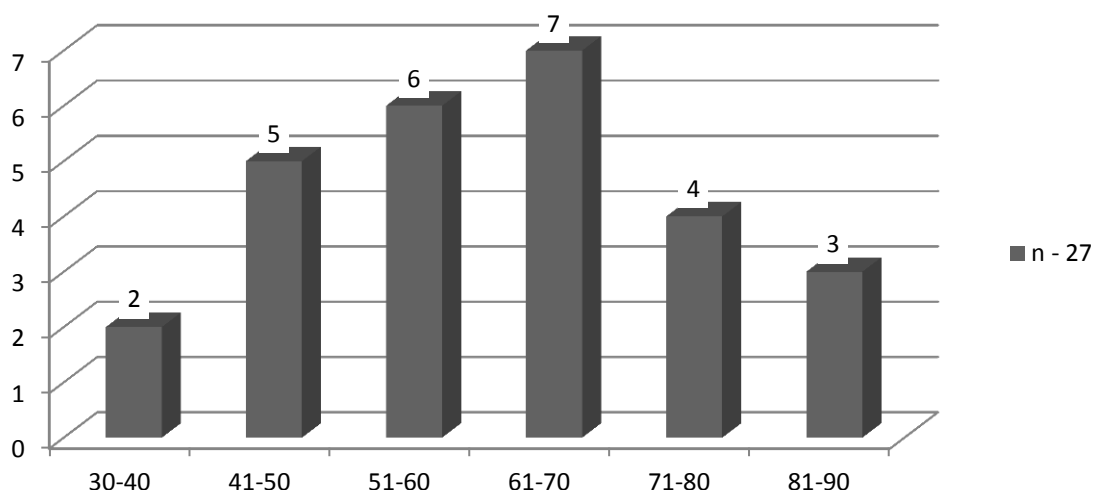


Фиг. 4.10. Най-голяма е честотата на болните 6-та декада (51-60).

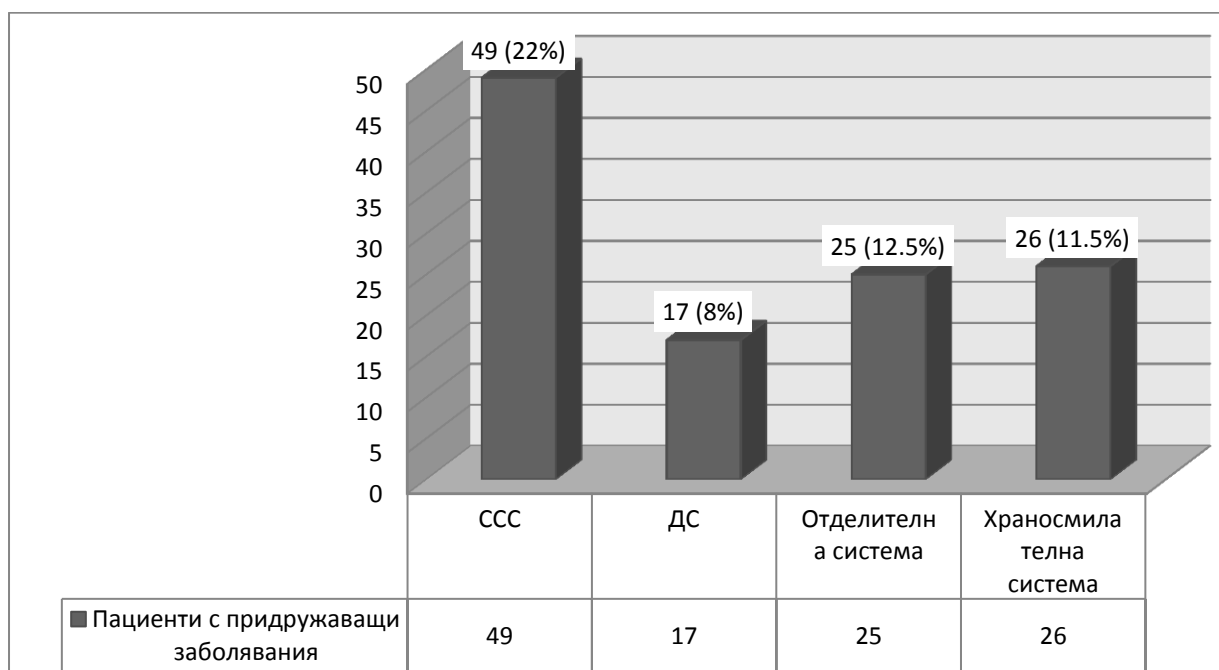


Фиг. 4.11. При болните с аденокарцином на ректума се наблюдава най-голяма честота в 7-та декада.

Възрастово разпределение на пациентите с ранни аденокарциноми на ректума

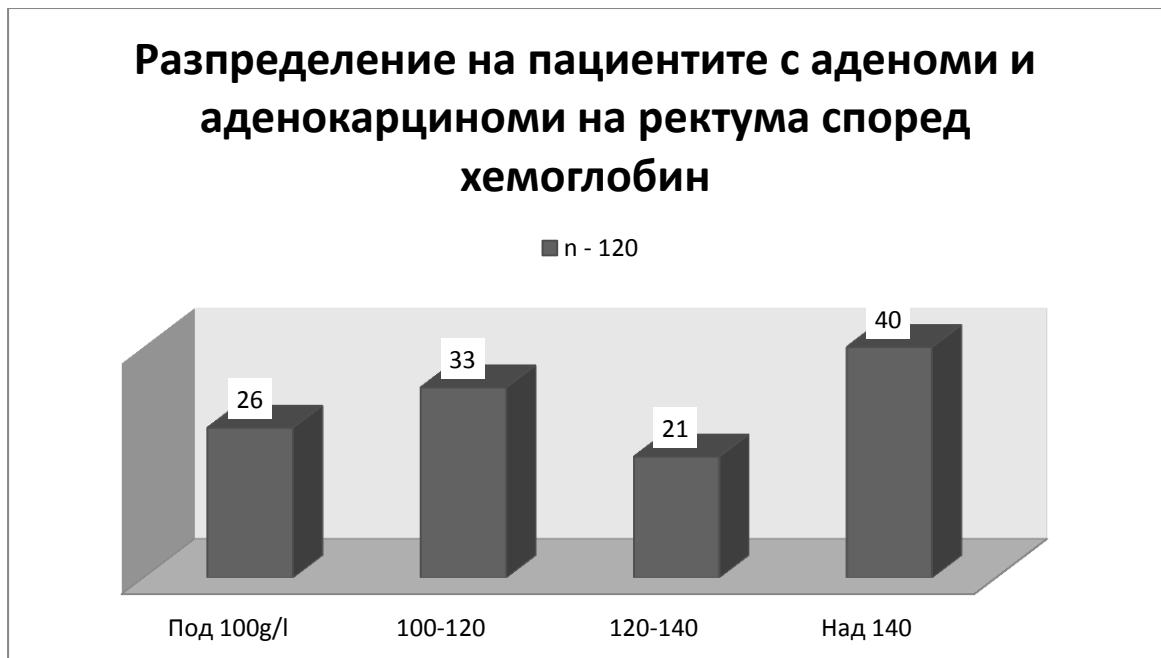


Фиг. 4.12. Възрастово разпределение при болните с ранен аденокарцином на ректума. Прави впечатление броят на 7 болни в 8 и 9 декада, насочени за мини-инвазивно ендоскопско радикално лечение и спестено травматично оперативно лечение.



Фиг. 4.13. Разпределение на болните по придружаващи заболявания

Най-честите придружаващи заболявания са на сърдечносъдовата, дихателната и отделителната системи.



Фиг. 4.14. Разпределение на болните според стойностите на хемоглобин

Наблюдава се корелация между понижените стойности на хемоглобин и наличието на новообразувания на ректума. Пациентите с умерен анемичен синдром (100-120 g/l) заемат 28% от цялата група. В същото време при 40 болни (34%) с новообразувания на ректума не се наблюдава анемичен синдром.

5. МЕТОДИ:

За изпълнение на поставените задачи приложихме рутинно следните методи:

5.1. КЛИНИЧНИ МЕТОДИ

Анамнезата и цялостния клиничен преглед ориентират хирурга за наличието на заболяване на дебелото и правото черво. Задължителни са въпросите за долно-диспептичен, астено-динамичен и консумативен синдроми. Изследват се възможностите за наличие на фамилна обремененост. Клиничният преглед е само първата стъпка от алогоритъма за поведение при пациенти, при които е възможно наличието на ректален рак. Наличието на повишен риск при обща анестезия, породен от придружаващи сърдечно-съдови, бъбречни, чернодробни и други заболявания могат да насочат хирурга към индициране на мини-инвазивен, по-малко травматичен метод за радикално лечение. Това може да се осъществи само след надеждно и акуратно стадиране, с участието на мулти-дисциплинарен екип.

5.2. ЕНДОСКОПСКИ ДИАГНОСТИЧНИ МЕТОДИ:

Съществуват различни диагностични модалности, които да открият тумори на ректума, но само ендоскопското изследване осигурява възможност за биопсия и последваща морфологична верификация

5.2.1. КОНВЕНЦИОНАЛНО ЕНДОСКОПСКО ИЗСЛЕДВАНЕ е стандарт при откриване и стадиране на преканцерози и ректален рак. Индикациите за приложение на този метод са стандартизирани и ендоскопията като диагностичен инструмент е показана във всички случаи, при които са налични симптоми, характерни за колоректален рак. В нашето проучване ендоскопия бе извършена при всички 190 болни, представени с някой от следните симптоми – анемичен синдром, болка в абдомен, свързана с промяна в пасаж, наличие на ректорагия и/или хематохезия, както и някой профилактични изследвания, довели до откриване на карциноми на ректума.



Фиг. 5.1. Ендоскопски сет с видео-колоноскоп и монитор HD разделителна способност

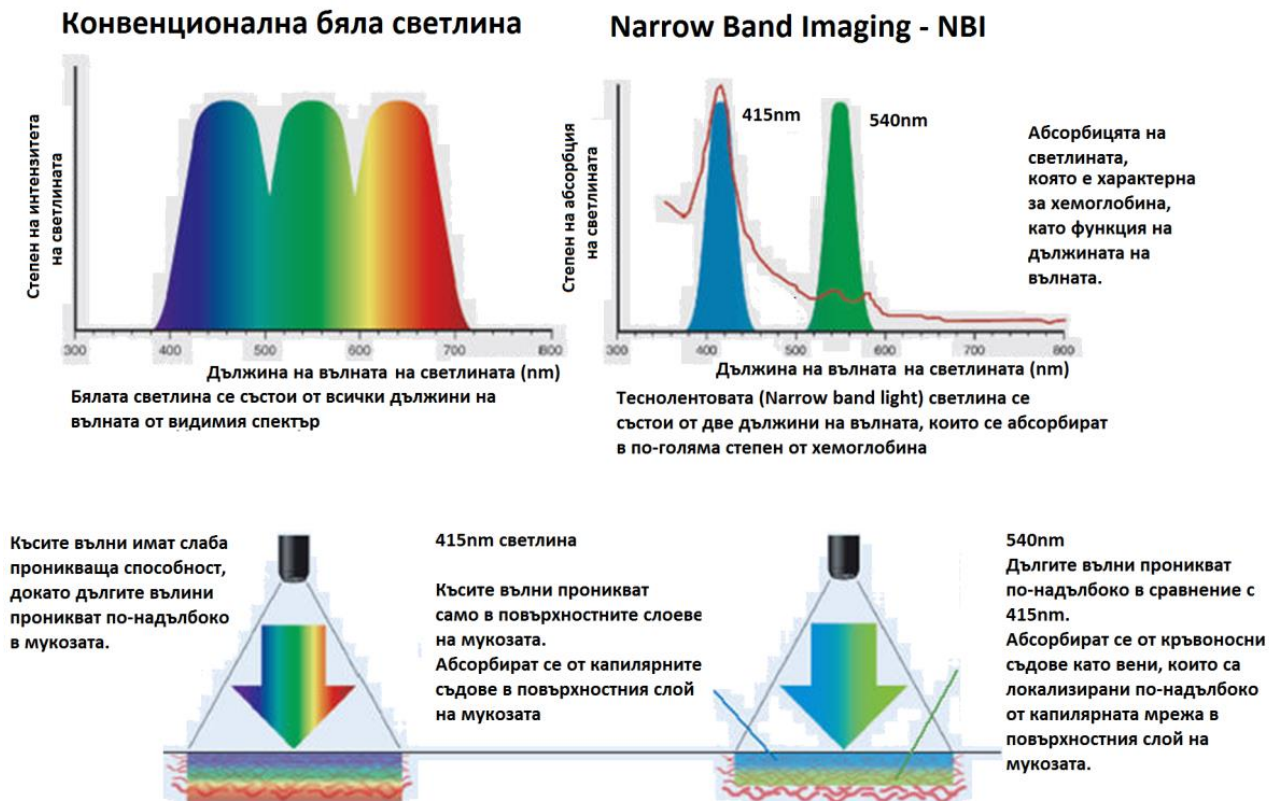
Използваме Ендоскопски сет на Olympus Ehexa II, с два колоноскопа, с еднаква дължина – 180 см, които са извършени всички изследвания, от двама ендоскописти.

Всички новооткрити лезии след биопсия бяха изследвани в Клиника по Патоморфология към Университетска Болница „Св. Марина“ – Варна. Бяха класифицирани и според Парижката класификация за новооткрити формации от 2000г.

5.2.2. ЕНДОСКОПИЯ ПОД СВЕТЛИНЕН РЕЖИМ С ПРОМЕНЕН СПЕКТЪР НА ДЕЙСТВИЕ – NARROW BAND IMAGE – NBI.

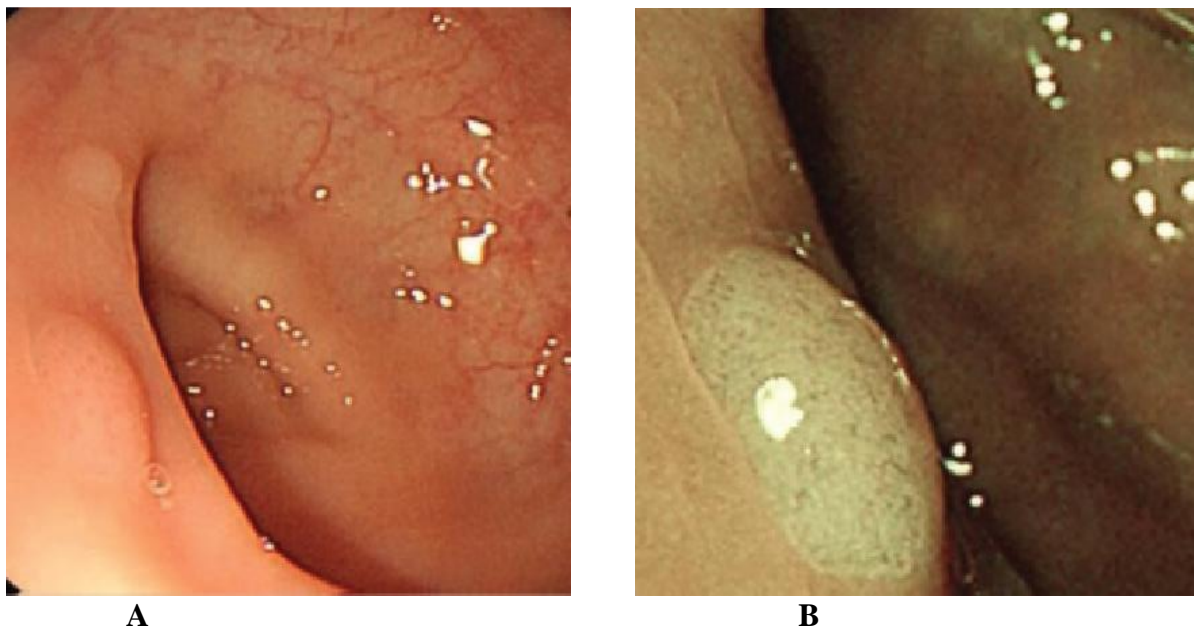
Комбинацията на този метод с увеличителна ендоскопия дава възможност за по-детайлно изследване на лигавицата на правото и дебело червото, което добавя допълнителна диагностична информация относно лезии, които иначе биха били пропуснати. В нашето проучване използваме рутинно методът на NBI-ендоскопия при всички болни, като сравняваме неговата успеваемост с

конвенционалната ендоскопия по отношение на откриването на предракови и ранни ракови форми на колона и ректума. За постигане на целите на проучването извършваме сравнително изследване на конвенционална ендоскопия с ендоскопия с активен NBI-режим – до достигане на цекума се извършва конвенционално изследване, при извеждане на апарата по посока на ануса се включва NBI, като резултатите се записват отделно.

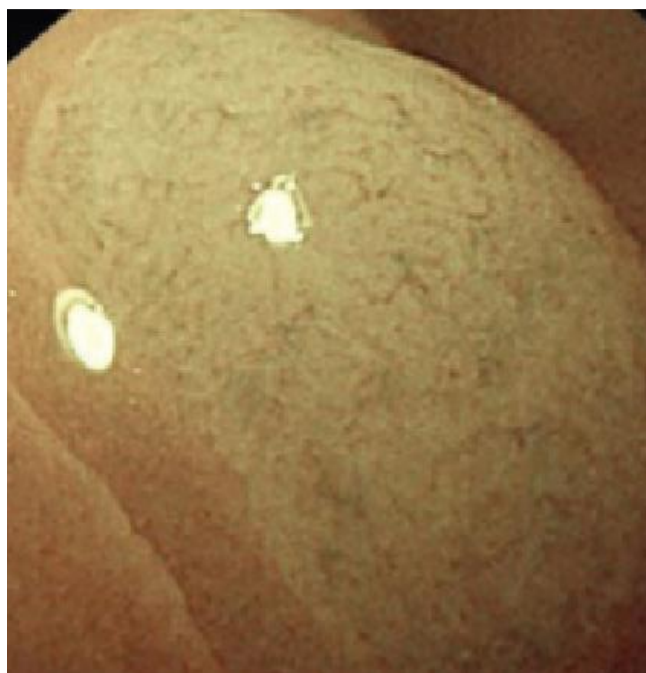


Фиг. 5.2 Основни характеристики на бялата светлина (конвенционална ендоскопия) и NBI – режим (възможности за по-лесно откриване на предракови и ранни ракови лезии на колона и ректума).

**Сравнение на конвенционална ендоскопия и колоноскопска находка чрез NBI при лезии на
колона и ректума**



Фиг. 5.3. (А). Ректален аденом, при конвенционална ендоскопия и стандартно увеличение. (В). Ректален аденом, видян чрез NBI.



Фиг. 5.4. Същата находка видяна чрез NBI увеличителна ендоскопия – липсват локуси на неоангиогенеза – ендоскопска диагноза аденом .



D



E

Фиг. 5.5. Малък полип на широка основа, вероятно аденом (**D**); Под NBI режим се виждат локуси с иницирирана неопангиогенеза – carcinoma in situ (**E**)



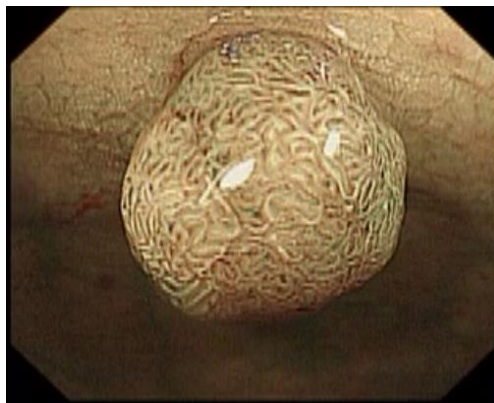
F

Фиг. 5.6. NBI с увеличителна ендоскопия установява типична неопангио мрежа при carcinoma in situ. (**F**)

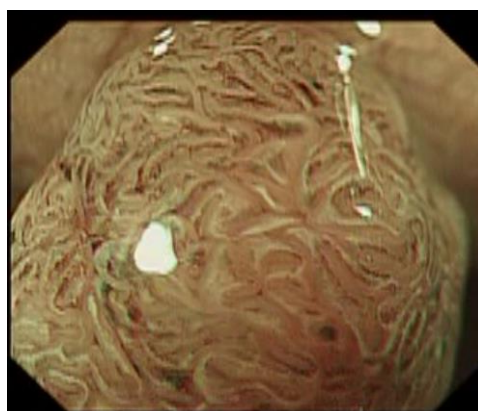
Класифицирането на новооткритите лезии на колона и ректума се извършваше според Парижката класификация.



А



В

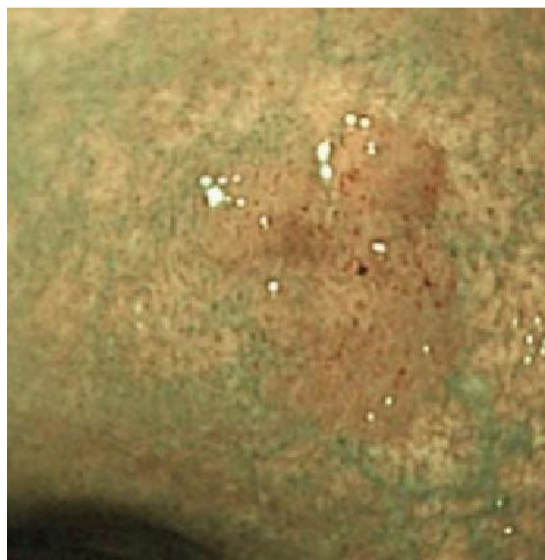


С

Фиг. 5.7. Аденом на краче 0-Ip А: Конвенционална ендоскопия В: NBI с нормално увеличение С: NBI с увеличителна ендоскопия



А



В

Фиг.5.8. 0-IIa лезия през различните ендоскопски модалности: А: конвенционална ендоскопия; В: NBI ендоскопия



А

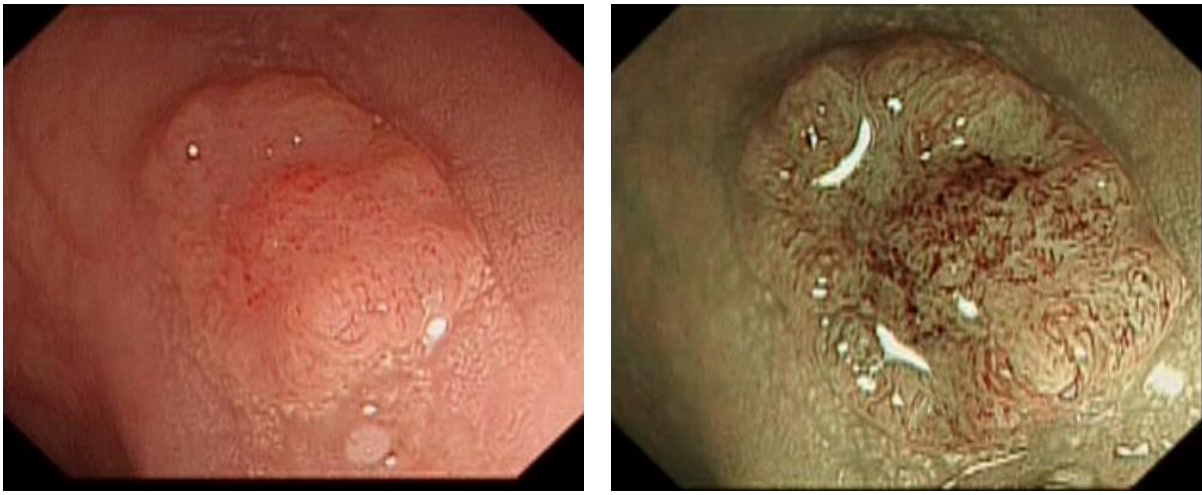


Б



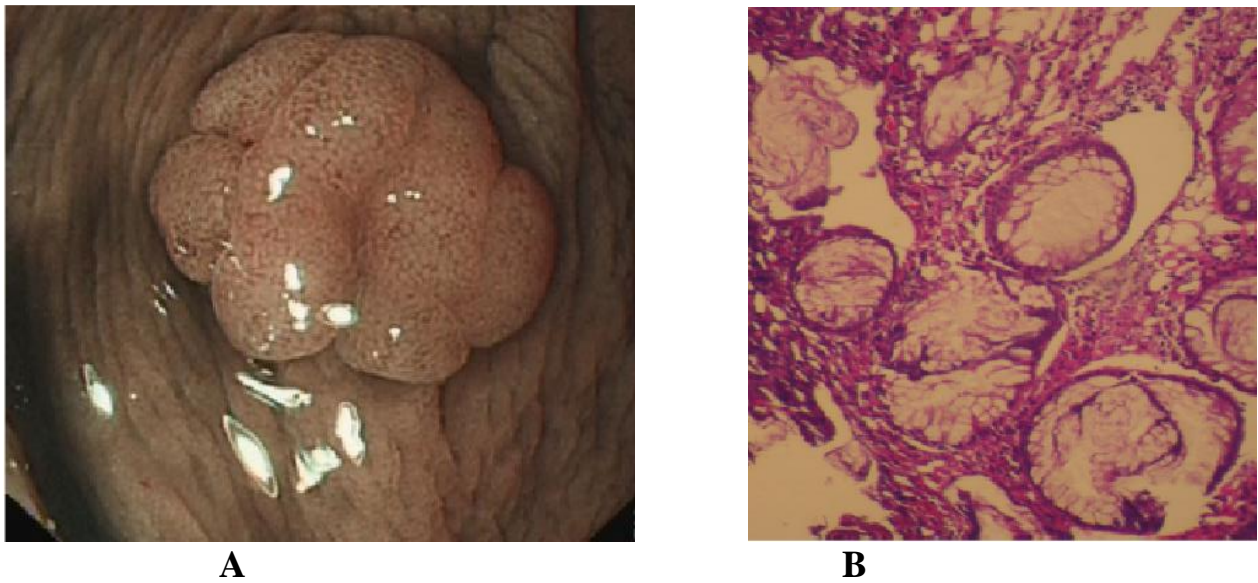
С

Фиг 5.9. 0-IIb Лезия през различните ендоскопски модалности: А: конвенционална ендоскопия; В: NBI ендоскопия с нормално увеличение; С: NBI ендоскопия с увеличение

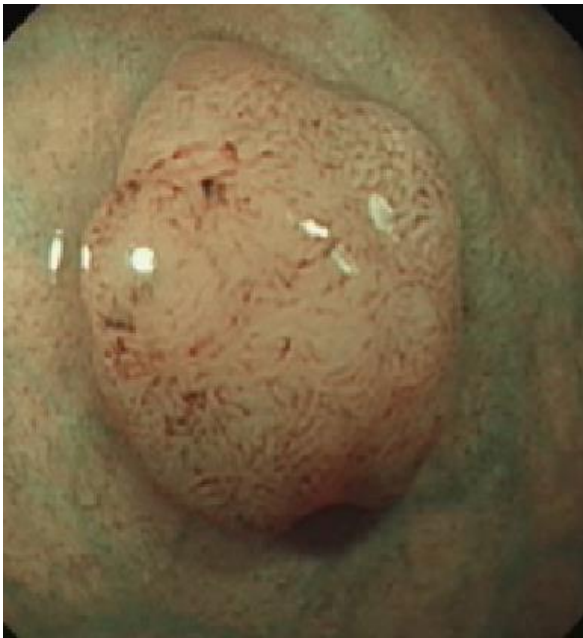


Фиг. 5.10. 0-IIc лезия през различните ендоскопски модалности: **А:** конвенционална ендоскопия; **В:** NBI ендоскопия с нормално увеличение;

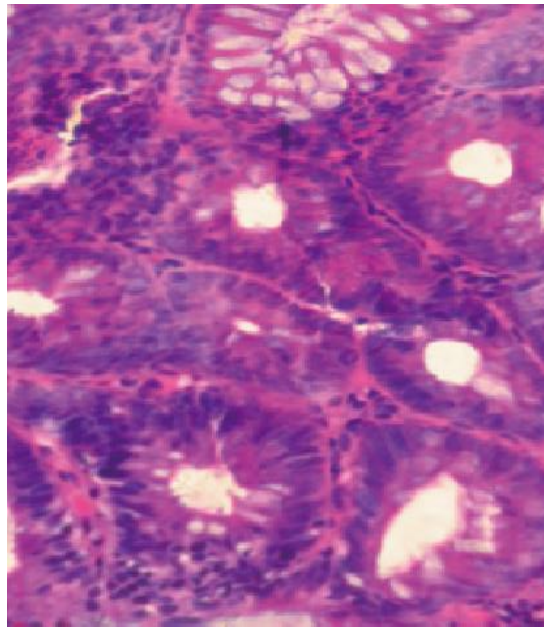
Новооткритите повърхностни лезии, след хистологично изследване бяха класифицирани според морфологичния си тип:



Фиг. 5.11. Хиперпластичен полип – **А:** NBI увеличителна ендоскопия и **В:** хистологична верификация



С

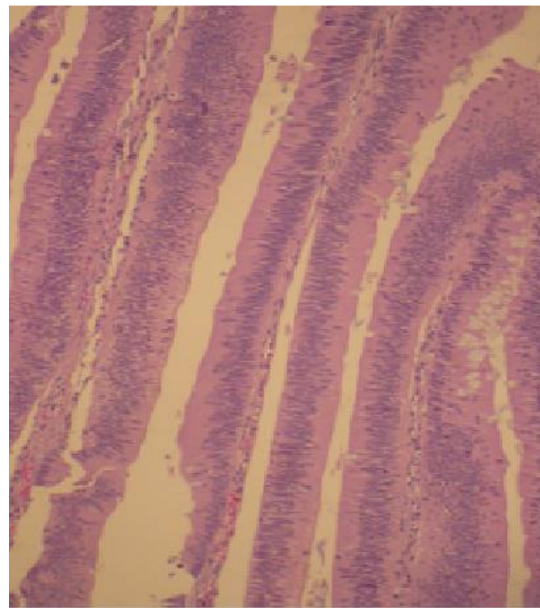


D

Фиг. 5.12. Тубуларен аденом - NBI – ендоскопия в комбинация с увеличителна ендоскопия (С), и хистологична верификация (D)



Е

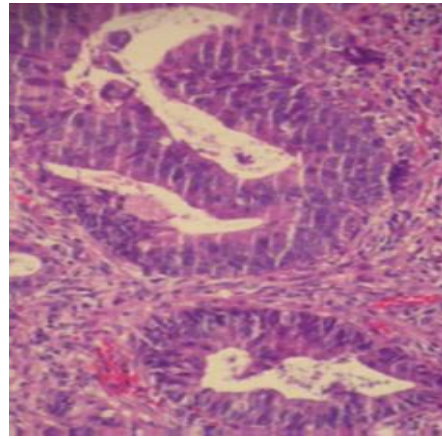


F

Фиг. 5.13. Вилозен аденом – NBI - ендоскопия в комбинация с увеличителна ендоскопия (Е) и хистологична верификация (F)



G



H

Фиг. 5.14. Аденокарцином 0-III – NBI - эндоскопия в комбинация с увеличителна эндоскопия(G) и хистологична верификация (H)

5.3. МЕТОД НА ЕНДОСКОПСКО ЛОКО-РЕГИОНАЛНО СТАДИРАНЕ ПОСРЕДСТВОМ ЕНДОЛУМЕНЕН УЛТРАЗВУК:

Ендоскопското ултразвуково изследване добавя ново измерение при изследването на туморната инвазия и ангажирането на лимфни възли при пациенти с ректален карцином. Транс-ректалното ехографско изследване на ректума е стандартизирана процедура, която е наложена в практика и представлява основна предпоставка за намаляване на оперативните процедури, свързани с премахване на сфинктерния апарат. Ендоскопско ултразвуково изследване се свързва с високата цена на необходимата апаратура, необходимостта от използване на два инструмента при изследване на ректален рак, и нужда от специален ендоскоп с трансдюсер при рак на колона, невъзможността за преминаване през стенотични лезии.

Ендоскопията има тенденция за занижаване на стадия на повърхностни лезии, а ЕУС завишава стадия им. Когато двата метода дават еднакъв резултат, предиктивната стойност е висока.

При изследване на ректални лезии, в нашето проучване се използват две модалности – двуизмерна и триизмерна. Нашата апаратура разполага с хардуер, даващ възможност за реално 3-D изследване на новооткритите лезии, при което имахме възможност да използваме сравнителен анализ на 2-D и 3-D ендолумена ехография.

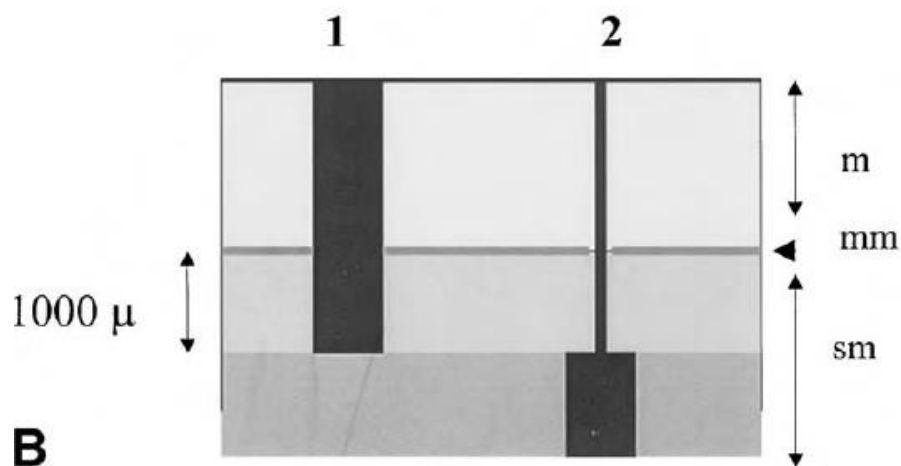
ЕНДОРЕКТАЛЕН УЛТРАЗВУК – стандартизиран метод за локално и локорегионално стадиране на предракови и ракови лезии на ректума. Точно установява инфилтративния строеж на новопоявилите се лезии в ректума. Приложен рутинно, въз основа на ендоректално ехографско стадиране се поставят основните индикации за извършване на ендоскопско радикално лечение на предракови и ранни ракови тумори на ректума. За локално-регионално стадиране е използвана TNM класификацията в нейната ендоскопска ехографска секция. При установяване на показатели T и N, се използват индекси пред самата буква – u (uT и uN). При всички новооткрити лезии, при които не е съществувала непроходимост, са направени ендоректални ултразвукови изследвания в две модалности - 2-D и 3-D. Използвана е апаратура на **Bruel & Kjaer** и **Алока**.



Фиг. 5.15. Ехографски апарат, снабден с ендоректален радиален 360° трансдюсер

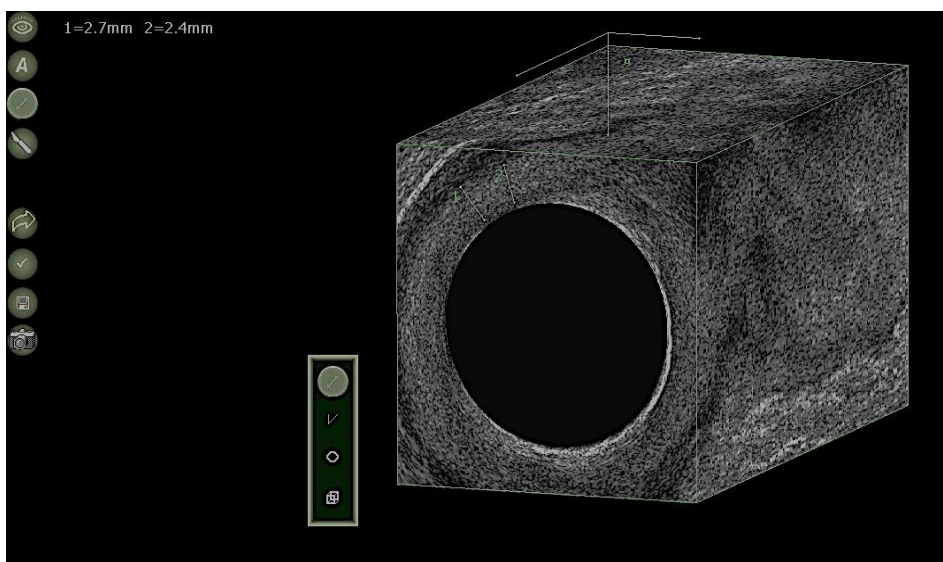
Основна индикация за приложение на метода бе наличие на не-стенозираща новооткрита формация до 17 см от линия аноректалис. Ендоректално изследване бе успешно проведено при 102 от 111 пациенти.

За успешно се счете изследване, при което се визуализират структурите на аналния канал и дебелочревна стена, съставена от 5 слоя. Първият слой е хиперехогенен, вторият хипоехогенен, отговарящи съответно на мукоза и мускуларис мукозе. Третият слой, хиперехогенен, отговаря на субмукозата, а четвъртият, хипоехогенен, отговаря на мускуларис проприя. Петият слой отговаря на субсерозата, серозата (адвентиция). Първичният тумор се характеризира с хипоехогенен образ. Тумори, обхващащи първите три ехо-слоя, без четвъртият, се стадираха като T1. В зависимост от туморната пенетрация в субмукозата, туморите се стадираха като **sm1, sm2 и sm3**.

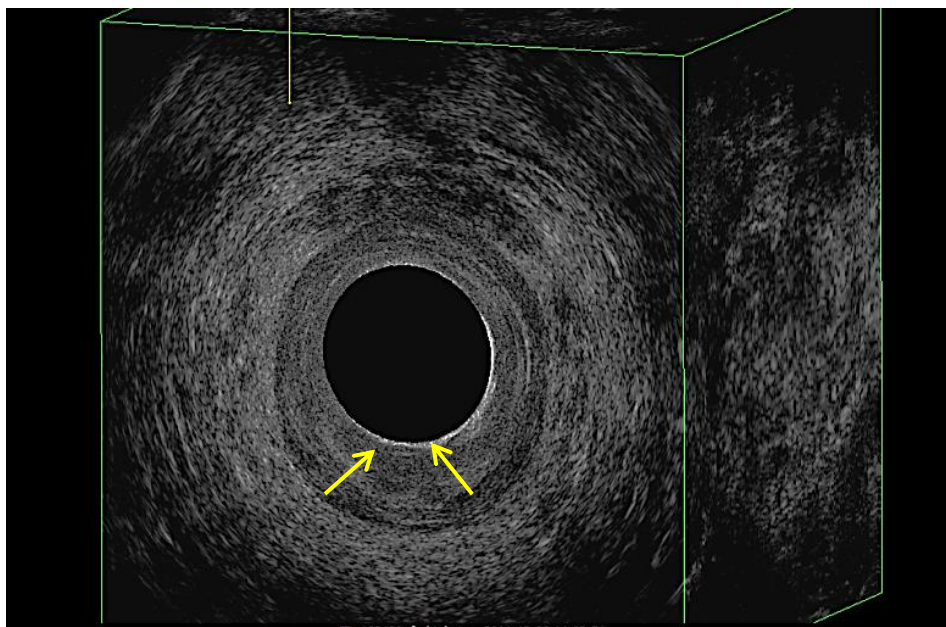


Фиг. 5.16. Схема на ултра-строежа на два от слоевете на чревната стена – мукоза и субмукоза и отношението им в микрометри

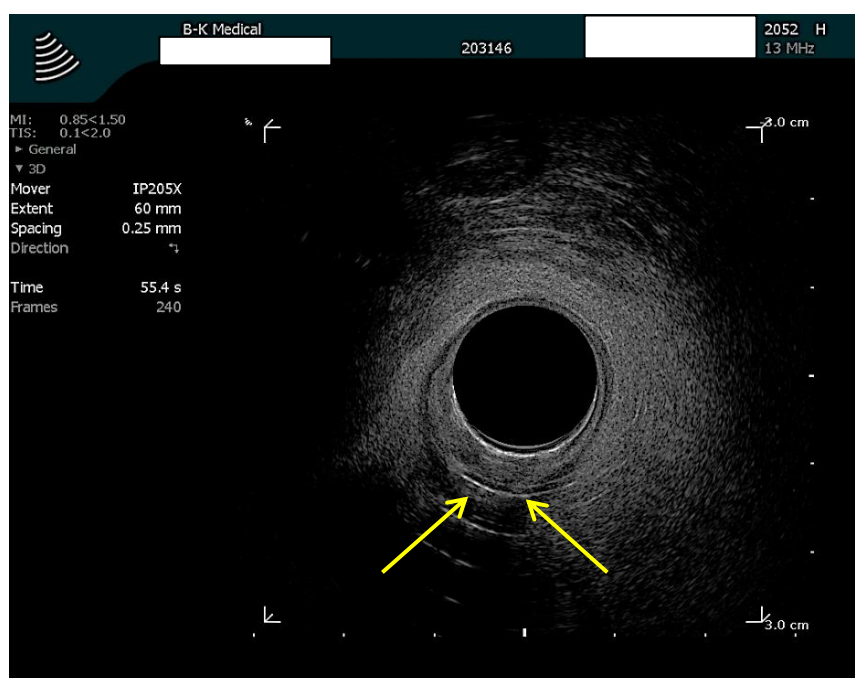
Тумори, обхващащи четвъртият ехо-слой, незасягащи външните граници се стадира като T2. Тумори, обхващащи външните граници се стадираха като T3. Инвазия на тумора в съседни органи се стадира като T4. Метастази в лимфните възли се диагностицираха, когато добре отграничени, обли или елипсовидни структури, прилежащи на дебелочревната стена, в сравнение с околните структури даваха хипоехогенен образ. За неракови се определяха лимфните възли без подобна структура.



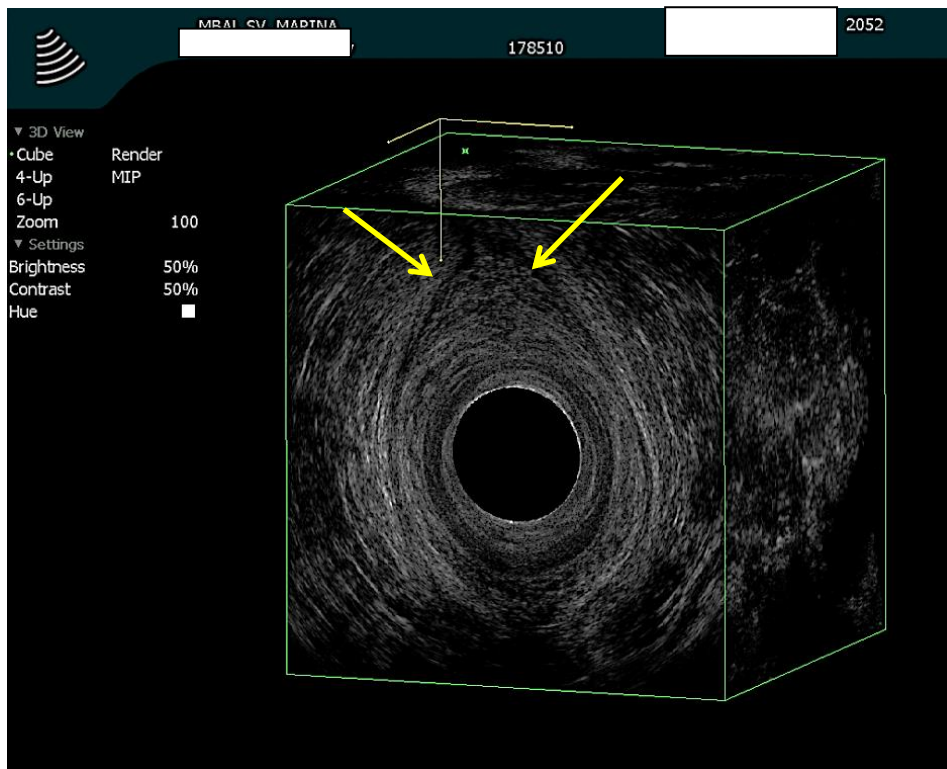
Фиг. 5.17 3-D – опции за измерване на субмукозния слой (1 – 2.7мм и 2 – 2.4мм). Тези нови софтуерни разработки дават възможност за прецизно стадиране на субмукозната инвазия при ректален рак и поставяне на подстадий – sm1, sm 2 или sm3.



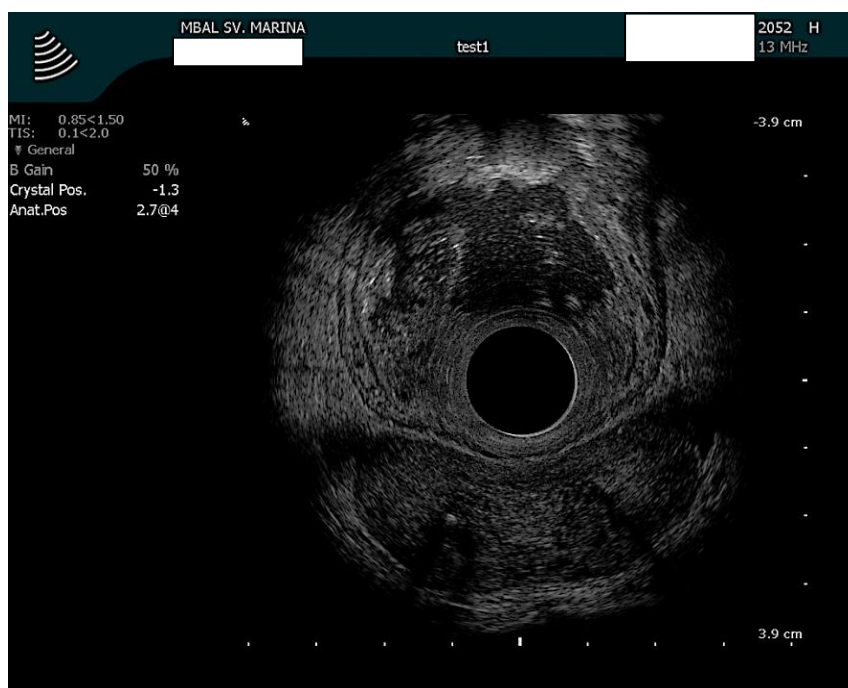
Фиг. 5.18 3-D Ендоректално изследване на T-1 sm1, карцином на ректума, необхващащ сфинктерния апарат



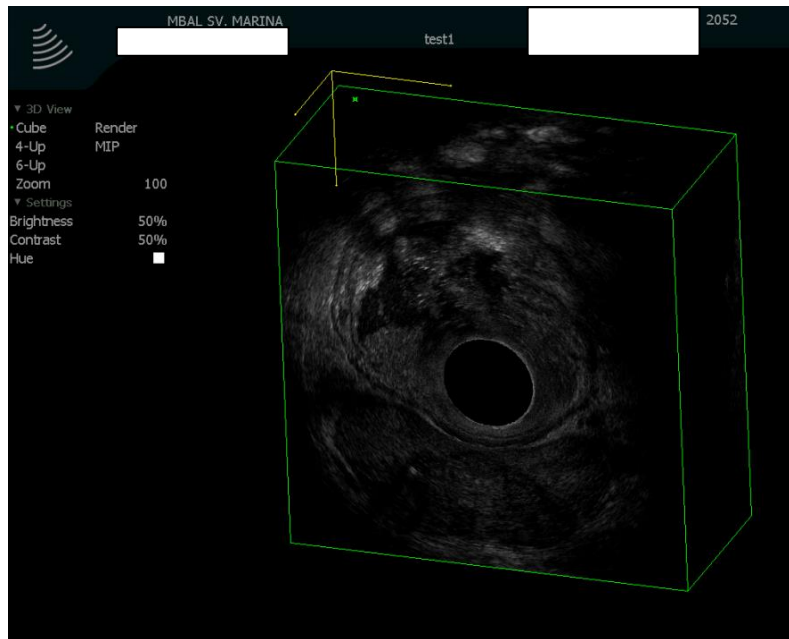
Фиг. 5.19 2-D Ендоректално изследване на T2, карцином на ректума, необхващащ сфинктерния апарат



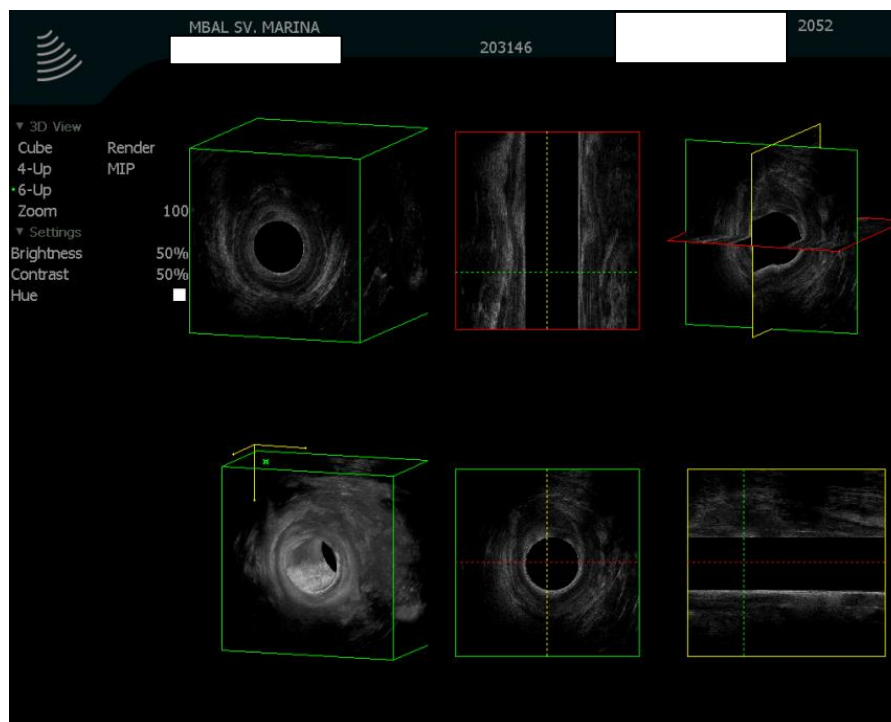
Фиг. 5.20. 3-D реконструкция в реално време при ендоректално изследване на T-2 карцином на ректума, необхващащ сфинктерния апарат.



Фиг. 5.21 2-D Ендоректално изследване на T-3 карцином на ректума, необхващащ сфинктерния апарат.

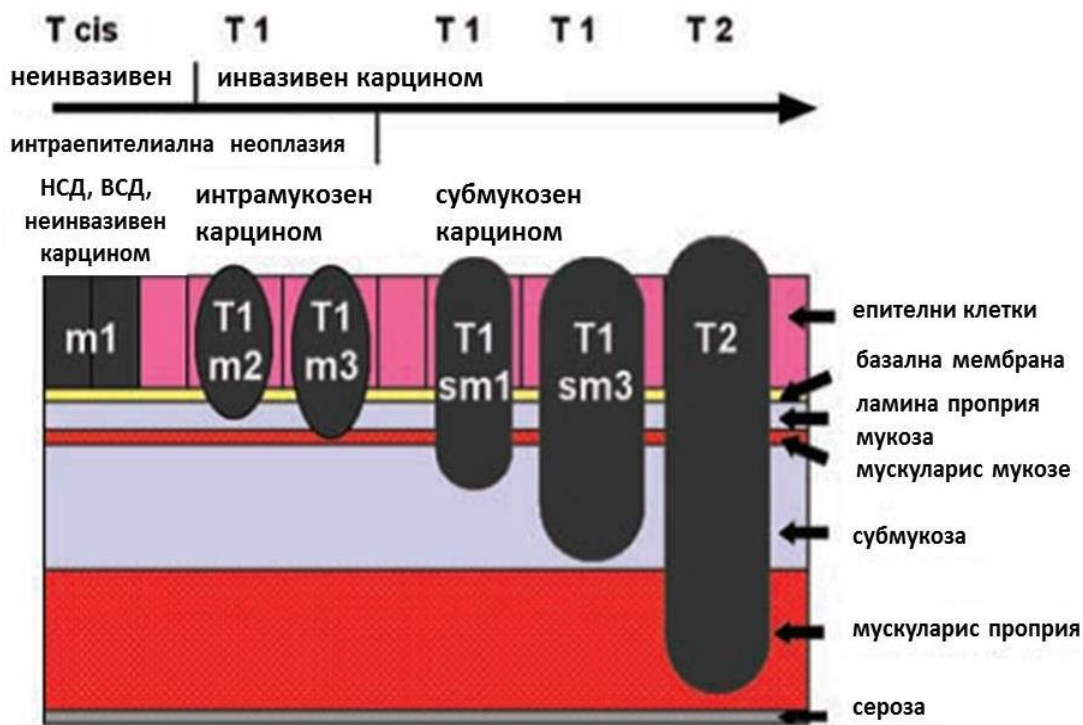


Фиг. 5.22. 3-D реконструкция в реално време при ендоректално изследване на T-4 карцином на ректума, необхващащ сфинктерния апарат, с прорастване към съседен орган, неустановено на предходното 2-D изследване.



Фиг. 5.23. Възможности за 3-D реконструкция в реално време при ендоректално изследване на T-2 карцином на ректума, необхващащ сфинктерния апарат.

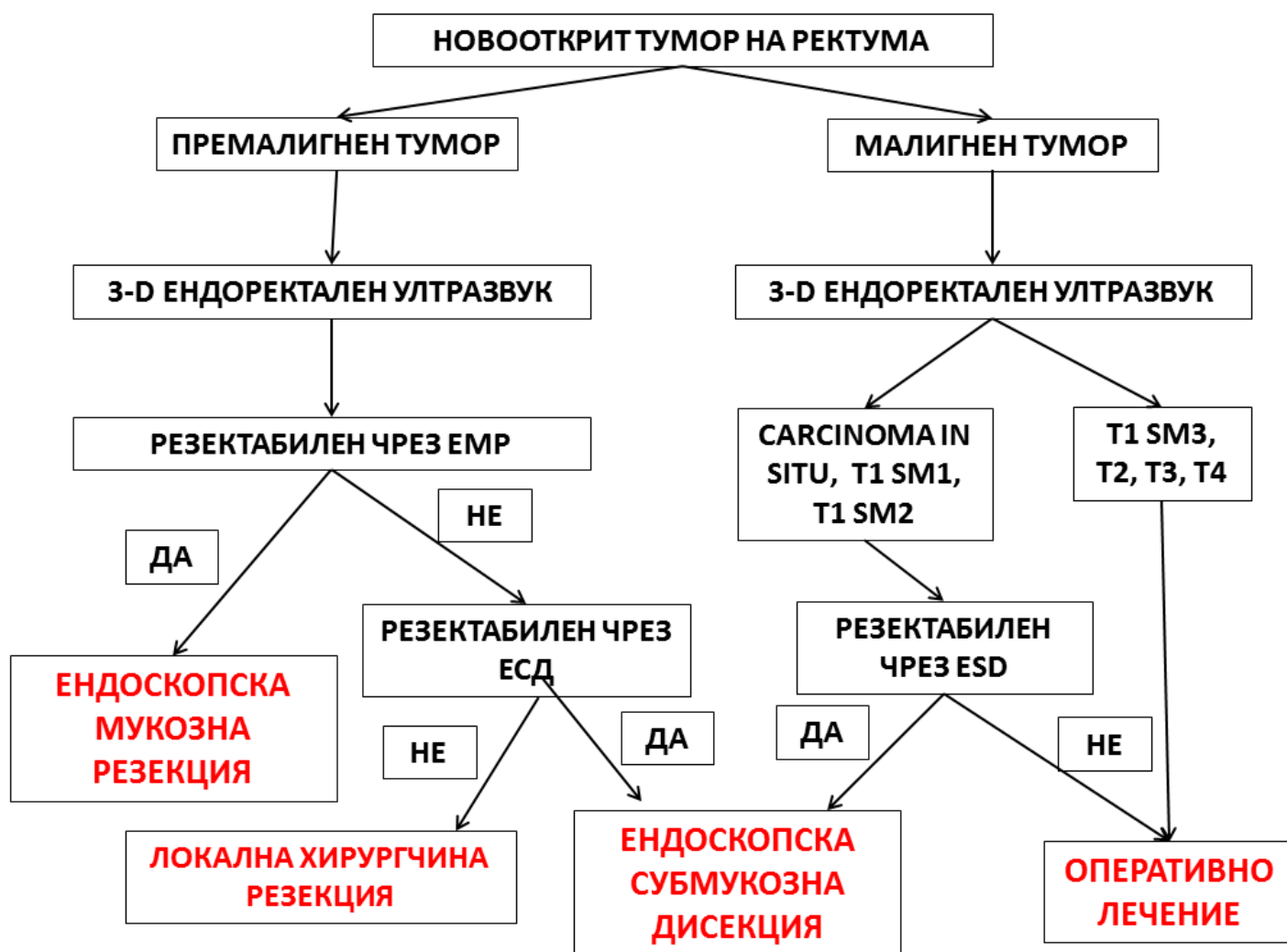
5.4. ЕНДОСКОПСКИ МЕТОДИ НА РАДИКАЛНО ЛЕЧЕНИЕ НА РАННИ РАКОВИ ЛЕЗИИ НА РЕКТУМА.



Фиг. 5.24. Схема на локален строеж на колоректални неоплазии в зависимост от засегнатите слоеве и подслоеве.

- При поставяне на диагноза – аденом е показано мини-инвазивно ендоскопско лечение – при доказан аденом, без доказана дисплазия – мукозна резекция. За извършването на този метод са необходими специални приспособления като вакуум-накрайници и стандартни инструменти като полипектомична примка.
- При доказване на **carcinoma in situ**, без инвазия на ламина проприя – **Tis m1**, бе извършвана ендоскопска мукозна резекция. При откриване и стадиране на ранни ракови лезии на ректума, е индицирано незабавно радикално оперативно лечение. При доказване на ранен ректален рак в стадии – **T1m2,3**, **T1sm1**, **T1sm2**, пациентите са показани за извършване на радикално ендоскопско хирургично лечение посредством ендоскопска субмукозна дисекция.
- При верифициране на субмукозен рак T1, при което ендоскопското стадиране показва **uT1sm3**, пациентите бяха насочени за оперативно хирургично лечение.
- При верифицирани карциноми, след стадиране с ендоскопски ултразвук и поставен стадий **uT2**, **uT3**, и **uT4**, болните са показани за хирургия.

Създадохме и приложихме в нашето проучване следния диагностично-лечебен алгоритъм.

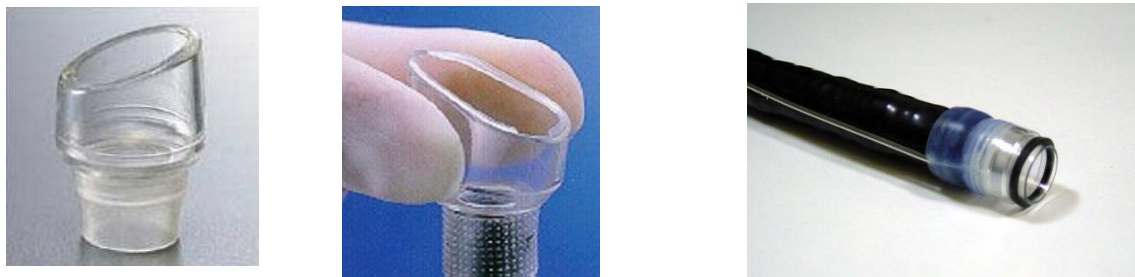


Фиг. 5.25. Алгоритъм за диагностично и радикално ендоскопско и оперативно поведение

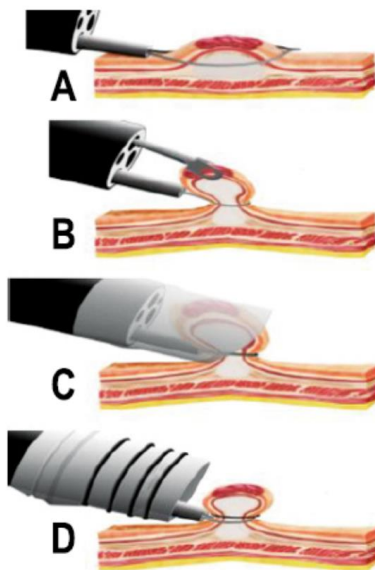
5.4.1. МЕТОД НА ЕНДОСКОПСКА МУКОЗНА РЕЗЕКЦИЯ

Съществуват няколко технически методики за извършване ендоскопска мукозна резекция. При всички от тях се използва ендоскопска електрокоагулационна примка, чрез която след първично надигане на новооткритата лезия, се извършва мукозна резекция, без пенетрация в субмукозата. Възможни са en bloc резекция, което е предпочитания вариант, на едноактово отстраняване на лезията, и piece meal резекция, при което на няколко етапа се резецира новооткритата лезия или полип. След изваждане на препарата посредством ендоскопски щипци, се разтила на коркова дъсчица посредством пинове, след което се насочва

за окончателна патоморфологична верификация, посредством хематоксилин-еозин, след обработка с парафин и формалин.



Фиг .5.26. Силиконови накрайници, чрез които се осъществява аспирация и повдигане на лезии на колона и ректума.



Фиг. 5.27. Стандартни методи за ЕМР. А - Примкова полипектомия; В - щипкова полипектомия; С - ЕМР с метода на капачката; D - ЕМР с лигатурен метод.

Основна индикация за извършване на ЕМР в нашето проучване бе доказване аденоми без дисплазия и инфилтративен разстеж, изследван с ендоскопски ултразвук посредством ендоректален трансдюсер.

ОТДЕЛНИТЕ ЕТАПИ НА ЕМР МОГАТ ДА БЪДАТ ОПИСАНИ ПО СЛЕДНИЯ НАЧИН:

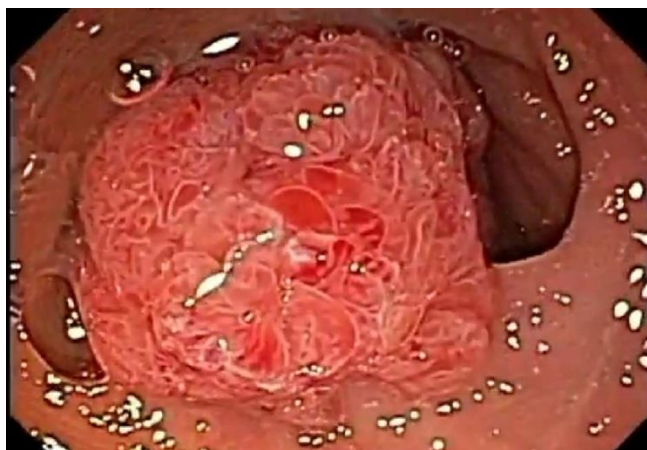
1. Създаване на течностна субмукозна възглавница.

Всяка ендоскопска мукозна резекция започва с инстилация на специално приготвен разтвор, съдържащ физиологичен серум, адреналин (1/10000 IE), и Patent Blue V, който ние ще наричаме разтвор за повдигане на мукоза и субмукоза (РПМС). Разтворът е

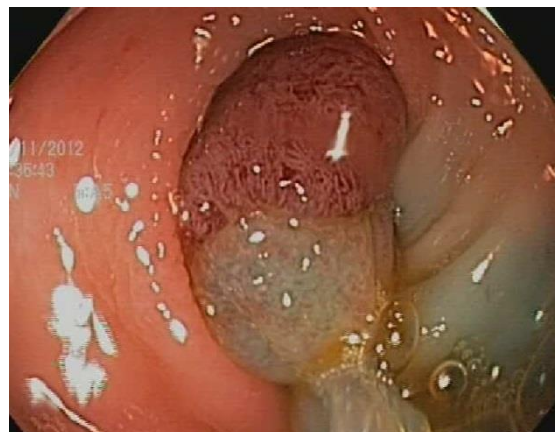
оцветен в бледо-синьо, което създава добра визуализация на елевирания участък. Негативния знак на повдигане е международно възприет термин за липса на елевация на прицелната лезия, което най-често се дължи на неустановена до този момент инфилтрация на субмукозата или мускулния слой на червото, както и на анатомични предпоставки, които увеличават риска от перфорация при извършване на манипулацията.

2. Ендоскопска „en bloc” мукозна резекция.

Основна цел на всяко оперативно лечение на аденоми на ректума се състои в съблюдаване на принципа на едноетапно отстраняване на неопластичната лезия посредством “en block” резекция.



Фиг. 5.28. Аденоматозни полипи на ректум, (аденоми с високостепенна дисплазия);

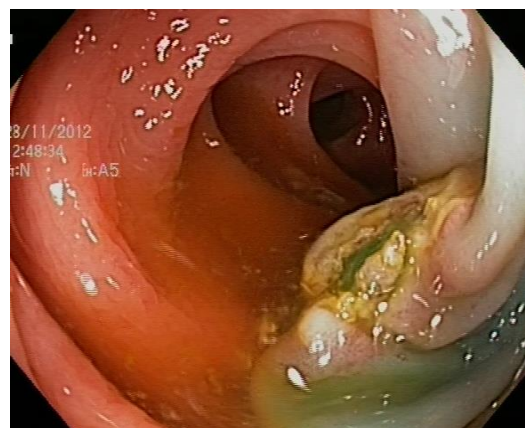


Фиг. 5.29. Субмукозно повдигане на тумора посредством специален разтвор за повдигане на лезии - наблюдава се „позитивен симптом на повдигане“ (ПСП);



Фиг. 5.30. Извършване на ендоскопска мукозна резекция посредством полипектомична бримка

Посредством полипектомична примка, след захващане на мукоза в абластични граници се извършва ендоскопска мукозна резекция (фиг. 7.35). При наличие на кървене е възможно да се използват ендоскопски хемо-клипове, лазерна фотокоагулация или електро-коагулация чрез ендоскопска хемо-щипка (фиг. 7.36).



Фиг. 5.31. Изглед на резекционното ложе след извършване на EMR и ендоскопска хемостаза посредством електрокоагулация. За разлика от стандартната полипектомия, при която остава „краче“ от хиперпластични или аденоматозна тъкан, при EMR остава по-широка резекционна линия.

Ендоскопската мукозна резекция се различава от обикновената полипектомия във възможностите за постигане на en bloc R-0 резекция по отношение на аденоматозната тъкан – по този начин се постига едноактово отстраняване на преканцерозното образование с нисък риск за рецидивност.

5.4.2. МЕТОД НА ЕНДОСКОПСКА СУБМУКОЗНА РЕЗЕКЦИЯ ПРИ РАНЕН РЕКТАЛЕН РАК.

Основна индикация за приложение на метода – наличие на карцином – верифициран и стадиян посредством ендолуменен ултразвук като **ранен ректален карцином**. В това определение включваме интрамукозния рак (**carcinoma in situ**) и субмукозния рак (**T1**). Като показани за извършване на радикално ендоскопско лечение посредством ендоскопска субмукозна резекция бяха намерени:

1. Доказани ранни карциноми на ректума без пенетрация на базалната мембрана на мукозния слой – “**carcinoma in situ**”
2. Доказани ранни карциноми на ректума с пенетрация в субмукозата, но не преминаваща в последната трета от нея, стадирани като **T1 sm1** и **T1 sm2**.

Болните бяха контраиндицирани за извършването на ендоскопско радикално хирургично лечение и насочвани за оперативно, при наличие на един от следните критерии:

1. Отказ от страна на пациента
2. Тип на **лезия 0-III** и по-авансирала според Парижката ендоскопска класификация
3. Наличие на **T1 sm3**, T 2, T 3, N+ при предоперативно стадирание
4. Наличие на **ниско диференциран аденокарцином (Grade 3)**
5. Липса на повдигане след субмукозна инстилация на разтвор (**негативен знак на повдигане**).

За извършване на този метод сме използвали двуканален ендоскоп на Olympus и специални ендо-ножове:



Фиг. 5.32. Електро нож с топка и електро нож - кука

Технически характеристики за извършване на Ендоскопска субмукозна дисекция

Методът на Ендоскопска субмукозна дисекция (ЕСД) се извършва посредством стандартна ендоскопска апаратура, включваща двуканален ендоскоп, електро-нож – тип ланцетник, електро-нож нож с керамично топче на върха, известен още като диатермичен нож с изолиран връх (IT-knife, Olympus Inc, Sao Paulo, Brazil), инжектор. Техниката, която се прилага, включва следните етапи: маркиране на периферията на лезията с конвенционален електронож нож, настроен на 20W коагулационен режим (ICC 200, Erbe, Tübingen, Germany). Инжектира се 250 мл разтвор за повдигане на мукозни и субмукозни лезии (Adrenalin (1:1000) + 2ml 0.5% Patent Blue V багрило+физиологичен серум) извършват се малки инцизии на мукозата по периферията на лезията в четири главни точки с конвенционален иглен нож в режим Pulse cut 80W, effect 3 (ICC 200, Erbe, Tübingen, Germany); мукозата се дисецира с IT-ножа през четирите отвора; извършва се субмукозна дисекция на цялата лезия с IT-ножа (re1).

Използвахме стандартна профилактична интравенозна антибиотична терапия с продължение 24 ч. при всички пациенти, преминали ендоскопско оперативно лечение с ЕСД.

Времетраенето на процедурата бе изследвано за целите на проучването – като за начало на процедурата се счете маркирането на периферията на лезията, като край на процедурата се счете пълната резекция на лезията.

След премахването на лезията, тя се изпраща за трайно хисто-пато-морфологично изследване в Клиника по патоморфология към Университетска болница „Св. Марина“ След окончателно верифициране, се установява радикалността на процедурата – R-показател, дава се оценка по TNM – за локалната инвазия на туморния процес – T. При пенетрация на ламина проприя, задължително се дава патоморфологична оценка на степента на инвазия на субмукозата – **sm1, sm2 или sm3**. При извършване на субмукозна резекция, при която пато-морфологичното стадиране показва предоперативно недостадиране и повишава стадия до **T1 sm3** или по-напреднал стадий, считаме че е уместно насочването на пациента за извършване на оперативно лечение на ректума.

ЕТАПИ ОТ ИЗВЪРШВАНЕТО НА ЕНДОСКОПСКА СУБМУКОЗНА РЕЗЕКЦИЯ

Създаване на течностна субмукозна възглавница.

Всяка ендоскопска субмукозна резекция започва с инстилация на специално приготвен разтвор, съдържащ физиологичен серум, адреналин (1/10000 IE), и Patent Blue V. Разтворът е оцветен в бледо-синьо. Първата инжекция, с обем около 2мл, е с цел да

създаде първоначална подутина под тумора, след което се прави отчитане на т.нар. **lifting sign** – „симптом на повдигането“.



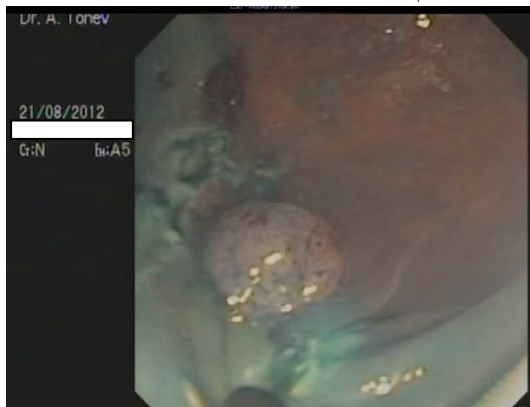
Фиг. 5.33. Ендоскопска субмукозна резекция на **T1 sm2** аденокарцином на ректума – положителен симптом на надигането – индикация за извършване на ЕСД.

Липсата му се отчита като контраиндикация за извършване на ендоскопска резекционна хирургия, поради некоректно стадиране и прорастване на туморната формация към мускуларис проприя. Обема на инжекционният разтвор е около 2 мл първоначално като инжектирането се повтаря няколко пъти преди да може да се започне субмукозния разрез, докато прицелната зона е достатъчно повдигната. Пълно погранично изрязване на мукозата преди субмукозата да се подложи на дисекция не е необходимо, мукозният разрез и субмукозната дисекция се повтарят няколко пъти преди да се извърши пълно погранично отпрепарирание. В зависимост от големината на лезията е възможно да се извършат допълнителни субмукозна инжекция, за да се подвигне на цялата лезия. Общият необходим обем за извършване на ЕСД е от 20мл до 60мл, в зависимост от размера на лезията.

Инцизия на мукозата извън лезията.

След като лезиите са повдигнати, се извършва мукозен разрез с електронож. (Фиг. 7.36). Острието на ножа е с фиксирана ефективна повърхност от 2мм и се притиска леко върху мукозата, за да се постигне режещ ефект посредством режим AUTO CUT I. Дисталната половина на мукозния разрез се извършва първо, последвана от проксималната половина. Когато мукозният разрез навлезе в muscularis mucosae – слой, субмукозният слой, оцветен в синьо от инжектираната течност, излиза видимо на повърхността. Ако синият субмукозен слой не се появи, се приема че muscularis mucosae не е бил напълно отпрепарирани. В този случай, инцизионната линия се проследява отново докато се появи синият субмукозен слой. Началната точка за разреза зависи от локализацията на лезиите. Принципно се препоръчва разрезът да започва дистално от ендоскопа. Тъй като субмукозният инжекционен разтвор, задържан в

субмукозата, се стича надолу е по-добре рязането да започне от противоположната страна или дистална част или да се премести позицията на лезията спрямо пода, ако положението на тялото на пациента подлежи на промени.



Фиг. 5.34



Фиг. 5.35.

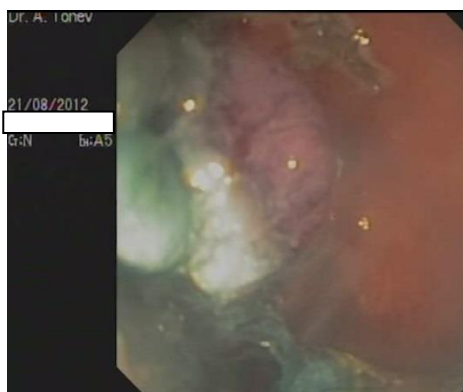
Фиг. 5.34. Ендоскопска субмукозна резекция на T1 sm2 аденокарцином на ректума начални латерални инцизии по резекционните граници

Фиг. 5.35. Ендоскопска субмукозна резекция на T1 sm2 аденокарцином на ректума – начална фронтална инцизия по резекционните граници



Фиг. 5.36. Ендоскопска субмукозна резекция – използване на полипектомична бримка чрез двуканален терапевтичен ендоскоп, като помощно средство за елевация на аденокарцинома.

Фиг. 5.37. Ендоскопска субмукозна резекция – достигане до muscularis propria – слой



Фиг. 5.38. Ендоскопска субмукозна резекция – en block отделяне на цялата туморна формация от околната мукоза, повдигането и посредством полипектомична бримка и заход по muscularis propria-слоя за окончателно отделяне на карциномната формация.

Фиг. 5.39. Ендоскопска субмукозна резекция – инцизия в субмукозата по мускулния слой на ректума.

ДИСЕКЦИЯ НА СУБМУКОЗНИЯТ СЛОЙ ПОД ЛЕЗИЯТА.

Малките лезии могат да бъдат резецирани чрез електрохирургична примка само след обиколен мукозен разрез без да се извършва субмукозна дисекция. Големите лезии, лезии със субмукозна фиброза или лезии в труднодостъпни места не могат да бъдат резецирани чрез електрохирургична примка, което налага пълната дисекция на субмукозата. Дисекцията на субмукозата би трябвало да започне от проксималния участък към дисталния край. В случая ножът, използван за субмукозната дисекция е същата дължина като този, използван за мукозната инцизия чрез *swift* режим на коагулация (мощност 45W) за flex-нож или форсирана коагулация (мощност 40W) за splash-игла, и при трудни дисекции hook-ножът в режим на *swift*-коагулация (мощност 45 W) се използва в комбинация с нож с топче на върха, с цел профилактика на перфорация. За контрол на кървенето се използват хемостатични щипки в режим soft-коагулация (мощност 50W). След точно позициониране и механична компресия се извършва електрокоагулация до постигане на хемостаза. Субмукозната дисекция се осъществява и с помощта на гравитацията, при промяна позицията на пациента. Пациента трябва да бъде позициониран, така че лезията да бъде локализирана по горната стена на лумена, за да може отпрепарираният част на лезията да падат надолу и съединителната тъкан в субмукозата да се дисецира в достатъчно разтегнато състояние, позволяващо по-лесна и безопасна процедура. Инжектираният разтвор в субмукозата изтича постепенно след мукозната инцизия, и субмукозната „възглавница” спада с веремето. Затова е важно дисекцията на субмукозата да започне точно от инцизияния край на мукозата преди отпрепарирането на граничната мукоза.



Фиг. 5.40. Ендоскопска субмукозна резекция – финален етап от субмукозната дисекция, след отстраняване на тумора. Приложение на NBI-режим за установяване на резидуална карциномна тъкан.

Фиг. 5.41. Спесимен на ранен ректален рак T1 sm1

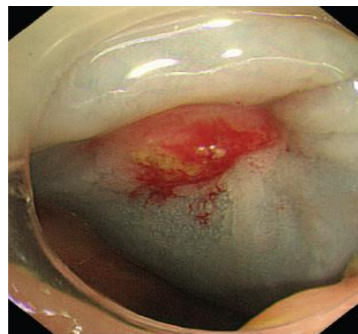
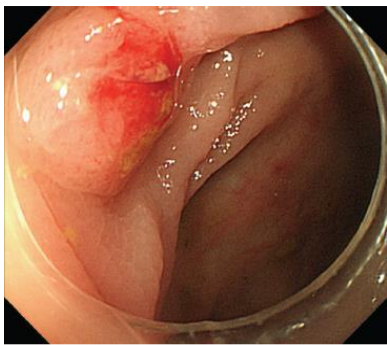
ПОВЕДЕНИЕ СЛЕД ЕНДОСКОПСКА СУБМУКОЗНА ДИСЕКЦИЯ

След резекция на лезията, видимите съдове в оперативното ложе се обработват с хемостатични форцепси, за да се предотврати евентуално кървене, но винаги се взима под внимание, че интензивната коагулация на видимите съдове на изложения мускулен слой може да предизвика перфорация. Препоръчително е да се използват хемостатични клипове за контрола на видими големи съдове. Три часа след ЕСД, пациентите почиват на легло и могат да пият малко количество вода. На следващият ден при липса на оплаквания без налична динамика при лабораторните изследвания пациента може да дехоспитализира. При усложнения процедурите се променят в зависимост от индивидуалното състояние на пациента.

Бяха проучени усложненията като перфорация и постоперативно кървене. За перфорация се счита всяко лезия на мускуларис проприя, открита при ЕСД с наличен свободен въздух при КТ. За постоперативен кръвоизлив се счита всяка хемотоксезия, изискваща ендоскопско лечение за спиране на кървенето, като се разделя на умерена и тежка степен: първата без значително намаление на хемоглобина (Hb), а втората със сигнификантно намаление на хемоглобина (повече от 2г/л). Бе извършен статистически анализ за доказване на достоверност. Р-стойност по-малко от 0.05 се счита за статистически сигнификантна.

СЛУЧАИ, ПРИ КОИТО НЕ БЕ ИЗВЪРШЕНО ЕНДОСКОПСКО ХИРУРГИЧНО ЛЕЧЕНИЕ

В случаите, на липсващ „симптом на повдигането“, извършването на ендоскопска субмукозна резекция бе прекратено, и болните бяха насочени за планово оперативно лечение. Това се случи при трима болни, двама болни с локализация по в горна третра на ректума и при един болен с карцином в долна трета на ректума. След извършване на оперативно лечение и хистопатологично верифициране на траен препарат, се останви че болните не са били коректно стадирани, като Т1 карциноми; в два от случаите се касаеше за Т2, а в един за Т3.



Фиг. 5.42. Аденокарцином на ректум, стадиран като **T1 sm2** след ендоректална ехография

Фиг. 5.43. Липсващ симптом на повдигането след инстилация на разтвор, на верифициран аденокарцином, стадиран като **T1 sm2** – контраиндикация за извършване на ендоскопско радикално лечение посредством ендоскопска субмукозна дисекция.

5.5. ПРОСЛЕДЯВАНЕ:

След извършването на мукозна резекция, извършваме рутинно колоноскопско проследяване на 3-ти, на 6-ти и на 9 месец. Паралелно с ендоскопското изследване, на болните се извършва и ендоректална ехография за оценка на стената на ректума в областта на резекция за субмукозни процеси, както и за оценка на локалния лимфен басейн. При суспекция за локален рецидив – мукозен или в лимфния басейн, пациентите трябва да се насочат към извършване на ПЕТ-СТ за стадиране на прогресията и извършване на оперативно лечение.

Като рецидив се третира наличие на аденоматозна тъкан в биопсията, в областта на предходната ендоскопска резекция, до 9-ти месец от извършването на процедурата. За локална лимфна прогресия считаме наличието на локална лимфаденопатия в мезоректума, оценена с метода на ендоректална ехография, при големина лимфните възли повече от 55 мм в диаметър.

При съмнение за рецидив, се извършва отново диагностично уточняване посредством ендоскопски ултразвук. При наличие единствено на мукозна лезия, се индицира повторна ендоскопска резекция. При липса на симптома на повдигане след инстилация на разтвор субмукозно, поради вероятно наличие на фиброза, развила се след първата ендоскопска процедура или инфилтрация в субмукозния или мускулния слой, болният се насочва за извършването на оперативно лечение.

При наличие на локална или системна лимфаденопатия (след извършване на ПЕТ-СТ, болният се насочва за оперативно лечение)



Фиг. 5.44. Ендоскопски вид на рецидив след ендоскопска мукозна резекция

Фиг. 5.45. NBI ендоскопия при рецидив след ендоскопска субмукозна резекция

5.6. ПРИЛОЖЕНИЕ НА НОВ ХЕМОСТАТИЧЕН МЕТОД ЗА ЛИГИРАНЕ НА СЪДОВЕ В СТЕНАТА НА ПРАВОТО ЧЕРВО

При група от 15 болни, индицирани за извършване на радикална субмукозна резекция, по повод ранен ректален рак, използвахме нов хемостатичен метод с приложение на хемостатичен форцепса хемостаза на видими кръвоносни съдове. Дисекцията на околната субмукоза подобрява визуализацията на субмукозата, което допринася за безопасната дисекция с нож. Методът позволява извършването на безопасна дисекция на субмукозата без кръвозагуба, което предотвратява евентуална перфорация и периоперативна хеморагия при ЕСД на ректални тумори. При стандартно дисециране с електрокаутер сенаблюдава умерена хеморагия при този метод, дължаща се на недостатъчна коагулация на съда, но своевременната рекоагулация с хемостатичния форцепс спира кървенето. С новия метод нуждата за смяна на инструменти отпада: хемостатичният форцепс може незабавно да се използва в случай на кръвоизлив при премахването на съда.

Новият хемостатичен метод с форцепс бе приложен при премахването на видими субмукозни съдове, с цел частична дисекция на субмукозата. От наличните хемостатични форцепси, използвахме ендоскопска биполярна хемостатична щипка със зъб на върха на браншовете. Като нововъдение при нея се използва механизъм който позволява ротацията на браншовете на 90 градуса от ендоскописта, с което се постига точно насочване на инструмента към видимите съдове за хемостатична коагулация.

Процедурата протече по следния алгоритъм: след откриване на съд, с видими размери над 1мм в субмукозата, следва захващане и леко затегляне с хемостатичния форцепс. След това се коагулира с SOFT режим на коагулация. Съдът става белезникав, нивото на субмукозата спада по-близо до мускуларис проприя. Коагулирания съд се захваща още веднъж с форцепса и се прекъсва с „endocut” режим.

След това коагулираната субмукоза около съда се дисецира с хемостатичния форцепс в режим endocut mode. В нашия материал не наблюдавахме кървене след употреба на този подход.

Анализирахме приложимостта и безопасността на този нов метод с оглед премахване на коагулираните съдове и дисекцията на околната субмукоза. Също така изследвахме и честота на перфорация и постоперативни кръвоизливи, дали тази процедура би обгорила хистологичната находка на резектата. Излишното обгаряне се дефинира като състояние, при което жлезите и мускуларис мукозе в границата на резецирания препарат не могат да се установят с точност.

Фиг. 5.46. Схема за приложение на ендоскопска хемостаза посредством щипка (A, C, E), сравнена със стандартният метод за субмукозна резекция (B, D, F).

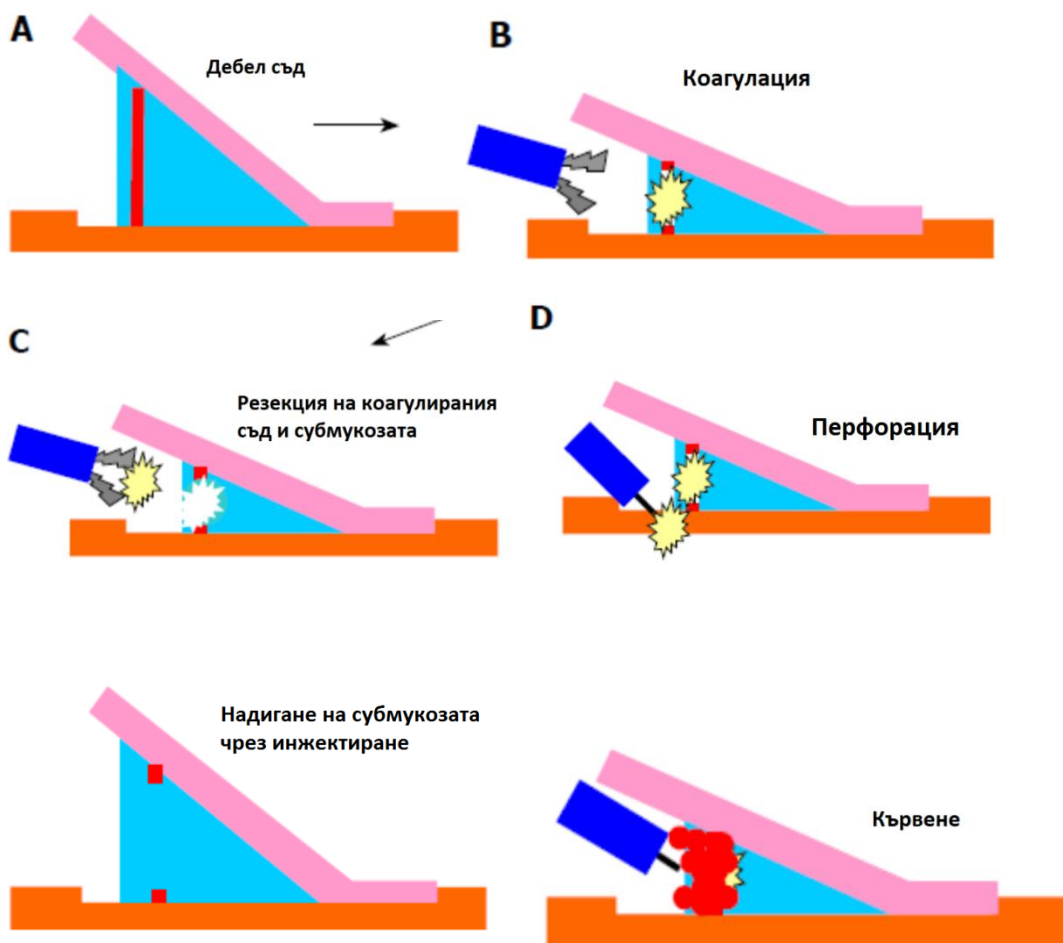


Схема за приложение на хемостатичен форцепс.

A: По време на субмукозната дисекция се достига до по-голям, видим съд.

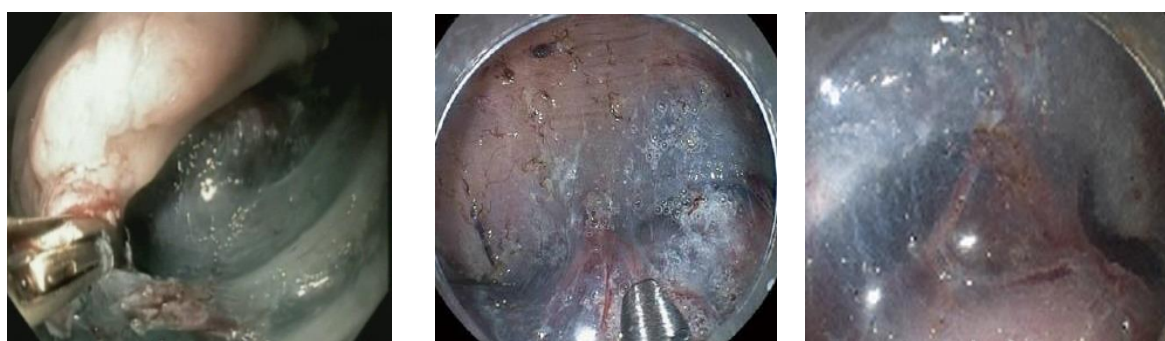
B: Посредством хемостатичен форцепс се извършва коагулация на съда, до побеляване на тъканта.

C: Посредством новият метод, коагуларния съд се премахва чрез хемостатичния форцепс. Околната субмукоза се дисецира. След това субмукозата се надига чрез инстилиране на разтвор за повдигане.

D: При рутинно приложение на електрокаутер, риска от възникване на перфорация е по-голям.



Фиг. 5.47. Ендоскопски коагулационен форцепс (щипка)



Фиг. 5.48. Клинично приложение на нов метод за ендоскопска хемостаза при ендоскопска субмукозна дисекция при ректален тумор.

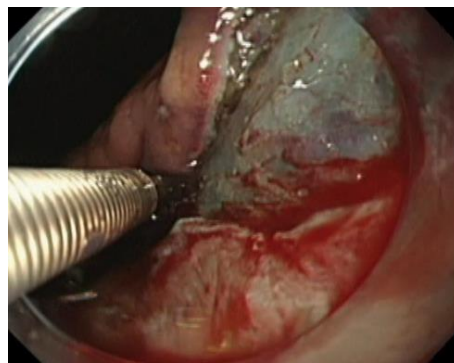
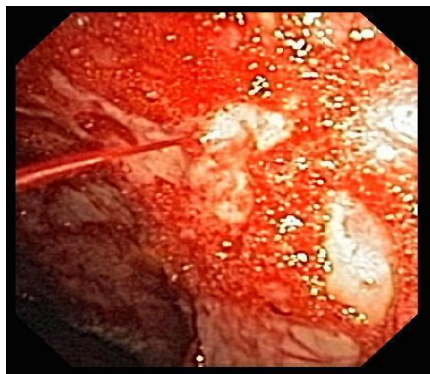
Фиг. 5.49. След установяване на съд с диаметър 1мм и повече, се извършва коагулация посредством ендоскопска хемостатична щипка.

Фиг. 4.50. Съдът и околната субмукоза придобиват белезникав цвят, а субмукозата „потъва“. Коагулираният съд се премава чрез хемостатичен форцепс в режим “AUTO CUT”. Последователно белезникавата околна субмукоза се дисецира посредством форцепс. Изгледът на субмукозата се подобрява.

5.7. МЕТОДИ ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА УСЛОЖНЕНИЯ

В условията на ендоскопско радикално хирургично лечение, най-често наблюдаваните усложнения са кървене от оперативната рана, перфорация, усложнения от системен произход и други физиологични системи и органи. Не се наблюдават усложнения като инсуфициенция на анастомоза (липсва резекция), супурация (липсва оперативен достъп), следоперативен илеус (липсва анастомоза или или интраоперативни сраствания). Интраоперативно кървене може да бъде артериално (използваме ендоскопски хемостатични ендоклипове) и ендоскопска хемостаза посредством хемостатични

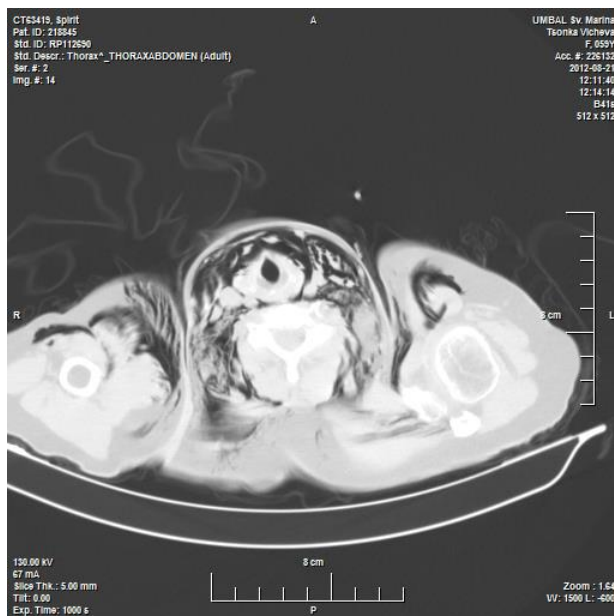
форцепси и венозно (капилярно) при което електрокоагулацията постига хемостаза за достатъчен ефект.



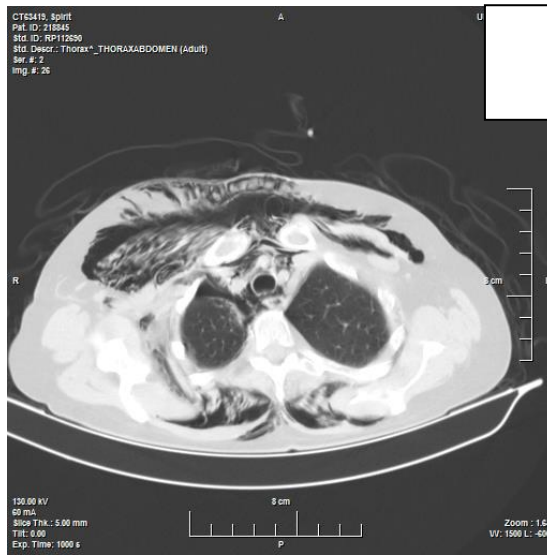
Фиг. 5.51 Артериално кървене от артериален съд, при случай с ендоскопска субмукозна резекция T1 карцином на ректум. Кървенето настъпва 18 часа след извършването на ЕСД.

Фиг. 5.52 Венозно кървене при случай с ендоскопска субмукозна резекция

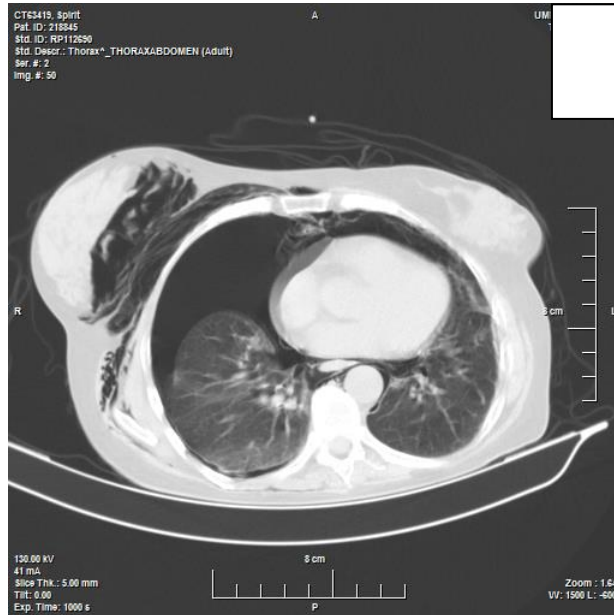
Като усложнение наблюдавахме и перфорация на ректума, след извършване на ендоскопска субмукозна резекция при болен с ранен аденокарцином на долна трета на ректума - **T1 sm2**. При този случай, след установяване на подкожен шиен емфизем бе извършен СТ по спешност за установяване на перфорация на чревния лумен към интраперитонеалното пространство. Не се доказва наличие на свободен въздух интра-перитонеално – оперативната рана бе останала екстраперитонеално. Установи се масиран покожен и интра-мезо ректо и коло емфизем с наличие на псевдо-пневмо торакс (отлепване на париеталния лист на плеврата от ребрената дъга).



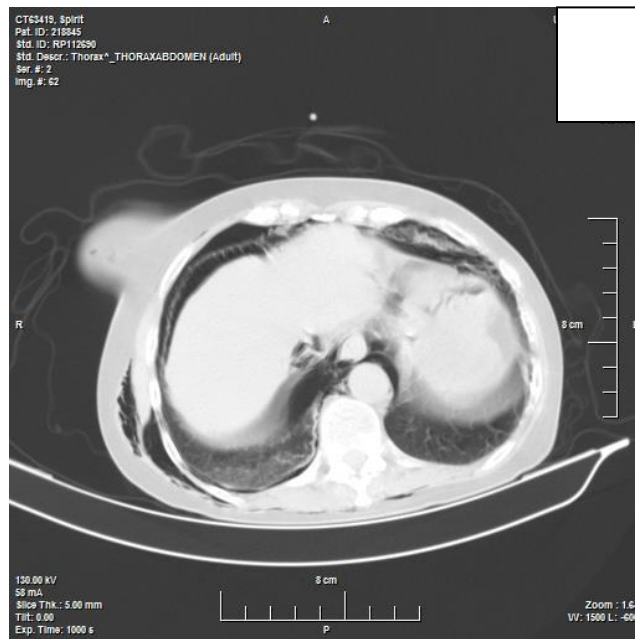
Фиг. 5.53. Наличие на шиен подкожен емфизем след извършване на ендоскопска субмукозна резекция на аденокарцином на долна трета на ректум.



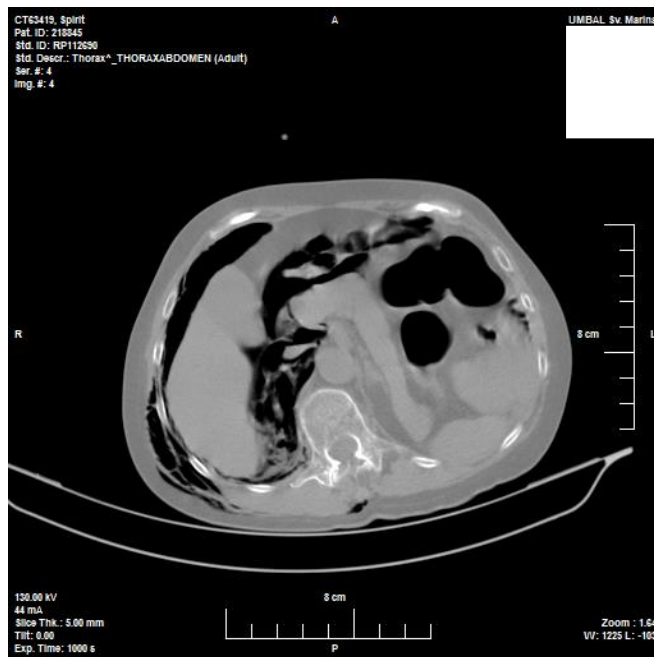
Фиг. 5.54. Наличие на подкожен енфизем в областта на гръдна стена в дясно, след извършване на ендоскопска субмукозна резекция на аденокарцином на долна трета на ректум.



Фиг. 5.55 Наличие на газова колекция в дясна мамила след извършване на ендоскопска субмукозна резекция на аденокарцином на долна трета на ректум. СТ данни за пневмоторакс в дясно



Фиг. 5.56. Наличие на пневмоторакс в десен костно-диафрагмален синус след извършване на ендоскопска субмукозна резекция на аденокарцином на долна трета на ректум. СТ данни за пневмоторакс в дясно. Подкожен емфизем в дясно.



Фиг. 5.57. Наличие на пневмоторакс в десен костно-диафрагмален синус след извършване на ендоскопска субмукозна резекция на аденокарцином на долна трета на ректум. Липсват данни за пневмоперитонеум. Газови колекции в мезоколон.



Фиг. 5.58. Наличие на пневмомезоректум след извършване на ендоскопска субмукозна резекция на аденокарцином на долна трета на ректум. Липсват данни за пневмоперитонеум.

При болната бе извършена операция по спешност в Клиника по Гръдна хирургия – югулотомия с плеврален дренаж. Перфорацията на ректума бе овладяна посредством комплексно консервативно поведение, включващо нулева диета, параентерално хранене и антибиотично лечение. Болната бе изписана на 9 ден след ЕСД, като през целия следоперативен период, корема остана асимптоматичен.

5.8. СРАВНИТЕЛНИ И СТАТИСТИЧЕСКИ МЕТОДИ

За установяване на ролята на нововъведените мини-инвазивни ендоскопски хирургични методи, извършихме сравнителен анализ на резултатите от нашето проспективно проучване с контролна група, оперирани в отделението от същия хирургичен екип за периода 2007-2009. В тази група включихме еквивалентен брой последователно лекувани пациенти, с доказан ранен ректален рак. Сравняваме ранните онкологични резултати, както и постоперативните резултати, болничния престой и качеството на живот след радикално хирургично лечение и след извършване на ендоскопска хирургична резекция, като за целта използваме ANOVA тестове за доказване на статистическа значимост на анализа.

С приложение на съответните статистически методи, бяха изчислени точността, сензитивността и специфичността на използваните диагностични методи.

- Чувствителността на даден метод отразява частта от позитивните резултати, които са разпознати от метода
- Специфичността отразява частта от отрицателни резултати, които са установени като отрицателни от метода
- Точността на даден метод се определя от степента на съвпадение между резултатите от метода и резултатите от референтния метод

$$\text{Специфичност} = \frac{\text{(истински негативни)}}{\text{(истински негативни)} + \text{(истински позитивни)}}$$

$$\text{Чувствителност} = \frac{\text{(истински позитивни)}}{\text{(истински позитивни)} + \text{(фалшиво позитивни)}}$$

$$\text{Точност} = \frac{\text{(истински позитивни)} + \text{(истински негативни)}}{\text{(истински негативни)} + \text{(фалшиво позитивни)} + \text{(фалшиво негативни)} + \text{(истински негативни)}}$$

Фиг. 5.59. Схематично изобразяване на формулите за изчисляване на статистическите резултати по отношение на сензитивност, специфичност и точност.

6. РЕЗУЛТАТИ:

6.1. РЕЗУЛТАТИ ОТ ПРИЛОЖЕНИЕ НА НОВИ МЕТОДИ ЗА РАННО ОТКРИВАНЕ НА РЕКТАЛЕН РАК

За указания период, през I-ва Клиника по Хирургия преминаха 652 болни със налични клинични симптоми в долен гастроинтестинален тракт и неуточнена диагноза. При 190 от тях бяха открити 212 предракови и ракови лезии на колона и ректума (32.2%). За референтен метод при всички лезии използвахме хисто-патоморфологичната верификация.

Таблица 6.1 Приложение на конвенционална ендоскопия и NBI за откриване на лезии на колон и ректум.

| ИЗСЛЕДВАНИ БОЛНИ | 652 | |
|---|------------|-------|
| Новооткрити лезии | 212 | 100 % |
| Новооткрити чрез конвенционална ендоскопия | 190 | 89% |
| Новооткрити чрез NBI | 207 | 97% |

Таблица 6.2 Разпределение на новооткритите лезии на колон и ректум според Парижката класификация по отношение на ендоскопски критерии.

| ИЗСЛЕДВАНИ БОЛНИ | 652 | |
|--|------------|-------|
| Новооткрити лезии | 212 | 100 % |
| Новооткрити преканцерозни и ранни лезии | 89 | 41% |
| Новооткрити инвазивни лезии | 140 | 59% |

Таблица 6.3. Разпределение на новооткрити повърхностни лезии на колон и ректум, в зависимост от вида си и използвания метод за откриване.

| | |
|--|--------------------|
| Общ брой намерени лезии | 118 |
| Новооткрити лезии чрез конвенционална ендоскопия | 102 (87.5%) |
| Надигнати лезии (0-I) | 62 |
| Плоски и вдлъбнати лезии (0-IIA – 0-III) | 40 |
| Новооткрити лезии чрез NBI режим | 114 (97,2%) |
| Надигнати лезии (0-I) | 66 |
| Плоски и вдлъбнати лезии (0-IIA – 0-III) | 48 |

От изнесените данни се вижда предимство на метода NBI (97. към 87.5%), като то е по-силно изразено при откриване на плоски и вдлъбнати лезии. При двама болни са пропуснати 4 лезии, под NBI-режим, поради недобро почистване (2.8%), които са открити при конвенционалното изследване.

Таблица 6.4. Класифициране на новооткритите повърхностни лезии (аденоми и ранни аденокарциноми) на ректума според Парижката класификация:

| Вид лезия | Брой лезии – n 70 |
|------------------|--------------------------|
| Тип 0-I | 41 |
| (0-Ip) | 31 |
| (0-Is) | 10 |
| Тип 0-II | 23 |
| (0-IIa) | 11 |
| (0-IIb) | 7 |
| (0-IIc) | 5 |
| Тип 0-III | 6 |

При един болен (1/70), 1.5%, се е наблюдавала повърхностна лезия тип малигнен полип, при който след извършване на ендоскопско лечение се установява инфилтративен растеж. След извършване на планово оперативно лечение, случая е стадиран морфологично като pT2N0M0 – II клиничен стадий.

Таблица 6.5. Класифициране на новооткритите повърхностни лезии на колона според Парижката класификация:

| Вид лезия | Брой лезии – n 48 |
|----------------|-------------------|
| Тип 0-I | 28 |
| (0-Ip) | 18 |
| (0-Is) | 10 |
| Тип 0-II | 18 |
| (0-IIa) | 12 |
| (0-IIb) | 4 |
| (0-IIc) | 2 |
| Тип 0-III | 2 |

Таблица 6.6. Класифициране на новооткритите инвазивни лезии на ректума според Парижката класификация:

| Класификация на инвазивни тумори според Парижката класификация | Брой лезии – 75 |
|--|-----------------|
| Тип 1 | 14 |
| Тип 2 | 16 |
| Тип 3 | 25 |
| Тип 4 | 14 |
| Тип 5 | 6 |

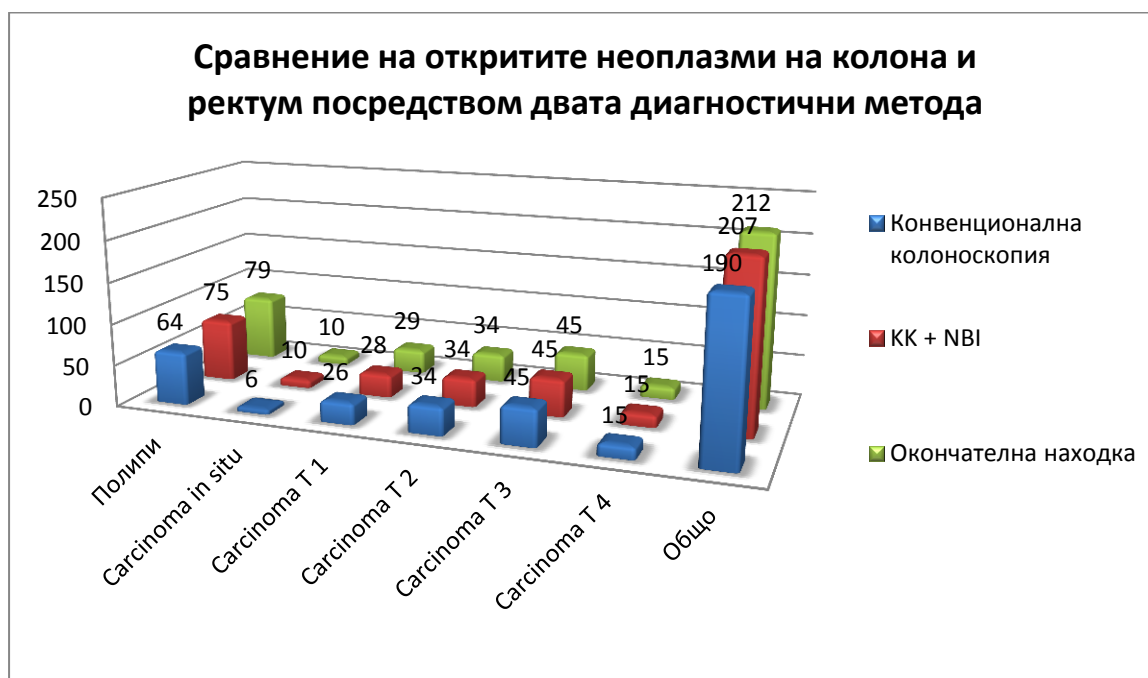
Таблица 6.7. Класифициране на новооткритите лезии на колона и ректума според TNM, в зависимост от използвания ендоскопски метод.

| Новооткрити лезии чрез конвенционална ендоскопия | n = 190 |
|--|---------|
| Полипи | 64 |
| Carcinoma in situ | 6 |
| Carcinoma T1 | 26 |
| Carcinoma T2 | 34 |
| Carcinoma T3 | 45 |
| Carcinoma T4 | 15 |

Таблица 6.8. Класифициране на новооткритите лезии на колона и ректума чрез конвенционална ендоскопия с NBI-режим според TNM.

| Новооткрити лезии чрез NBI режим | 207 |
|----------------------------------|-----|
| Полипи | 75 |
| Carcinoma in situ | 10 |
| Carcinoma T1 | 28 |
| Carcinoma T2 | 34 |
| Carcinoma T3 | 45 |
| Carcinoma T4 | 15 |

От посочените резултати се вижда, че рутинното използване на NBI режим увеличава сигнификантно откриването на ранни „плоски“ лезии на колона и ректума, които иначе биха били пропуснати при колоноскопско изследване. NBI – режима открива 8% повече лезии и с 40% повече carcinoma in situ.



Фиг. 6.1. Сравнителна характеристика на методите на конвенционална ендоскопия и КК, в комбинация с NBI-режим. Вижда се предимството на метода със променен светлинен спектър.

Таблица 6.9. Сравнение на времетраенето на двата диагностични метода

| Време | min |
|-----------------------------------|---------------------------|
| Конвенционална ендоскопия без NBI | 11.28 (средно откл. 4.01) |
| Конвенционална ендоскопия с NBI | 13.48 (средно откл. 3.11) |

От посочените данни за продължителността на двете изследвания, сравнени със осреднени данни при контролна група при която не се използва колоноскоп с възможности за NBI – изследване се вижда несигнификантно увеличаване на времето за изследване – със средно 2 мин и 20 сек (17%)



Фиг. 6.2. Визуализация на плоски лезии при конвенционална ендоскопия и ендоскопия с NBI-режим. Отлична и добра визуализация на лезиите бе постигната при 77% чрез конвенционална ендоскопия и 94% чрез NBI-режим.

6.2. РЕЗУЛТАТИ ОТ ПРИЛОЖЕНИЕ НА ЕНДОРЕКТАЛЕН УЛТРАЗВУК.

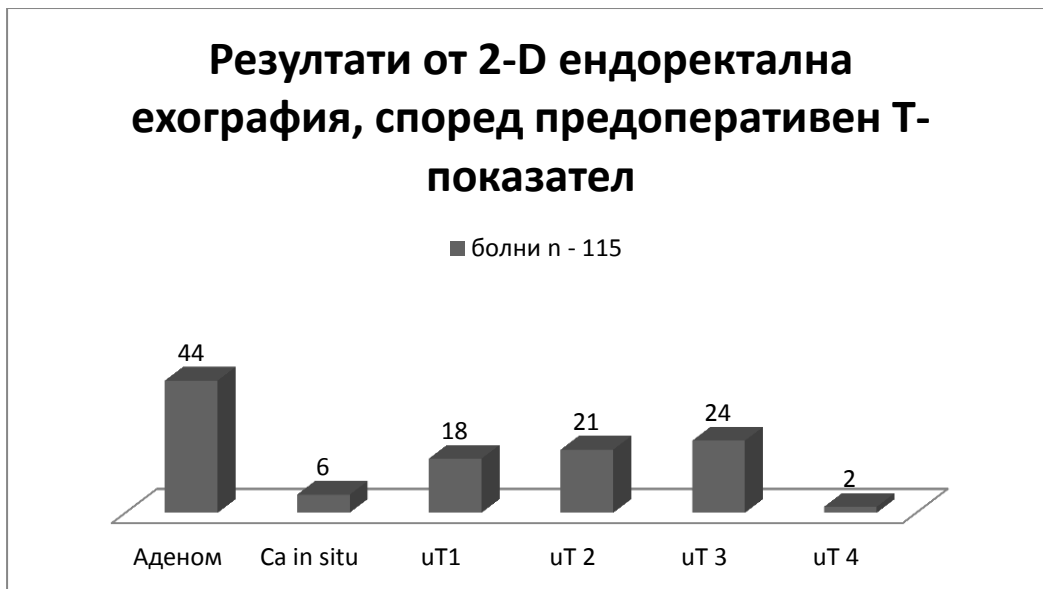
Цел на нашето проучване е провеждане на мини-инвазивно ендоскопско лечение на ранни ректални карциноми след коректно предоперативно стадиране посредством ендоректален ултразвук. В нашето проучване, ендоректален ултразвук бе приложен на 115 от 125 лезии (92%) с новооткрити туморни формации на ректума. Не бе възможно да се извърши коректно и пълно локално стадиране при 10 болни с T3 и T4 тумори, установени при окончателното хистоморфологично изследване след оперативното отстраняване на спесимена.

При всички болни се извърши сравнителен анализ на двуизмерна с триизмерна модалност - 2D vs 3D.

6.2.1. ИЗСЛЕДВАНЕ ПОСРЕДСТВОМ ЕНДОРЕКТАЛЕН УЛТРАЗВУК НА Т-ПОКАЗАТЕЛ ПРИ РАК НА РЕКТУМА

Таблица 6.10. Резултати от 2-D ендоректална ехография, според предоперативен Т-показател

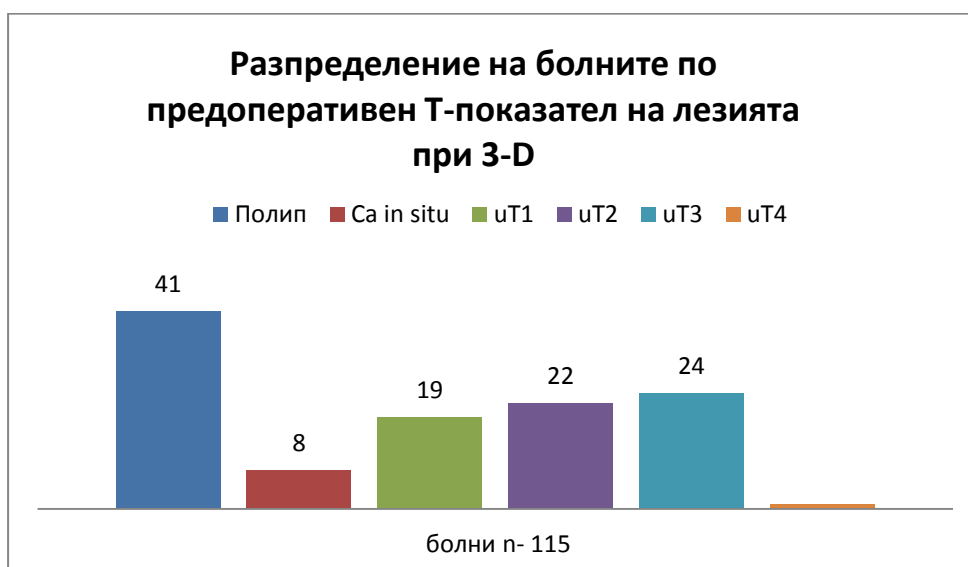
| 2-D | Аденом | Ca in situ | uT1 | uT 2 | uT 3 | uT 4 |
|--------------------------|--------|------------|-----|------|------|------|
| болни n - 115 | 44 | 6 | 18 | 21 | 24 | 2 |



Фиг. 6.3.

Таблица 6.11. Резултати от 3-D ендоректална ехография, според предоперативен Т-показател

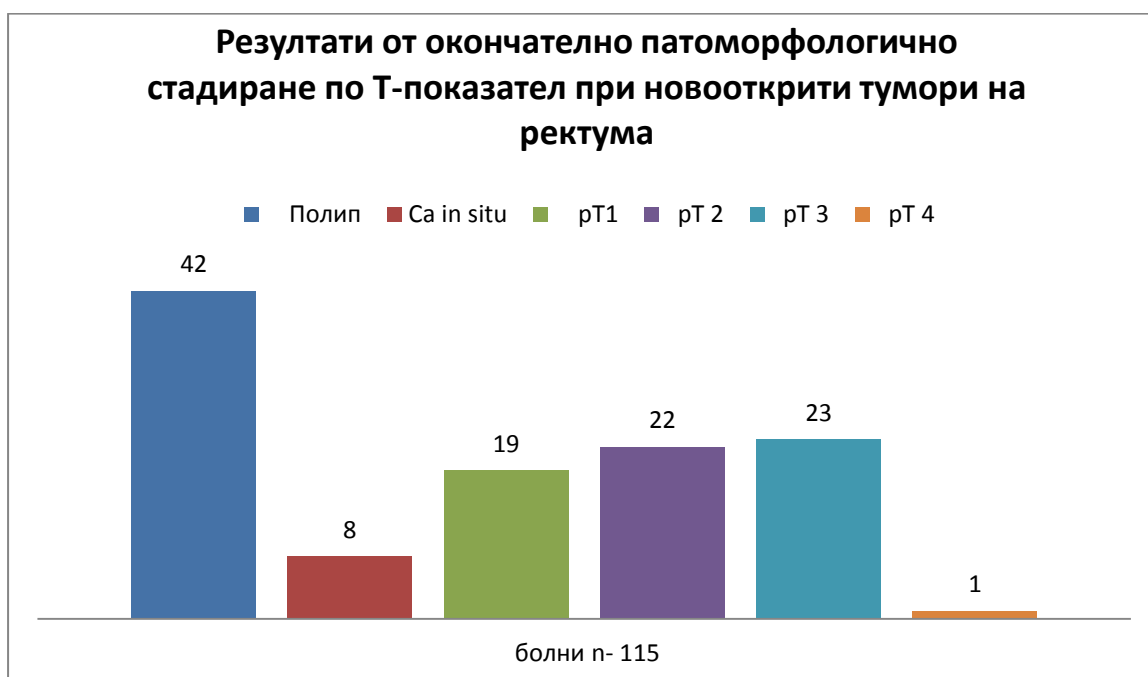
| 3-D | Полип | Ca in situ | uT1 | uT2 | uT3 | uT4 |
|---------------------|-------|------------|-----|-----|-----|-----|
| болни n- 115 | 41 | 8 | 19 | 22 | 24 | 1 |



Фиг. 6.4. Графично изобразяване на разпределението на новооткрити туморни лезии на ректума според Т-критерий след патоморфологично стадиране.

Таблица 6.12. Резултати от окончателно патоморфологично стадиране по T-показател при новооткрити тумори на ректума

| | Полип | Ca in situ | pT1 | pT 2 | pT 3 | pT 4 |
|---------------------|-------|------------|-----|------|------|------|
| болни n- 115 | 42 | 8 | 19 | 22 | 23 | 1 |



Фиг. 6.5. Графично изобразяване на разпределението на новооткрити туморни лезии на ректума според T-критерий след патоморфологично стадиране.

Таблица 6.13.

| | Polyp/ Ca in situ | pT1 | pT2 | pT3 | pT4 |
|---------------------------|----------------------|-----|-----|-----|-----|
| 3-D uPolyp/ Ca in situ | 49 | 50 | | | |
| 3-D uT1 | | 19 | 19 | | |
| 3-D uT2 | | | 22 | 22 | |
| 3-D uT3 | | | | 23 | 24 |
| 3-D uT4 | | | | | 1 |

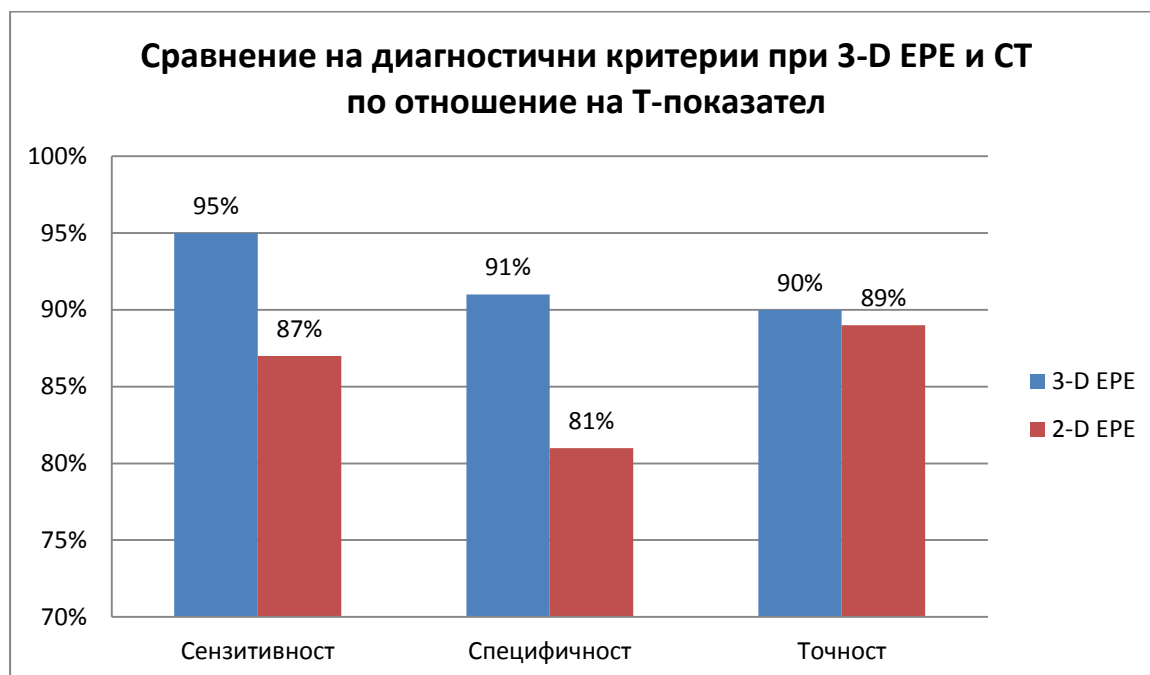
Табл. 6.13. Съпоставяне на предоперативното стадиране посредством 3-D ендоректален ултразвук и патоморфологична оценка на Т-критерий.

Ендоректалната ехография е високо надеждно изследване което с голяма **точност 97%**, **сензитивност - 95%** и **специфичност – 82%** предсказва локалния инвазивен строеж или липста му при ректален рак.

Наблюдава се превъзходство на 3-D модалността над 2-D – **95% срещу 87%** по отношения на сензитивността и **86% срещу 82%** по отношение на специфичността.

Таблица 6.14. Сравнителна характеристика на резултатите след ендоректална ехография по Т-показател от TNM.

| | 3D EPE | 2D EPE |
|---------------|------------------|------------------|
| Брой пациенти | 115 | 115 |
| Сензитивност | 95% (109 от 115) | 87% (100 от 115) |
| Специфичност | 91% (105 от 115) | 81% (93 от 115) |
| Точност | 90% (104 от 115) | 89% (102 от 115) |



Фиг. 6.6. Сравнение на диагностични критерии при 3-D EPE и CT по отношение на T-показател

При сравнение на диагностичните възможности за оценка на локалния туморен растеж, се вижда сигнификантно превъзходство на метода на 3-D ендоректална ехография .

6.2.2. ИЗСЛЕДВАНЕ ПОСРЕДСТВОМ ЕНДОРЕКТАЛЕН УЛТРАЗВКУК НА N-ПОКАЗАТЕЛ ПРИ РАК НА РЕКТУМА

Периректалните лимфни възли са от сигнификантно значение за прогнозата, и бъдещето лечение, независимо от наложените стандарти. При предоперативни данни за периректална лимфаденопатия, е задължително оперативно лечение с извършване на тотална мезоректална ексцизия на мезоректума.

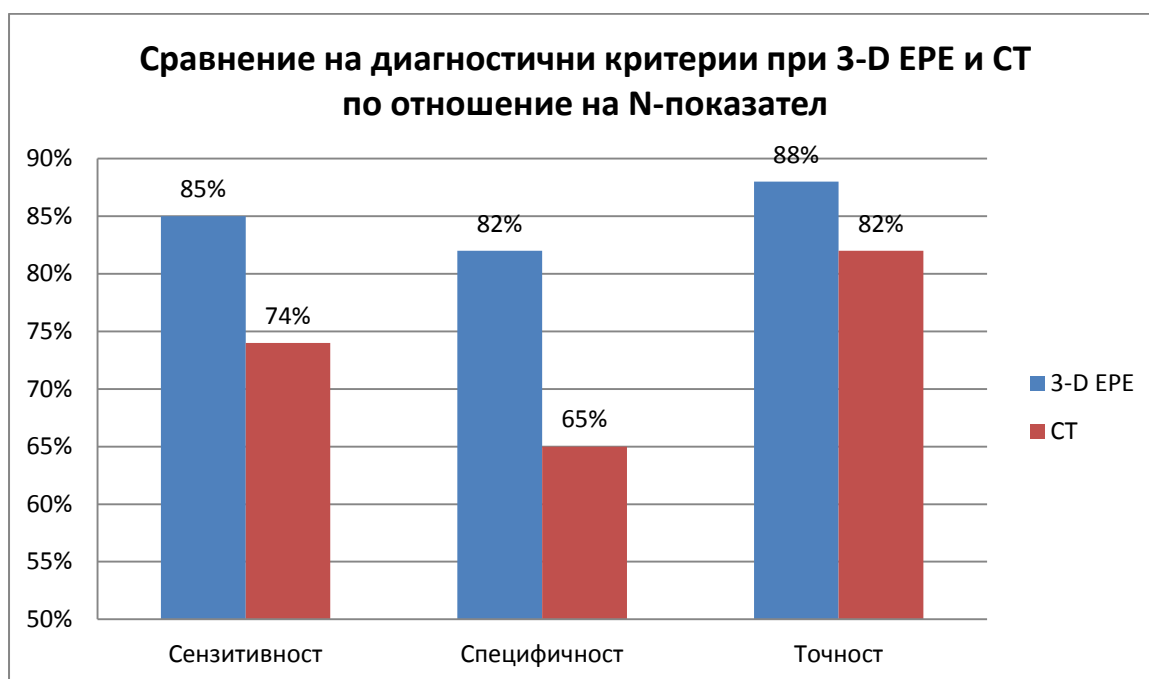
Таблица 6.15. Сравнителна характеристика на резултатите по отношение на локо-регионалния лимфен статус при изследване 3-D и 2-D.

| | 3D EPE | 2D EPE |
|----------------------|------------------|-----------------|
| Брой пациенти | 115 | 115 |
| Сензитивност | 85% (98 от 115) | 79% (91 от 115) |
| Специфичност | 82% (94 от 115) | 75% (86 от 115) |
| Точност | 88% (101 от 115) | 83% (95 от 115) |

Като част от наложения от нас алгоритъм, при всички болни с новооткрита лезия на ректума, бе извършен компютър-томограф с контраст за предоперативна оценка на локо-регионалния и системния статус на пациента. Използвахме информацията, за да сравним възможностите на ендоректалния ултразвук и компютър-томографското изследване по отношение на специфичността и сензитивността. Като референтен метод използвахме стандартното хистопатологично изследване.

| | 3D EPE | СТ |
|----------------------|------------------|-----------------|
| Брой пациенти | 115 | 115 |
| Сензитивност | 85% (98 от 115) | 74% (85 от 115) |
| Специфичност | 82% (94 от 115) | 65% (75 от 115) |
| Точност | 88% (101 от 115) | 82% (94 от 115) |

Таблица 6.16. Сравнителна характеристика на резултатите по отношение на локо-регионалния лифен статус при изследване 3-D и СТ.



Фиг. 6.7.

6.2. РАДИКАЛНО ЕНДОСКОПСКО ЛЕЧЕНИЕ НА АДЕНОМИ И РАННИ АДЕНОКАРЦЕНОМИ НА РЕКТУМА.

След предварително верифициране и стадиране посредством ендоскопска биопсия, ендолуменен ултразвук, скенер с венозен контраст, серумни туморни маркери СЕА и СА 19-9, болните бяха селектирани група болни индицирани за ендоскопско хирургично лечение. Нашето проучване разглежда резултатите от извършеното ендоскопско хирургично лечение на пациенти с ректален рак. За уточняване на индикациите за ендоскопско лечение, новоотритите лезии бяха класифицирани според модифицираната Виенска класификация:

| Категория | Лечение | Брой лезии | |
|-----------|--|--|-----|
| 1 | Отрицателна за неоплазия/дисплазия | Без лечение (наблюдение и проследяване) | 270 |
| 2 | Некатегорична за неоплазия/дисплазия | Проследяване/ полипектомия | 2 |
| 3 | Неинвазивна нискостепенна дисплазия (нискостепенен аденом/дисплазия) | Ендоскопска мукозна резекция | 42 |
| 4 | Неинвазивна високостепенна дисплазия/нискорисков Т1 карцином | 1. Ендоскопска мукозна резекция 2. Ендоскопска субмукозна резекция | 67 |
| 4.1 | Високостепенен аденом | 1. Ендоскопска мукозна резекция, 2. Ендоскопска субмукозна резекция | 42 |
| 4.2 | Неинвазивен карцином (Ca in situ) | 1. Ендоскопска мукозна резекция 2. Ендоскопска субмукозна резекция | 8 |
| 4.3 | Инвазивен карцином (T1sm1, T1sm2) | 1. ЕСД 2. Оперативно лечение | 17 |
| 5 | Инвазивен карцином | 1. Оперативно лечение | 58 |
| 5.1 | Интрамукозен карцином Т1 (T1 sm3, T1 smx (невъзможно да се установи) | 1. Оперативно лечение | 2 |
| 5.2 | Инвазивен карцином Т 2, Т 3, Т4 | 1. Оперативно лечение | 56 |

Фиг. 6.8. Разпределение на пациентите с новооткрити премалигнени тумори и ранни ректални карциноми на колона и ректума според модифицираната Виенска класификация, както и последващото ендоскопско лечение.

При болните в попадащи в група 5 бе извършено стандартизирано оперативно лечение, което не бе обект на изследване на нашия дисертационен труд.

Представяме резултатите от ендоскопското радикално лечение на болни с ректални аденоми и ранни ректални аденокарциноми както следва:

| Диагноза | Болни | Индицирани за: |
|--|----------|---------------------------------|
| Аденоми без дисплазия | 41 болни | Ендоскопска мукозна резекция |
| Аденоми без дисплазия | 1 болен | Ендоскопска субмукозна резекция |
| Carcinoma in situ (фокална дисплазия) | 8 болни | |
| Carcinoma T 1 sm1, sm2 | 17 болни | Ендоскопска субмукозна резекция |

Таблица 6.18. Разпределение на болните, индицирани за радикално ендоскопско лечение.

| Хистопатологична диагноза | Брой лезии |
|---------------------------|------------|
| Аденом | 42 |
| Ранен аденокарцином | 26 |
| Интрамукозна лезия | 7 |
| Субмукозна инвазия | 19 |
| SM1 | 7 |
| SM2 | 10 |
| SM3 | 2 |

Таблица 6.19. Разпределение на болните по хистопатологична диагноза в зависимост от локалния инвазивен строеж.

6.2.1. РЕЗУЛТАТИ ОТ ПРИЛОЖЕНИЕ НА ЕНДОСКОПСКА МУКОЗНА РЕЗЕКЦИЯ

| | |
|--------------------------------------|-----------------|
| Оперативно време (мин) | 32.9мин (20-49) |
| En bloc резекция (%) | 85.7%, (36/41) |
| Радикална резекция (%) R-0 | 97,6% (40/41) |
| „Piecemeal” ендоскопска резекция (%) | 12.1% (5 /41) |
| Неизвършена (%) | 2.4% (1 /41) |

Таблица. 6.20. Резултати от приложение на метода на мукозна резекция по отношение на време, и видове резекция.

Всички болни с доказани аденоми бяха показани и насочени за извършване на ендоскопска мукозна резекция. От 42 болни с верифицирани бенигнени полипи, мукозна резекция бе възможна при 41 от тях – 97% успеваемост на метода, като при 40 от тях се верифицира пълно отстраняване на аденоматозната тъкан с чисти резекционни линии. При един болен с аденома със странично прорастване се счете като контраиндициран за извършване на мукозна резекция и бе насочен за извършване на субмукозна резекция. При един болен се преустанови ендоскопското лечение поради липса на „симптом на надигането“ и локализация на процеса – на прехода ректум-сигма. При този болен бе извършено ендоскопско проследяване на 3 и на 6 месец посредством ендоскопия и ендоректален ултразвук.

При останалите 41 болни бе извършена мукозна резекция:

При 36 болни се извърши en bloc мукозна резекция. При тези 36 случая бе извършена едноетапна резекция (85.7%). Три лезии в ректума (7.3%) наложиха извършването на три-етапна процедура, а две лезии (4.8%), наложи извършването на дву-етапна процедура. Средният размер на лезиите бе 3.8см (2-7см). При 14 болни (34.1%) се извърши допълнителна хемостаза посредством електро-коагулация. Средната продължителност на интервенцията бе 32.9 мин (20-49 мин).

ПАТОМОРФОЛОГИЧНА ВЕРИФИКАЦИЯ

Всички доказани аденоми бяха включени в проучването. Най-често срещаният тип бе вилозен аденом – при 41.8% (17 случая), последван от тубуларен аденом при 31% (13 случая) и тубуло-вилозен аденом със смесена вилозна и тубуларна структура при 27.2% (11 случая). При 34% от лезиите се демонстрира нискостепенна дисплазия (14 случая), а 66% високостепенна дисплазия (27 случая).

| Описание и оценка на лезиите | n (%) |
|---------------------------------------|----------|
| Общ брой на отстранените лезии | 41 |
| - Долна трета на ректум (%) | 18 (44%) |
| - Средна трета на ректум | 12 (29%) |
| - Горна трета на ректум | 11 (27%) |
| | |
| Размери (мм) | |
| - Средно | 38 mm |
| - 20-30 | 18 (44%) |
| - 30-40 | 17 (41%) |
| - >50 | 6 (15%) |
| Парижка класификация | |
| 0-1s | 12 (29%) |
| 0-Па | 15 (37%) |
| 0-Пb | 8 (20%) |
| 0-Пc | 6 (14%) |

Таблица 6.211. Характеристика на лезиите на след извършване на ЕМР.

ПРОСЛЕДЯВАНЕ НА БОЛНИ СЛЕД ЕНДОСКОПСКА МУКОЗНА РЕЗЕКЦИЯ.

Общо 37 пациента бяха подложени на ендоскопско наблюдение, като петима пациента отказаха да бъде подложени на контролна ендоскопия. Средната продължителност на проследяването беше 12 месеца (3-23месеца). Бяха отчетени три рецидива (7.3%). Всичките трима пациенти бяха подложени на ендоскопска процедура – при един пациент бе извършена ЕМР, а при други двама ЕСД след изследване и отхвърляне наличие на дисплазия.

Средният срок до установяване на рецидивите беше 4 месеца (3-9месеца). И при тримата бе извършено ендоскопско лечение. При първият пациент се извърши допълнителна мукозектомия, последвана от електро-коагулация поради липса на “симптом на повдигане“ на лезията след инжектиране на физиологичен серум. При втория пациент се взе решение за едноетапна процедура - тъканна деструкция чрез коагулация поради малките размери на рецидивната лезия. Установи се, че двата рецидива, които бяха лекувани ендоскопски, са хистологично идентични с първоначалната лезия.

След лечението на рецидивите следващият ендоскопски контрол бе назначен 3 месеца по-късно. Третият пациент бе с фиброзни промени, вследствие на обширна мукозна резекция. Без налични ехографски и ендоскопски данни за малигненост на аденоматозния рецидив, се взе решение за извършване на субмукозна дисекция.

Анализът на резултатите демонстрира 96% ефективност на метода на ендоскопска мукозна резекция.

| | Пациент No1 | Пациент No2 | Пациент No3 |
|---------------------------------|------------------------------|-------------------------------------|-----------------------|
| Локализация | Ректум (долна трета) | Ректум (горна трета) | Ректум (средна трета) |
| Размер (см) | 3см | 0,5см | 3.5.см |
| Аспект | 0-IIa | 0-IIb | 0-IIa + 0-IIc |
| Хистологичен тип | аденом | Тубуло-вилозен аденом | Аденом |
| Срок до установяване на рецидив | 3 мес | 9 мес | 3 мес |
| Брой ендоскопски процедури | 1 | 1 | 3 |
| Окончателно лечение | Ендоскопска мукозна резекция | ЕСД, Деструкция посредством ел. ток | ЕСД |

Таблица 6.22. Характеристика на случаите с рецидив след ендоскопска мукозна резекция

6.2.2. РЕЗУЛТАТИ ОТ ПРИЛОЖЕНИЕ НА ЕНДОСКОПСКА СУБМУКОЗНА ДИСЕКЦИЯ ПРИ РАНЕНИ КАРЦИНОМ НА РЕКТУМ

Клиникопатологичните характеристики на 26 пациента са описани в **таблица 6.23**. Средният диаметър на лезиите беше 29.2мм (20-47мм), и средното време на резекционната процедура 79.2 минути (20-111). Лезиите бяха локализиращи в ректум (n=26) както следва: долна трета=7, средна трета=11, горна трета=8. При осем лезии (30.7%) се установи интрамукозен карцином (m1 или m2) без засягане на субмукозата – **carcinoma in situ**. При 19 от случаите, показани за ЕСД бе, бе доказано наличие на карцином T1 sm1 или T1sm2, съответно при 11 и при 6 случая. При двама болни бяха открити T1 лезии, но класифицирани като sm3 и насочени към планово оперативно лечение, според възприетия от нас алгоритъм. При всички препарати бе изследвана границата на лезията в дълбочина, както и латералната резекционна граница. Ендоскопското лечение бе преустановено в 1 случай поради силно субмукозно фиброзиране и липса на симптом на подигането и в 1 случай поради перфорация на ректума. При 23 от 24 завършени случая бе извършена R-0 резекция (95.8%). Резекция en bloc бе

извършена в 22 случая (91.6%). Останалите два ранни карциноми бяха резецирани на 2 и 3 части чрез комбинация от ЕСД и ЕМР. Честотата на пълна резекция, дефинирана като en bloc резекция с незасегнати от тумора латерални и вертикални граници, беше 95.8% (23/24).

| | |
|--------------------------------------|------------------|
| Оперативно време (мин) | 72.9мин (43-100) |
| En bloc резекция (%) | 91.6 %, (22/24) |
| Радикална резекция (%) R-0 | 95.8% (23/24) |
| „Piecemeal” ендоскопска резекция (%) | 8.4% (2/24) |
| Незавършена (поради усложнение) (%) | 7.6% (2/26) |

Таблица. 6.23. Резултати от приложение на метода на ендоскопска субмукозна резекция по отношение на време, и видове резекция

| Разпределение на болните по локализацията на ранен ректален карцином спрямо отстоянието от <i>linea ano-rectalis</i> | Брой болни n-26 |
|--|-----------------|
| Долна трета на ректума – (4-8,9 см) | 8 |
| Средна трета на ректума – (9-14 см) | 11 |
| Горна трета на ректума – (14-18,19 см) | 7 |

Таблица. 6.24. Разпределение на болните според локализацията на ранен ректален карцином спрямо отстоянието от *linea ano-rectalis*.

При 6 от 8 болни от групата с локализация в долна трета, туморните формации бяха локализиращи в диапазона 4-6 см. При тези болни бе извършено ендоскопско радикално лечение на ректален рак, което се яви алтернатива на показаното в тези случаи оперативно лечение посредством абдомено-перинеална екстирпация и създаването на дефинитивен противоположен анус.

Таблица 6.25. Клиникопатологични особености на 26 ранни ректални карцинома

| Възраст – средна, (диапазон), години | 66,8 (40-88) |
|---|---------------------|
| Размер на тумора-(средно). | 29.2 (20-87) |
| Операционно време – средно (диапазон) – минути. | 79.2 мин. (20-100). |
| Хистологична диагноза | |
| - Аденокарцином | 26 |
| - Интрамукозен | 8 |
| Карцином <i>in situ</i> m1 | 3 |
| Интрамукозен карцином m2 | 5 |
| - Субмукозен карцином | 19 |
| - SM1 | 11 |
| - SM2 | 6 |
| - SM3 | 2 |

Пълна резекция : En bloc резекция с незасегнати от тумора латерални и вертикални граници.

SM1- субмукозна инвазия по-малка от 1000µм от мускуларис мукозе.

SM2- субмукозна инвазия повече от 1000 µм от мускуларис мукозе.

SM3- на по-малко от 1000 µм от мускуларис проприя-слой

| | |
|---------------------------------------|--------------|
| - Перфорация, % | 4.1% (1/24) |
| - Кървене (интра- и постоперативно),% | 16.6% (4/24) |

Таблица 6.26. Честота на усложнения след извършване на ЕСД.

Усложненията от лечението включваха постоперативни кръвоизливи, изискващи хемостаза чрез електрокоагулация и клипове (16.6%) – в 4 случая. В 1 случай по време на ЕСД възникна перфорация.

Хистопатологичната диагноза на резецираните новообразувания се определи като карциноми, разположени в мукозата в 8 случая (31%), и карциноми с инвазия в субмукозата в 19 случая (69%).

От 19 субмукозни инвазивни тумора, имаше 11 SM1 тумора и 6 sm2 (субмукозна инвазия, отстояща на 1000 µм или повече от muscularis propria), без инфилтрация в подлежащите слоеве. Доказаните два T1 sm3 тумора бяха счетени като високорискови за налични лимфни метастази, въпреки че такива не бяха доказани посредством ендоректален ултразук и компютърна томография на абдомен с контраст. Пациентите бяха насочени за

извършване на лапароскопска предна резекция и тотална мезоректална ексцизия. В единия от случаите бяха открити микрометастази посредством пато-морфологично изследване с имунохистохимия.

| | Случай No1 | Случай No2 |
|---------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|
| Възраст/ Пол | 69/ мъж | 77/мъж |
| Локализация | Горна трета на ректума | Средна трета на ректума |
| Размер (мм) | 20 | 15 |
| Тип | Pa +Pc | Pa +Pc |
| Дълбочина | SM3 | SM3 |
| Диагноза | Аденокарцином T 1 | Аденокарцином T 1 |
| Допълнителна Терапия | Насрочено оперативно лечение | Насрочено оперативно лечение |

Таблица 6.27. Клиникопатологична характеристика на 2 от случаите с карцином T1sm3.

ПРОСЛЕДЯВАНЕ НА БОЛНИ СЛЕД ЕНДОСКОПСКА СУБМУКОЗНА РЕЗЕКЦИЯ.

Общо 23 пациента бяха подложени на ендоскопско наблюдение, като един пациент отказа да бъде подложен на контролна ендоскопия. Проследяването се извърши чрез контролни ендоскопии, ехографии (ендоректална и абдоминална) и изследване на туморни маркери – СЕА и Са19-9. Средната продължителност на проследяването беше 12 месеца (3-23месеца). Бяха отчетени два случая на локален рецидив (8.1%) след ЕСД които бяха насочени за планово оперативно лечение след рестадиране по стандарт със извършване на ендоректална ехография, скенер с контраст и изследване на туморни маркери. При тези двама болни бе извършен ПЕТ-СТ, който не доказва регионална или лифаденопатия.

Средният срок до установяване на рецидивите бе 6 месеца (3-9месеца). След лечението на рецидивите, болните бяха проследени по същият алгоритъм следващият ендоскопски контрол бе назначен 3 месеца по-късно.

Хистологичното изследване на хирургично отстранените новообразувания установи инфилтриращ аденокарцином, стадиран като pT1N0. Анализът на резултатите демонстрира 96% ефективност на ендоскопският метод на резекция.

| | Пациент No1 | Пациент No2 |
|---|--------------------|--------------------|
| Локализация | Ректум | Ректум |
| Размер (см) | 0.7см | 2,3см |
| Аспект | 0-Па + 0-Пс | 0-ПВ |
| Хистологичен тип | Ум. Д (G 2) | Ум. Д (G 2) |
| Срок до установяване на рецидив | 3 мес | 9 мес |
| Наличие на данни за регионална или системна прогресия | Не | Не |
| Туморни серумни маркери СЕА и Са 19-9 | В норма | В норма |
| Насочни за | Оперативно лечение | Оперативно лечение |

Таблица 6.28. Клиникопатологична характеристика на 2 болни, с рецидив след ЕСД.

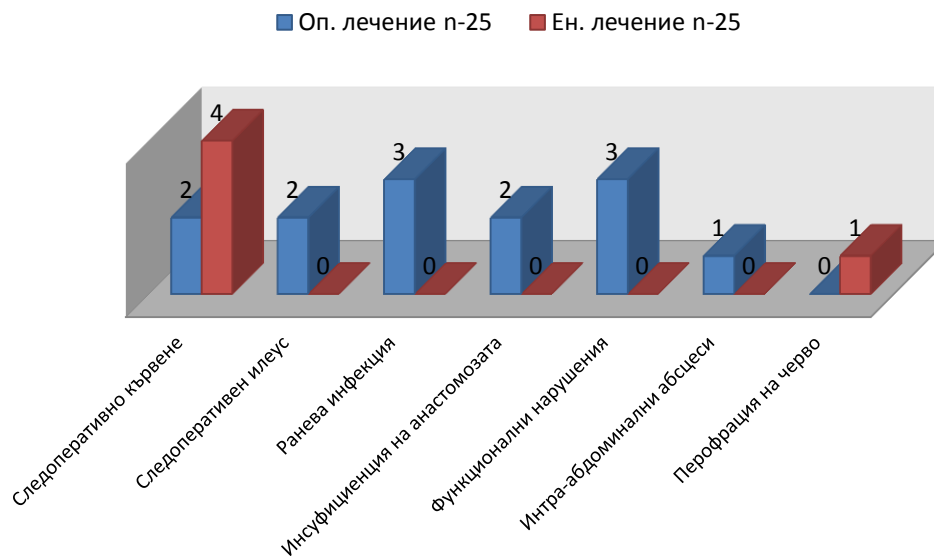
6.3. УСЛОЖНЕНИЯ СЛЕД ЕНДОСКОПСКО ХИРУРГИЧНО ЛЕЧЕНИЕ НА РАНЕН РЕКТАЛЕН РАК

Интра- и пост оперативно кървене бе наблюдавано при четирима пациенти (16.6%), като при никой от тях не се наложи кръвопреливане и не се отчете понижение на нивата на хемоглобина с повече от 20г/дл. Късно следоперативно кървене на 6-тия ден бе наблюдавано в един от пациентите (4.1%), но не беше отбелязан случай на масивно кървене. Ендоскопска инжекционна терапия с епинефрин (разтвор 1:10 000) бе извършена успоредно с поставянето на хемостатични клипов и електрокоагулация до постигане на хемостаза. Ендоскопска перфорация беше диагностицирана в един случай (4.1%) след визуализация на периректална мастна тъкан в дъното на резекционното поле. Този случай и нашето поведение спрямо настъпилата перфорация са описани подробно в Глава Методи за лечение на усложнения на страница 94.

6.4. РЕЗУЛТАТИ ОТ СРАВНИТЕЛЕН АНАЛИЗ НА БОЛНИ С РАНЕН РЕКТАЛЕН РАК, ЛЕКУВАНИ ПОСРЕДСТВОМ ЕНДОСКОПСКА СУБМУКОЗНА РЕЗЕКЦИЯ И СТАНДАРТИЗИРАНО ПЛАНОВО ЛЕЧЕНИЕ

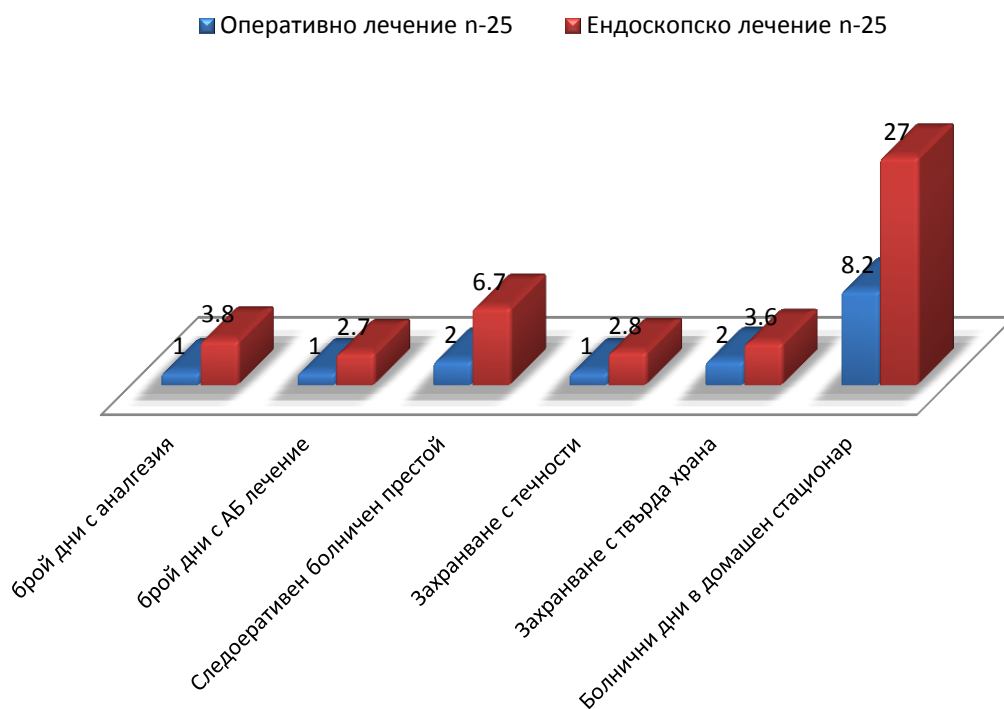
За валидизиране на приложения за пръв път в България от нас метод на ендоскопско радикално лечение на ранен ректален рак, използвахме метода на сравнителен анализ, като нашите резултати бяха съпоставени с контролна група от 25 болни, оперирани в Клиниката за периода 2007-2009г. В тази група не бяха включени болни с локално авансирал (Т3, Т4) ректален рак, както и болни при които е било установено наличието на синхронни метастази. Следоперативните и онкологични резултати на Контролната група болни бяха използвани като база за сравнение с цел определяне на ползите и вредите от прилагането на мини-инвазивно ендоскопско лечение радикално лечение при болни с ранен ректален рак.

Сравнителен анализ на следоперативни критерии, при ендоскопско и оперативно лечение



Фиг. 6.9. Разпределение на болните по следоперативни усложнения при болни с рак на ректума.

Сравнителен анализ на следоперативни критерии, при ендоскопско и оперативно лечение



Фиг. 6.10. Разпределение на болните по следоперативни усложнения при болни с рак на ректума.

| | Болни с ендоскопска резекция | Контролна група (оперирани болни) | p-стойност |
|--|------------------------------------|--|------------|
| Брой пациенти | 25 | 25 | <0.01 |
| Средна възраст (год.) | 57 | 56 | <0.01 |
| Размер на тумора (мм) | 34 | 48 | <0.01 |
| Локализация | | | |
| Долна трета | 8 | 6 | |
| Средна трета | 11 | 12 | |
| Горна трета | 7 | 8 | |
| En bloc резекция, n % | 22 | 24 | <0.01 |
| Пълна хистопатологична резекция R-0 | 23 | 23 | <0.01 |
| Оперативно време (мин) | 78 | 221 | <0.01 |
| Хистопатологична диагноза | | | <0.01 |
| аденокарцином | 26 | 26 | |
| In situ | 7 | 4 | |
| SM1 | 11 | 8 | |
| SM2 | 6 | 9 | |
| SM3 | 2 | 2 | |
| Перфорация (n, %) | 1 | 0 | <0.01 |
| Инсуфициенция | 0 | 3 | |
| Постоперативен кръвоизлив (n, %) | 3 | 0 | NS |
| Постоперативни усложнения (%) | 2 | 11 | |

Табл. 6.29. Разпределение на болните по следоперативни усложнения при болни с рак на ректума.

От посочените от нас резултати се вижда различния профил на следоперативните усложнения при оперативно лечение и при ендоскопско лечение на ранен ректален рак. Най-честите усложнения при оперативно лечение биват ранева инфекция, следоперативен илеус, усложнения, свързани със сърдечно-съдовата и дихателната система както и инсуфициенция на анастомозата – усложнение свързани основно с оперативния достъп, резецирането на дебело или право черво и влиянието на оперативната травма върху общото състояние на организма.

При извършването на радикално ендоскопско лечение на ранен колкоректален рак, не се наблюдават подобни усложнение. При малък брой от болните се среща продължително кървене и само при 1 болен се наблюдава перфорация, купирана посредством консервативно лечение.

В сравнителен анализ по отношение на локалните рецидиви, при групата с ендоскопско радикално лечение на ранен ректален рак се наблюдават съпоставими резултати с контролната група, провели оперативно лечение. В групата с ендоскопска субмукозна дисекция се наблюдават 2 пациенти с локални рецидиви, при пациенти с

sm2 T1 ректален рак. В групата с оперативно лечение също се наблюдават двама пациенти с локални рецидиви.

7. ДИСКУСИЯ:

Честотата на заболяванията от рак на колона и ректума нараства с възрастта, заболяемостта от КРР на 100,000 индивида на възраст 80 години е 7 пъти по-висока от тази при възраст 50-54 год, като е удължаването на продължителността на живота е една от основните причини за нарастващата честота. Отчетена е заболяемост при 30-годишните 4 на 100 000, докато при 80-годишните достига до 120 на 100 000. Най-засегнатата група при рака на ректума е между 50 и 70 години. Основен критерий за оценка на резултатите след хирургично лечение е пет годишната преживяемост, която за болните в I и II клиничен стадий е около 60-80%, което поради нарастването на средната продължителност на живота е една от основните причини за постоянно нарастващата честота. Трудно преодолим проблем – диагностичен и терапевтичен при Ректалния карцином остават чернодробните метастази (синхронни 35% и метакронни 25%). В нашата серия от болни, с най-голяма честота се среща рака на ректума в 6-та и 7 декада от живота на болните.

Рискът от рецидиви е пропорционален на стадия на основното заболяване. Повечето пациенти в четвърти стадий са преминали през палиативни процедури и не са подходящи за проследяване на 5 годишна преживяемост, освен ако не са лекувани оперативно за премахване на метастатичната болест. При болни с локална хирургична интервенция, рискът се повишава, което е показание за постоперативно проследяване. Само при 20–40% от оперираните болни в I и II стадий се наблюдава появата на рецидив, като при коректно стадираните болни в I стадий рецидиви и прогресия се наблюдават в 8-10% от случаите. Ранната детекция и диагностика на рака на ректума са основата на стратегия за намаляване на честотата увеличаване на продължителността на живот. Ендоскопията се е превърнала в златен стандарт за диагностиката на Ректалния рак. В някои случаи е метод на избор и като терапевтично средство. Изследването е приложимо в 75-85% от болните, като влияние оказват селекцията на болни и опита на ендоскописта. Един от основните критерии, които мога да повлияят подобряването на резултатите от хирургичното лечение на колоректален карцином е повишаване на честотата на ранните форми на това социално-значимо заболяване. Необходимо е разработване на лесно приложими и ефективни системи за скрининг на рискови групи асимптоматични пациенти. Характерните симптоми според нас и според направения от нас преглед на литературата като

кървене от ануса, болка и тежест при дефекация, анемичен синдром са белези на напреднал стадий на заболяването и не могат да бъдат използвани като средство за подобряване на резултатите.

Резултатите от хистологичното изследване на материали, взети при ендоскопската биопсия, съвпадат с тези от постоперативното морфологично изследване в 78-84% от случаите.

Вследствие на рутинното приложение на ендоскопските методики с NBI-режим в нашия материал, детекцията на премалигнени и ранни форми на коло-ректален рак са сравнително по-виски в сравнение с проучвания с конвенционална ендоскопия. Различни клинични проучвания са проведени за оценка значението на селективното вълново изобразяване (СВИ) с и без увеличение на образа за подобряване на диагностичната стойност на ендоскопията. Някои от тях показват предимство на метода по отношение на диагнозата на ранния аденокарцином. Според други автори, с този метод дори може да се предскаже точно хистологичната диагноза до около 90% и за хиперпластичните полипи и аденомите, но все още не може да бъде препоръчан за рутинната клинична практика. В нашето проучване доказваме ползите при рутинно прилагане на режими с променен светлинен спектър, който в комбинация с конвенционалното ендоскопско изследване води до подобро откриване на ранни форми на колоректален рак. Режимите със активно СВИ (NBI) с увеличителна ендоскопия дават възможност за откриването на лезии, неустановени с конвенционална ендоскопия. Дялът на новооткритите ранни лезии нараства с 18%, при всички новооткрити лезии се наблюдава нарастване на откриваемостта с 8%. Методът е най-ефективен при детекцията на малки лезии, които могат да останат скрити, поради малките разлики с нормалната лигавица. Новооткритите лезии са предимно с по-малки размери. Така 2.7 пъти по-често диагностицирахме образувания с размери под 1 mm, 2 пъти, 1.7 и 1.3 пъти, съответно тези с размери между 1 и 3 mm, 3-5 mm и 5-9 mm. Методът не доведе до откриване на нови, пропуснати от конвенционалната ендоскопия тумори с големина 1 cm или повече. Основната част от новоткритите лезии са неспецифични възпалителни промени, които се откриват 9.2 пъти повече в сравнение с конвенционалното ендоскопско изследване и хиперпластичните/възпалителни полипи (2-3 пъти повече). Ранен рак или участъци с високостепенна дисплазия диагностицирахме в 4 от новооткритите лезии, а нискостепенна дисплазия - в 12 новообразувания.

NBI увеличава отдиференцирането на неаденоматозните от аденоматозните полипи на дебелото черво, с размери под 1 mm, както и полипите с ниска степен на дисплазия от тези с високостепенна дисплазия и ранен ректален карцином. NBI показва сравними чувствителност (100%) и специфичност (75%) с хромоендоскопията за отдиференциране на неопластичните от ненеопластичните полипи, по-добри от стандартната ендоскопия, според съобщения в литературата. По отношение на откриването на малки полипи и двата метода показват също еднаква чувствителност, специфичност и точност. NBI увеличава възможността и за откриване на допълнителни аденоми при наследствен неполипозен рак на колона. Чрез NBI общият брой диагностицирани аденоми нараства средно около 2 пъти. Препоръчва се приложението му при рисковите групи за ректален рак за подобряване на честотата на откриване на плоски колоректални лезии. Въвеждането му в практиката не удължава сигнификантно времето за провеждане на изследването, необходимият опит се добива сравнително бързо, а рутинното му прилагане подобрява откриването на ранния колоректален рак

Както нашите резултати, така и тези на други автори потвърждават клиничното значение на по-висока диагностична точност и нисък процент на фалшиво позитивни или негативни резултати. Налични са сравнителни проучвания, сравняващи резултите след прилагане на NBI и хромо-увеличителна ендоскопия – метод при който при приложение на багрило вътре лумено е възможно подобряване на откриването и стадирането на колоректални лезии. Не се доказва предимство при използване на багрилни методи, още повече те са локално приложими при вече детектирана лезия, и спомагат само за по-лесното и ендоскопско стадиране. В нашата страна като референтен метод за стадиране се използва хисто-морфологично изследване което прави използването на багрилни методи за стадиране на лезии не популярно. Налице е и нуждата от консумативи, докато при използване на режими с променен светлинен спектър е необходима само първоначална инвестиция при закупуване на технологията.

NBI с използвано увеличение на зрителното поле дава възможност предоперативната оценка на дълбочината на инвазия при рак на дебелото черво т.е. разграничаване на инвазивния от неинвазивен карцином без допълнително оцветяване. Y. Sano и сътр., 2009, установяват диагностична точност от 87.7% за диференциране на pM или pSM1 от pSM2-3, подобна на тази от увеличителната хромоендоскопия (87%). Така ендоскопско отстраняване на тумор на дебелото черво е показано при IIIA промени на капилярната мрежа, докато лезиите, класирани като тип IIb най-често инфилтрират лигавицата на дебелото черво в дълбочина. В нашето проучване не сме имали за цел да докажем тези предимства, възможно е тяхното изследване в бъдещи наши проучвания. Като основен стадиращ метод и основно индициращ към прилагане на

ендоскопско радикално лечение на ранен ректален рак, в нашето проучване сме използвали ендоректалния ултразвук.

Според разгледаната литературна извадка и според опита, придобит в това проучване можем да заключим, че NBI в комбинация с оптично увеличение е надежден метод, подобряващ откриването на малки новообразувания на правото и дебелото черво, особено тези с размери под 5 mm, водещ директно до увеличаване на честотата на откриване на ранен ректален карцином.

След поставянето на диагноза ректален рак, постигната посредством верифицирането на ендоскопска биопсия е необходимо да се извърши точно стадиране на заболяването с цел избор на най-подходящото лечение. За момента ендолуменното ехографско изследване е единствената опция за точна оценка на T стадия при ректален рак преоперативно. Съществуват проучвания, сравняващи резултатите от локално стадиране по отношение на T-критерии от TNM, при използване на ендоректална ехография и ядреномагнитен резонанс. В тези проучвания не се откриват по-добри резултати при прилагане на ЯМР, наред с по-високата му цена. Недвусмислено остава предимството на ЯМР при стадиране на туморната инвазия на ректалната фасция и ангажимент на магистралните съдове – процеси, характерни за напредналите стадии на заболяването и не представляващи интерес за групата болни, изследвана от нас. Това ни даде основание да не прилагаме рутинно ЯМР в нашето проучване. Основна недостатък при ендоректалната ехография е възможността за изследване на единствено на лезии, не стенозиращи ректума. Тези неудобства могат да бъдат преодоляни посредством внедряване в практиката на ехографски транс-ендоскопски мини-сонди. Такава сонда с 12MHz трансдюсер, който може да премине през допълнителния работен канал на стандартен двуканален колоноскоп, позволява полесното сканиране на стенотични лезии. В момента такива стенозиращи лезии априори се стадират като T3-T4, което обаче се оказва валидно само в 50-60% от случаите, по наши данни и според мнението на някои автори. Докладваната точност на този метод е между 82 и 90%. За да се предотврати недостадирането е необходимо да се извърши цялостно и внимателно скениране от опитен ехографист. В нашето проучване, създадохме диагностичен алгоритъм, сравняващ възможностите на двуизмерната ендоректална ехография с 3-D ендоректалната ехография, по отношение на точност, специфичност и сензитивност.

Точността при стадирането на T показателя посредством двуизмерна ендоректална ехография бе намерена 89% и 90%, съответно при 3-D, което е съпоставимо. Откри се сигнификантна разлика между двете модалности при сензитивността и специфичността – съответно 95% към 87% и 91% към 81%, в полза на триизмерната модалност.

При N-показателя се наблюдаваха съпоставими с данните от литературата съответно 83%, 75% и 79%, които след прилагане на 3-D модалност с реконструкция в реално време се постигнаха съответно точност, специфичности и сензитивност от 88%, 82% и 85%. Стадирането на лимфни възли посредством ендоректална ехография все още се приема за неоптимално, но с приложението на процесорни методики като 3-D рендиране в реално време е възможно значително подобряване на резултатите при стадиране локалния лимфен басейн. В това отношение нашите резултати превъзхождат споменатите в литературата по отношение на двуизмерната ендоректална ехография при стадиране на периректални лимфни възли и са съпоставими с оскъдните сведения по отношение на резултати от триизмерната ендоректална ехография при стадиране на периректални лимфни възли. Наличието на периректална лимфаденопатия при предоперативното ехографско изследване се счита като контраиндикация за извършване на мини-инвазивни методи при извършване на радикално лечение. В нашето проучване намерихме 11 фалшиво-позитивни ЛВ, които бяха с увеличени размери. Компютърният анализ на тези лимфни възли не показва разлика, която да позволи разграничаването на доброкачествените от злокачествено-увеличените лимфни възли. Въпреки това препоръчваме наличието да съмнителни ЛВ да насочва хирурга към максимално по обем хирургично лечение. Мини-инвазивните методики дават добри резултати при пациенти в ранен стадий на заболяването което предполага оценяването на съмнителни формации и лезии като увеличени лимфни възли единствено чрез референтни методи, какъвто в случая би бил хисто-морфологично изследване след оперативно лечение в пълн обем. Ендоректалната ехография, заедно с триизмерната модалност в реално време, налична при новото поколение ехографски апарати достоверно, специфично и точно открива увеличени периректални ЛВ и според нашето мнение и мнението на авторите добили опит в приложението на триизмерна методика може да си използва надеждно за поставяне на диагноза ранен ректален рак и селекция от болни, които да бъдат насочени за извършване на ендоскопско радикално лечение.

В литературата съществуват данни в някои скорошни проучвания, че някои ранни тумори без доказани метастази в лимфни възли могат да бъдат премахнати ефективно посредством ендоскопска резекция. В нашето проучване се съобщават надеждни резултати при определяне на N-стадия след прилагане на 3-D ендоректална ехография, в литературата има мнения при които, чувствителността на стадирането на N показателя които са сравнително ниски

от порядъка на (50-70%). Тези стойности могат да бъдат обяснени от лимфни възли с твърде малки размери, за да бъдат забелязани, от микрометастази във възпалени лимфни възли или от възли, извън обсега на сондата. Препоръчваме извършването на мини-инвазивно ендоскопско лечение само в центрове, при които чувствителността на екипа, извършващ предоперативна ендоректална ехография минава 82-85%, каквито са и нашите данни.

Hida и колектив анализират разпространението на метастатични лимфни възли при 164 пациенти с ректален рак като правят заключение, че стандартизираната лимфна дисекция не допринася за подобряване на резултатите при pT1 тумори. Лимфната дисекция е задължителна при pT2 и по-напреднали тумори. Нашето и предишни проучвания сочат че T стадия, заедно с неговите под-стадии sm1, sm2 и sm3` може да бъде точно оценен посредством ендолуменно ехографско изследване. Преоперативната ендолуменна ехография може да се превърне основно изследване, даващо индикации за мини-инвазивно ендоскопско хирургично лечение.

Нашето и други публикувани проучвания доказват че ендолуменното ехографско изследване може прецизно да отграничи (със специфичност от 90-95%) ранен ректален рак (T1/2) от напреднал рак (T3/4). Същите резултати съобщават и редица автори използващи високо-честотни ендоректални трансдюзери, спомагащи за откриване на ниско-рисков по отношение на лимфно метастазиране T1 ректален карцином (sm1 и sm2) от високо-рисков за лимфно метастазиране ректален карцином T1sm3 и T2. Нашето проучване потвърждава стойността на ендолуменното изследване при суб-стадиране на T показателя при ректален рак по отношение инвазията на субмукозния слой, но е в съгласие с други проучвания относно субоптималните резултати, които дава при оценка на лимфните възли, при липса на триизмерна ехография. Ендолуменното ехографско изследване трябва да се превърне във важен аспект за клиничното стадиране на TN показателите при Ректален рак.

От новодиагностицираните и радикално оперирани болни с КРР, при 5-12% се наблюдава разпространение на тумора към съседни органи. Целта на оперативното лечение при тези болни е широката „en bloc” резекция на тумора, заедно с обхванатите структури. При болни с радикална операция и адювантна химиотерапия в 7-33% се развиват изолирани локорегионални рецидиви. Само 20% от тези рецидиви подлежат на лечение. Тези резултати, съобщени за цялостна група последователно оперирани пациенти оставят впечатление за сериозност на заболяването, водещо до неизбежна рецидивност и прогресия при всички болни.

При внимателен анализ на различните стадии и под-стадии, в литературата са натрупани множество данни за ранните стадии на заболяването по отношение на налични лимфни метастази и далечна прогресия. Характерна е пълна липса на прогресия в лимфни възли и черен дроб при интра-мукозния карцином – T 0 carcinoma in situ. T1 карцинома може да бъде разделен на ниско-рисков – под-стадии sm1 и sm2, където съобщената честота на лимфни метастази при радикално оперирани болни е съответно от 1-3% и 4-7%, и високо-рисков – sm3, където докладваната честота от лимфни метастази може да достигне до 20-27%. Тези резултати индицират пациентите от ниско-рисковата група за извършване на ендоскопско радикално лечение на ранния ректален карцином, позволявайки постигането на оптимални следоперативни резултати, без да е необходимо компромис с онкологичните принципи на лечението на ректален рак.

Мукозектомията по типа „инжектиране и резекция“ има предимства като лесен метод, който може да се извършва и чрез стандартно оборудване.

За сравнение, за извършване на ЕСД е нужно продължително обучение, тъй като е доказано, че опитът на ендоскописта директно корелира с риска от перфорации и честотата на en bloc резекции. Средният период, необходим за процедурата е значително по-висок и е подложен на сравнение в проучване на Ока. Средното време за резекция на стомашна лезия под 1см е 3.5 ± 1.3 мин при ЕМР и 58.5 ± 28.7 при ЕСД ($p < 0.01$). Ако лезията е по-голяма от 2см, средното време е 17.2 ± 9.3 мин при ЕМР и 123.8 ± 101.4 при ЕСД ($p < 0.01$). ЕСД понастоящем е нов метод, който има нужда от стандартизиране. Има крива на обучение в която се предполагат, сравнително по-висока честота на усложнения и по-дълго време за извършване на процедурата. Все още някои автори смятат, че този метод не може да се предложи като стандартен за лечението на ранни ректални аденокарциноми, но би могъл да се прилага в контролирани проучвания с добър дизайн.

Алтернативно на ЕСД като мини-инвазивно радикално лечение на ранни малигнени заболявания на ректума представлява трансаналната ендоскопска микрохирургия. При този метод се съобщават еквивалентни онкологични резултати, но съществуват и някои характерни усложнения. В серия от 288 пациента при 9% са наблюдавани усложнения; значителни кръвоизливи от ГИТ, перфорации, временна анална инконтиненция. Нехирургични усложнения са причина за ниска, но свързана смъртност – 0.3%. Продължителността на болничния престой е приблизително 2 дни. Hurlstone сравнява ЕСД като алтернатива на ТЕМ. При 62 пациента честота на успешно ендоскопско лечение е била 98% с честота на рецидиви 8%. Пациентите са изписани в деня на процедурата при 97% от случаите. Друг значителен недостатък на ТЕМ е финансовата стойност, тъй като се нуждае от първоначална инвестиция на 50 000 евро за закупуване на оборудване.

В заключение, ендоскопската частична „piecemeal“ резекция е безопасна и ефективна процедура при доказани аденоми на ректума. Въпреки по-високата честота на рецидиви, отколкото в сравнение с ЕСД, техническата леснота, ниската честота на усложнения и ниската цена на метода са най-големите му предимства. Също така ендоскопското лечение на рецидивите е ефективно, без риск от субмукозна инвазия при пациенти с хроничен възпалителен колит. Големите лезии (>4см) не са ограничаващ фактор за ендоскопския метод при условие, че рискът от субмукозна инвазия е оценен адекватно. Необходими са допълнителни проучвания за уточняване интервалите за проследяване и въвеждането на нови методи, които да позволят хистологичната оценка на латералните граници.

Резултати са сравними с наличните в литературата, които установяват честота на успех при ендоскопска резекция на големи полипи (над 2см) между 83% и 100%. Kaltenbach описва серия от 125 пациента, преминали мукозектомия по повод плоски Ректални лезии със среден размер 16.7мм. От тях са проследени 62 пациента за среден период 4.5 ±1.4год., като нито един не е развил ректален карцином или метастази, като честота на успех е 100% (13). Критериите на Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum за радикална ендоскопска резекция са: субмукозна инвазия под 1000 μm, умерена или добре диференцирана лезия без васкуларна инвазия. В различните проучвания наличието на инвазивни лезии, преминаващи мукозата, варира от 0% до 44%, като надигнатите тумори на широка основа превалират.

В нашето проучване не се установи субмукозна инвазия и само при 2 случая (8%) инвазия на мукозата (m2). От една страна, Парижката ендоскопска калсификация позволява изключването на улцерирани лезии (8), а от друга въвеждането на методи като NBI постига 97% диагностична точност при определяне дълбочината на субмукозната инвазия (69/71). В нашето проучване NBI не използван като диагностичен метод, а само като метод подобряващ откриването на ранни лезии на колона и ректума. Друго проучване установява специфичност само 50%. Оценката на дълбочината на туморна инфилтрация е задължителен етап при диагностичния алгоритъм за поставяне на индикации за извършването на ендоскопска резекция, като целта е правилната селекция на пациенти, при които ендоскопското лечение би било радикално с минимален резидуален и метастичен риск. Съществуват и други усложнения при ендоскопско радикално лечение. Според Doniec рискът от вторично кървене е едва 2%. В нашето проучване не наблюдавана по-висока честота на вторично кървене (7.7%), което се дължи на средният размер на ексцизия 49мм.

Размерът на лезиите е независим предиктивен фактор за отложено кървене след полипектомия и мукозна резекция. В това проучване усложненията като кървене и други споменати по-горе са третирани с хемостатични клипси и електрокоагулация, като не се е наложило извършване на хирургична операция за хемостаза. Честота на перфорация след резекция на полипи над 2см варира между 0% и 1.2% в литературата. Ако перфорациите са малки (<1см) и са своевременно разпознати при ендоскопията, те биха могли могат да се третират чрез ендоскопски клипове в 70% от случаите. Локален рецидив се наблюдава при 13.4% от случаите, въпреки приложението на аргон-плазмена коагулация, която е ефективна при намаляването на локалните рецидиви след частична “piecemeal“ мукозна резекция. Предходни проучвания съобщават за честота на рецидив между 0% и 39% при лезии над 2см. В по-големи серии като тази на Seitz с 288 пациента с големи (>3см) полипи на краче и на широка основа, които са били премахнати чрез частична „piecemeal“ резекция, като честота на рецидивите е 17% при среден период на проследяване 36 месеца. Средният период до установяване на рецидив е 5 месеца. Следвахме препоръките на Higaki за проследяване след полипектомия. Повечето рецидиви възникват през първите 6 месеца. Нашият собствен опит и публикуваните данни беше основание контролните ендоскопии да се провеждат на 3тия и 6тия месец и на 1вата година след частична “piecemeal” резекция. Пациенти след резекция на голям диспластичен или малигнизирал полип се нуждаят от по-чести контролни изследвания. Няколко са рисковите фактори за рецидив – частична “piecemeal” резекция; размер на лезията; гранулозен вид на лезията; локализация в дисталния край на ректума със засягане на linea dentata. От тези фактори ендоскопската частична “piecemeal” резекция играе най-важна роля. В проучване на Ishihara 78 сквамозно-клетъчни карциноми на хранопровода \geq 2см са били изследвани чрез ендоскопия. Най-силният предиктивен фактор за рецидив в броят на резецирани фрагменти: 0/34 при пациенти с en bloc резекция (0%), 4/24 при тези с 2 до 4 фрагмента и 8/17 при повече от 5 фрагмента (47%). Освен риска от локален рецидив, частична “piecemeal” резекция възпрепятства добрата оценка на латералните граници и непълна интерпретация и риск за резидуални карциномни клетки около основната лезия като евентуално последствие. В ретроспективно проучване от Kim 44 пациента, първоначално преминали частична “piecemeal” резекция при ректален карцином са третирани повторно чрез ЕМР или ЕСД. Непълната резекция и позитивни граници в дълбочина са рискови фактори за резидуален карцином. Не се наблюдават резидуални ракови клетки след допълнителна хирургично лечение при всички случаи с позитивни латерални резекционни граници. Авторите предлагат хипотезата, че приложението на електрокоагулация може да разруши резидуалните клетки в границите на резекцията. Hurlstone установява, че честота на рецидиви може да бъде намалена от 8.7% до 0.5% с анализ на “pit pattern“ на резекционните граници. Ако рецидивът е с малък размер, премахването с форцепс не е терапевтичен вариант.

Ако рецидивът надвишава 5мм е необходимо извършване на мукозектомия, за да се оцени напълно резидуалната туморна тъкан. В нашата серия такъв подробен хистологичен анализ не е бил възможен при два от три случая. Термалната увреда вследствие на коагулация води до дезмопластични реакции в субмукозата, възпрепятстващи по-нататъшно повдигане на мукозата.

Разрушаването на туморите чрез енергетични методи като аргон-плазмената коагулация е друг терапевтичен вариант премахване на рецидивни лезии, засягащи мукозата. В серия от 68 рецидивиращи ректални аднеоми след ЕМР ефективността на АПК е била 90%. Смятаме, че при всички случаи без малигнен рецидив най-добрият избор е извършването на нова ЕМР или ЕСД с цел оценка на границите. Субмукозния цикатрикс вследствие на термична увреда не позволява повдигането на тъканта, като остава единствено вариантът за локална деструкция, най-често чрез АПК. Хирургичното лечение играе основна роля при наличието на малигнен рецидив, когато дълбочината на засягането не може да се оцени, което пък е индикация за висок метастатичен риск. В нашата серия с локален рецидив бе намерен един пациент след ЕСД на аденокарцином в горна трета на ректума. След ре-стадиране със СТ, ЕРУС и ПЕТ-СТ пациента бе насочен за оперативно лечение, като финалното патоморфологично стадиране показва T1N0M0 G2. Скорошен мета-анализ потвърди позитивна предиктивна стойност на нискодиференцираните диспластични лезии, свързани с възпалителни заболявания на дебелото черво, свързани с наличието на Ректален карцином в 22% от случаите. ЕСД позволява извършването на en bloc резекция с безопасни граници при 70% от случаите, като това се потвърждава в серия от 200 Ректални лезии, с вариации на размера от 20 до 150мм. Има едва няколко проследяващи проучвания, но рискът от рецидив изглежда нисък. В проучване на Fujishiro 35 ректални полипа са били лекувани посредством ЕСД метода. En bloc резекция с безопасни граници е постигната при 62.9% от случаите с честота на локални рецидиви 2.8% при среден период на проследяване 36 месеца. Първоначално въведен като метод за лечение на повърхностни стомашни тумори, приложението на този метод при дебелочревни лезии излага пациента на редица рискове от усложнения. Например ЕСД се асоциира с по-висока риск от перфорация, вариращ от 5% до 14%, дължащ се на дебелината на чревната стена. Интраоперативният риск от кървене е значително по-висок при ЕСД в сравнение с ЕМР (22.6% при ЕСД и 7.6% при ЕМР, $p<0.01$). Поради значителния прогрес в ендоскопските методи, ЕСД е приложим при лезии на дебелото черво в обещаващи резултати, както и при стомаха и хранопровода.

Главните проблеми са 1) разширяване на индикациите във връзка с нови проучвания за ранните карциноми без лимфни метастази; 2) технически иновации за по-бързи и по-безопасни процедури; 3) тренировъчни системи за разпространение на метода. С оглед на индикациите, критерият карцином N0 може да бъде потвърден само чрез патоморфологично изследване на резектат чрез хематоксилин-еозин, което пък установява, че дълбочината на инвазия от карцинома и лимфно-васкуларната инвазия са основни фактори за развитието на лимфни метастази. Честотата на лимфните метастази след субмукозен инвазивен карцином е до 10%, което означава, че останалите 90% могат успешно да се третират чрез ЕСД. В близко бъдеще се очаква да се избягва ненужна лапаротомия чрез нови предиктивни маркери за лимфни метастази, като например генетичен анализ на биопсичен материал или на резецирания препарат от ЕСД. Освен това комбинацията от химио- и лъчетерапия позволяват по-миниинвазивно лечение вместо колектомия или радикална резекция с лимфна дисекция. С оглед на техническите аспекти, основните недостатъци на ЕСД са дълготооперативно време и сложността на процедурата, както и това, че добрите резултати зависят в голяма степен от опита на ендоскописта. С изключение при ректума, усукванията на червото и перисталтичните движения нарушават стабилността на оперативното поле и ендоскопа. Поради това иновациите, касаещи електроножовете и субмукозните флуидни възглавници са недостатъчни за постигане на целта, като се очакват нови инструменти или ендоскопи, които да позволят извършване на прецизни разрези лесно, бързо и без усложнения. Докато това не се реализира е абсолютно необходимо да се въведе тренировъчен метод за ЕСД. Тъй като ЕСД на дебелочревни лезии е по-трудно изпълнима, отколкото при стомах, се препоръчва постепенен подход. Препоръчва се приложението на ЕСД да започне с лезии на ректума, както и тази процедура да се извършва в институции с достатъчно случаи за година и квалифициран персонал с възможност за оперативно преодоляване на настъпилите усложнения. Убедени сме, че колкоректалната ЕСД ще стане един от стандартите при ранни Ректални новообразувания не само в Япония, но и по целия свят в близко бъдеще.

Извършването на ендоскопско радикално лечение на ректален рак посредством ЕСД подобрява значително показателите по отношение на оперативно време, следоперативни усложнения, следоперативен болничен престой, в сравнение с контролна група. Случаите в сравнителни групи демонстрират значителен превес на туморите на десния колон. Това може би е се дължи на по-високия брой трудни случаи, които се съобщават от други центрове. По-добрите резултати вероятно се дължат на по-лесната и бърза субмукозна дисекция посредством новия метод. Новият метод е ефикасен при премахване на съдове и осигурява по-добра видимост при ЕСД. Кривата на обучени също е свързана с тези подобрения. Нарастващият опит ще улесни

избора на безопасна стратегия за ЕСД и подходящ избор на нож, което е важно условие за превенцията на перфорациите. Трима обучаващи се са приложили новия метод в 46 случая.

Въпреки че, липсата на опит с ендоскопски резекции при ректални тумори води до повишен риск от перфорации, в нашите 46 случая се наблюдава перфорация при един пациент с туморна формация в средна трета. Обучаващите се могат лесно да прилагат новия метод без никакви затруднения и поради смятаме, че може да се прилага безопасно и ефективно и в други центрове. Възможно е новият метод дори да причини допълнително обгаряне на ректума поради по-големия размер на главата на хемостатичния форцепс в сравнение с ножа на Flush, но хистопатологичния анализ устнаовява, че честота на ненужно обгаряне в резектатите при новия метод е сходна с тази при стандартната процедура. Не се установяват късни перфорации поради ненужно обгаряне. Важно е и къде хемостатичният форцепс влиза в контакт със съда. Когато е близо до мускуларис проприя, ефектът от обгарянето може да достигне този слой. Когато се разполага близо до мукозата, ефектът от обгарянето може да засегне резектата. Това ще затрудни хистологичното изследване. Следователно препоръчваме контакта със съда да се извършва в средата на надигнатата субмукоза. На пазара има наличие от голям брой хемостатични форцепси, производство на различни медицински компании. При нашия метод използвахме Coagrasper, който има функция за известна ротация и малки зъби. За да се премахнат съдовете, хемостатичния форцепс се поставя паралелно на късата ос на съда. Зъбите на форцепса прихващат силно съда. Особено трудно е прихващането на съд с анатомичен форцепс. Трябва да се внимава да не се засяга мускуларис проприя. Новият метод носи и значителна финансова полза. В нашата студия хемостатичен форцепс е бил използван при 21 от 26 случая (77.4%) за коагулация на субмукозни съдове. Чрез новия метод може да се извърши субмукозна дисекция и при трудни случаи.

Други ножове като Hook knife (Olympus Medical Systems, Tokyo, Japan), които понякога се използват при трудни субмукозни дисекции, не са необходими. Следователно може да се очаква, че финансовата стойност на ЕСД ще се намали, тъй като отпада необходимостта от използване на няолко инструмента. Стандартизирането на процедурата за ЕСД при Ректални тумори не е възможно поради технически препятствия.

Новата медицинска апаратура може да преодолее този проблем, но перфорациите все още представляват значителна пречка за рутинното приложение на метода. Те могат да възникнат след трудна субмукозна дисекция, която може да бъде причина и за периоперативна хеморагия. Нашият метод е ефективен при предотвратяването на периоперативно кървене и по този начин улеснява дисекцията на субмукозата. Възможно е новият метод да бъде възприет като част от стандарта за ЕСД на ректални тумори.

В сравнения с конвенционалната хирургия ендоскопският метод на лечение е по-малко инвазивен и по-евтин. Големи повърхностни тумори в колона и ректума имат ниска тенденция към вертикален разтеж, въпреки латералното им разпространение; затова ендоскопската резекция се счита за предпочитана. Това означава че колоректалната ендоскопска субмукозна дисекция (ЕСД), минимално инвазивна техника в подхода към ректалния рак, играе важна роля в лечението на големи повърхностни ректални тумори. Осем клинични проучвания относно ефикасността и безопасността на ЕСД в колона и ректума са съобщени до сега между 2007 и 2010 година, всички от Япония. В тези осем проучвания, резекцията en bloc при колоректалната ЕСД се съобщава на 80-98.6% и пълна резекция 70-96.6%. В нашето проучване честотата на en bloc резекцията беше 92%, при пълна резекция 95% - сходно с другите проучвания. Това се най-вероятно се дължи на техниката на ЕСД в колона и ректума има общо със стомашната ЕСД, а ендоскопистите се запознават първо със стомашната ЕСД процедура преди да започнат да я практикуват в колона и ректума. От друга страна честота на перфорациите в литературата варира от 1.4-10.4% докато в нашето проучване беше 4.1%, по-добра от усредненото ниво.

8. ИЗВОДИ:

1. Използването на режими със променен светлинен спектър (Narrow Band Image-NBI) подобрява резултатите от откриването на повърхностни плоски лезии – в нашето проучване бяха открити с 18% повече премалигнени лезии и ранен рак на колона и ректума.
2. Локалното стадиране посредством ендолуменен ултразвук е много точен и специфичен метод, позволяващ коректното стадиране и оценка на локалния растеж при ранен ректален рак – сензитивност от 91% и специфичност от 86% по отношение на T-показател. Този метод е основен индициращ фактор за прилагане на ендоскопско хирургично лечение. Методът се доказва като обективен предоперативен критерий за определяне на хирургичното поведение.
3. Новите модалности при ендоректална ехография като триизмерната ендоректална ехография в реално време подобряват резултатите по отношение на сензитивност, специфичност и точност, в сравнение с двуизмерната ендоректална ехография.
4. Ендоскопското хирургично лечение посредством ендоскопска мукозна резекция е надежден метод, с ниски нива на усложнения и рецидивност, който може да се прилага рутинно за радикално лечение на аденоматозни премалигнени форми на ректален рак.
5. Ендоскопско хирургично лечение посредством ендоскопска субмукозна дисекция е надежден нов метод за радикално лечение на ранен ректален рак, със съпоставими онкологични резултати на оперативното лечение и по-добри следоперативни резултати и функционални резултати.

9. ПРИНОСИ

1. За първи път в страната е приложен комплексен подход, включващ NBI-режим, 3-D ендоректална ехография и радикална ендоскопска резекция на ранен ректален рак.
2. За първи път е приложен и валидиран метода на ЕСД при злокачествени заболявания, който може да бъде алтернатива при лечение на ранен ректален рак.
3. Валидиран е метода на ендоскопска мукозна резекция като ефективен инструмент за радикално отстраняване на премалигнени лезии на ректума.
4. Въвеждането на метода на ЕСД води до стратегическа промяна в поведението спрямо болни с нисък ректален рак, целяща намаляване честотата на сфинктеро-несъхраняващите операции
5. Въвеждането на ендоскопски радикални резекционни методи намалява значително морбидитета при високо-рискови (възрастни и полиморбидни) пациенти.
6. Ендоскопското радикално лечение на ранен ректален карцином в долна трета на ректума е метод, увеличаващ честотата на сфинктеро-съхраняващи процедури при комплексното лечение на ректален рак.

10. ПУБЛИКАЦИИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИЯТА

1. **Tonev A**, N. Kolev, V. Ignatov, G. Ivanov, K. Ivanov - Endoscopic Submucosal Dissection for Premalignant Lesions and early Gastrointestinal Cancer - 23rd Annual International Colorectal Disease Symposium Cleveland Clinic, Fort Lauderdale, Florida, USA, 14-19 Feb, 2012
2. **A. Tonev**, N. Kolev, V. Ignatov, G. Ivanov, A. Zlatarov, G. Todorov, V. Platikanov, K. Ivanov Radical treatment for early rectal cancer, Scripta Scientifica Medica, (accepted for publication)
3. **Tonev A**, N. Kolev, V. Ignatov, G. Ivanov, A. Zlatarov, Y. Kalcheva, G. Todorov, **K. Ivanov** – Endoscopic treatment for early rectal cancer - XI International Congress of Medical Sciences, Sofia, Bulgaria, 03-06 May, 2012
4. В. Игнатов, **А. Тонев**, Н. Колев, А. Златаров, Г. Иванов, Г. Тодоров, К. Иванов, *Радикално ендоскопско лечение при ранен колоректален рак*, XVII Национална конференция по хирургия 11-14 Октомври 2012 г. ,к.к. „Слънчев ден” – Варна, Доклади стр.317-320
5. N. Kolev, G. Todorov, V. Ignatov, A. Zlatarov, G. Ivanov, **A. Tonev**, K. Ivanov The value of endo rectal ultrasound XII National Conference of coloproctology with international participation, Golden Sands, 30 Sep - 01 Oct, 2011
6. K. Ivanov, N. Kolev, **A. Tonev**, V. Ignatov New methods for intraoperative evaluation in the radical rectal cancer surgery, Hepatogastroenterology. 2011 Nov; Vol 58 Supplement II, PO64
7. V. Ignatov, N. Kolev, **A. Tonev**, G. Ivanov, A. Zlatarov, V. Platikanov, K. Ivanov Surgical options for curative resection of rectal cancer Archives of the Balkan Medical Union, 2011, vol. 46, no.4, Suppl. 1, pp. 131-137
8. N. Kolev, V. Ignatov, **A. Tonev**, G. Todorov, A. Zlatarov, G. Ivanov, V. Platikanov, K. Ivanov Endorectal Ultrasound In The Diagnosis Of Rectal Cancer Archives of the Balkan Medical Union, 2011, vol. 46, no.4, Suppl. 1, pp. 145-149
9. V. Ignatov, **A. Tonev**, N. Kolev, K. Ivanov- New trends in rectal cancer surgery. Case of the practice 2009; *IMAB, June, 2009, /Page 26-31/*

СПЕЦИАЛНИ БЛАГОДАРНОСТИ:

Този дисертационен труд нямаше да бъде написан без помощта на много мои преподаватели, колеги и приятели. Искам да специално да благодаря на проф. Красимир Иванов, дмн дългогодишен Ръководител Катедра по обща и оперативна хирургия, към момента Ректор на Медицински университет – Варна, за ценните напътствия и съвети, за безценния му опит.

Специални благодарности на доц. Валентин Игнатов дм, моят пряк ръководител и Началник Първа Клиника по Хирургия, за теоритичните и практически напътствия, за незаменимата помощ при овладяването на мини-инвазивни диагностични и хирургични методи.

Специални благодарности на доц. Никола Колев дм, Ръководител Катедра по обща и оперативна хирургия, анестезиология и интензивно лечение за голямото търпение, проявено към мен, за ежедневните напътствия и съвети, както и за неизчерпаемата енергия която споделя с мен.

Искам да благодаря на Всички колеги от Първа клиника по хирургия, за помощта и опита им от които продължавам да се уча.

