

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ-

ПЛЕВЕН

Факултет „Медицина“

КАТЕДРА „ПРОПЕДЕВТИКА НА ХИРУРГИЧЕСКИТЕ БОЛЕСТИ“

д-р Анислав Венциславов Габърски

**ПРОГНОСТИЧНА И ПРЕДИКТИВНА СТОЙНОСТ НА
ПЕРИТОНЕАЛНИЯ СМИВ В КОМПЛЕКСНОТО ЛЕЧЕНИЕ
НА КОЛОРЕКТАЛНИЯ КАРЦИНОМ**

ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД

за присъждане на образователна и научна степен

„ДОКТОР“

професионално направление 7.1. „Медицина“

научна специалност 03.01.37 „Обща хирургия“

Научен ръководител: **доц. Сергей Илиев, дм**

Официални рецензенти: **проф. д-р Ташко Делийски, дмн**

доц. Николай Белев, дм

Дисертационният труд е написан на 139 стандартни страници. От които на 27 страници са представени използваните литературни източници. Библиографската справка включва 172 автори- 14 на кирилица и 158 на латиница. Материалът е онагледен с 38 фигури, 22 таблици и 5 приложения.

Дисертационният труд е обсъден, приет и насочен за защита от Катедрения съвет на Катедра „Пропедевтика на хирургическите болести“ при Медицински университет- Плевен.

Дисертантът работи като лекар- специализант в Клиника по Колопроктология и гнойно- септична хирургия към УМБАЛ „Д-р Георги Странски“ ЕАД, Плевен, Катедра „Пропедевтика на хирургическите болести“, МУ- Плевен.

Публичната защита на дисертационния труд ще се състои на 03.07.2020г. от 12:00 часа в зала „Амброаз Паре“ на МУ- Плевен, съгласно Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности с Медицински университет- Плевен и въз основа на Заповед №257/04.02.2020 на МУ- Плевен, пред научно жури в състав:

Председател:

доц.д-р Сергей Илиев, дм

Членове:

проф. д-р Ташко Делийски, дмн

доц. д-р Николай Белев, дм

доц. д-р Георги Гърбев, дм

доц. д-р Свилен Маслянков, дм

Материалите по защитата са публикувани на интернет страницата на МУ-Плевен

www.mu-pleven.bg

СЪДЪРЖАНИЕ

I. Въведение.....	8
II. Цел.....	11
III. Задачи.....	11
IV. Материали и методи.....	12
1. Изследван контингент.....	12
2. Източник на информация.....	13
3. Методи.....	13
4. Статистически методи.....	16
V. Резултати.....	17
1. Описание на контингента.....	17
2. Анализ на перитонеален смив.....	21
3. Проследяване на смъртността и авансиране на основното заболяване.....	27
VI. Дискусия.....	50
VII. Изводи.....	59
VIII. Приноси.....	61
IX. Приложения.....	62
X. Публикации и участия, свързани с дисертационния труд.....	66
XI. Библиография.....	67

БЛАГОДАРЯ:

На първо място искам да изразя своята признателност към доц. д-р С. Илиев, дм в ролята на мой научен ръководител за това, че повярва в мен, за помощта при избора на тема, за напътствията по време на творческия процес и за това, че ми позволи да разгърна своя потенциал. Искам да отлича значимостта на доц. д-р П. Тончев, дм, благодарение на който успях да извърша правилните анализи и да установя необходимите статистически зависимости, без които този труд не би имал смисъл. На всеки един член от екипа на моето отделение по „Колопроктология и гнойно-септична хирургия“ искам да благодаря за търпението, разбирането и подкрепата във всяка една стъпка – щастлив съм, че мога да работя с вас!

С огромно уважение и благодарност се обръщам към научното жури в лицето на проф. д-р Т. Делийски, дмн, доц. д-р Н. Белев, дм, доц. д-р Г. Гърбев, дм и доц. д-р С. Маслянков, дм за професионалните съвети и корекции в хода на оформяне на настоящия труд.

Благодарен съм на МУ Плевен, за това че в ролята на водеща институция ми осигури финансова и академична подкрепа за нуждите на това начинание.

Не на последно място изразявам своята дълбока признателност към моето семейство и приятели, без които нямаше да имам вярата, търпението и силата да се справя с това предизвикателство!

Искрено благодаря!

ТАБЛИЦИ В ТЕКСТА

Таблица №1: Извършени оперативни процедури.

Таблица №2: Разпределение на контингента по пол и възраст.

Таблица №3: Разпределение на контингента по диагностични групи.

Таблица №4: Разпределение на контингента по TNM стадиране.

Таблица №5: Разпределение на болните в проучването по придружаваща находка.

Таблица №6: Резултати от изследването на ПС.

Таблица №7: Разпределение на позитивна цитология по придружаващи фактори.

Таблица №8: Влияние на придружаващата находка върху прогресията на заболяването.

Таблица №9: Разпределение на контингента по рецидив/ метастази според М стадия.

Таблица №10: Разпределение на смъртността според резултата на ПС.

Таблица №11: Разпределение на смъртността според придружаващата находка.

Таблица №12: Разпределение на смъртността според TNM стадия.

Таблица №13: Влияние на позитивната цитология върху смъртността на пациентите разпределени по N стадий.

Таблица №14: Таблица на преживяемостта по Каплан- Майер според резултата от ПС.

Таблица №15: Таблица на преживяемостта по Каплан- Майер според резултата от ПС и наличието на асцит.

Таблица №16: Таблица на преживяемостта по Каплан- Майер според резултата от ПС и наличието на карциноза.

Таблица №17: Таблица на преживяемостта по Каплан- Майер според резултата от ПС при пациентите в T2 и T3 стайи.

Таблица №18: Таблица на преживяемостта по Каплан- Майер според резултата от ПС при пациентите в T4 стайи.

Таблица №19: Таблица на преживяемостта по Каплан- Майер според резултата от ПС при пациентите в N0 стайи.

Таблица №20: Таблица на преживяемостта по Каплан- Майер според резултата от ПС при пациентите в N1 стайи.

ФИГУРИ В ТЕКСТА

Фигура №1: Разпределение на участниците в проучването по пол и възрастови групи.

Фигура №2: Възрастово разпределение на контингента.

Фигура №3: Болничен престой на пациентите включени в проучването.

Фигура №4: Разпределение на контингента по диагностични групи.

Фигура №5: Разпределение на пациентите по клиничен стадий.

Фигура №6: Резултати от изследването на ПС.

Фигура №7: Резултати от цитологичното изследване на болните с илеус.

Фигура №8: Резултати от цитологичното изследване на болните с асцит.

Фигура №9: Резултати от цитологичното изследване на болните с карциноза.

Фигура №10: Разпределение на резултатите от ПС по T стадий.

Фигура №11: Разпределение на резултатите от ПС по N стадий.

Фигура №12: Разпределение на резултатите от ПС по M стадий.

Фигура №13: Разпределение на пациентите, развили рецидив или метастаза.

Фигура №14: Разпределение на контингента по рецидив/ метастази според M стадия.

Фигура №15: Дял на пациентите, развили рецидив или метастаза, разделени по клинични стадии.

Фигура №16: Разпределение на смъртността според резултата от ПС.

Фигура №17: Разпределение на смъртността според T стадия.

Фигура №18: Влияние на позитивната цитология при болните с илеус.

Фигура №19: Влияние на позитивната цитология при болните без илеус.

Фигура №20: Влияние на позитивната цитология при болните с карциноза.

Фигура №21: Влияние на позитивната цитология при болните без карциноза.

Фигура №22: Влияние на позитивната цитология при болните с асцит.

Фигура №23: Влияние на позитивната цитология при болните без асцит.

Фигура №24: Влияние на позитивната цитология върху смъртността при болните в T2, T3 стадий.

Фигура №25: Влияние на позитивната цитология върху смъртността при болните в T4 стадий.

Фигура №26: Влияние на позитивната цитология върху смъртността при болните в III клиничен стадий.

Фигура №27: Функция на преживяемостта според резултата от ПС.

Фигура №28: Функция на преживяемостта според резултата от цитологията при пациентите с асцит.

Фигура №29: Функция на преживяемостта според резултата от цитологията при пациентите без асцит.

Фигура №30: Функция на преживяемостта според резултата от цитологията при пациентите с карциноза.

Фигура №31: Функция на преживяемостта според резултата от цитологията при пациентите без карциноза.

Фигура №32: Функция на преживяемостта според резултата от цитологията при пациентите в T2 и T3 стадий.

Фигура №33: Функция на преживяемостта според резултата от цитологията при пациентите в T4 стадий.

Фигура №34: Функция на преживяемостта според резултата от цитологията при пациентите във II клиничен стадий.

Фигура №35: Функция на преживяемостта според резултата от цитологията при пациентите в III клиничен стадий.

Използвани съкращения в текста

WHO- *Световна здравна организация*

СЗО- *Световна здравна организация*

ПС- *перитонеален смив*

ГИТ- *гастроинтестинален тракт*

КТ- *компютърна томография*

ПЕТ/КТ- *позитронно- емисионна компютърна томография*

ИЧР- *индекс на човешко развитие*

СИПТК- *свободни интраперитонеални туморни клетки*

КРК- *колоректален карцином*

HIPEC- *хипертермична интраперитонеална химиотерапия*

PCR- *полимеразна верижна реакция*

SPIC- *sequential intraperitoneal chemotherapy*

I. ВЪВЕДЕНИЕ

Колоректалният карцином (КРК) е 3-тият по честота на малигнените заболявания в световен мащаб. Наредва се на 4-то място по смъртност. Регистрирани са около 1,4 милиона нови случаи от КРК и близо 700 000 със смъртен изход за 2012г. Разпределението на случаите с КРК са разнородни. Повече от 2/3 от новооткритите, а също и 60% от тези със смъртен изход, обхващат страните с висок и много висок индекс на човешко развитие (ИЧР). Впечатление прави това, че честотата на случаите засягат вече не само силно развитите страни, като: САЩ, Австралия, Нова Зеландия, редица западно европейски страни, но и страни със среден ИЧР, като тези в Азия и Южна Америка. Ако се има предвид времевите профили и демографските прогнози, световната тежест на КРК се очаква да нарасне с 60%. Очакват се повече от 2,2 милиона нови регистрирани пациенти и 1,1 милиона пациенти с летален изход по повод на КРК до 2030 г.[1]

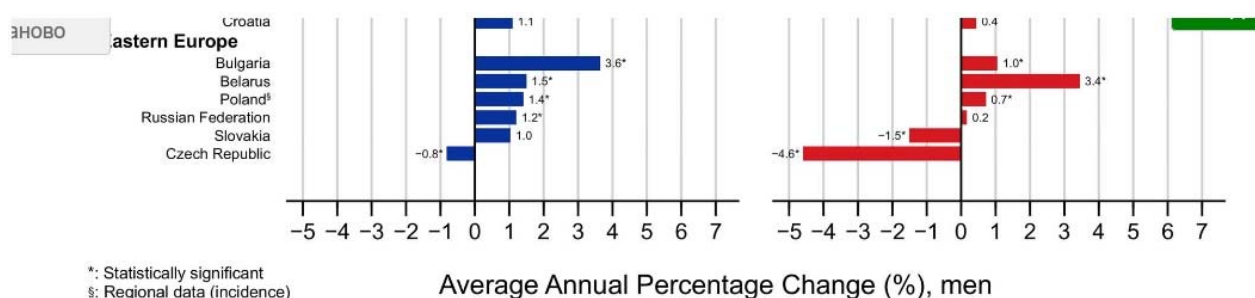


Figure 4 (A) Average annual percentage change (AAPC) of colorectal cancer incidence and mortality in the most recent period (10 years), males. (B) AAPC of colorectal cancer incidence and mortality in the most recent period (10 years), females.

В последното десетилетие се наблюдава трайна тенденция за повишаване честотата на заболяемостта от колоректален карцином. Относителният дял на пациентите под 40 годишна възраст бележи позитивен ръст. Налице е

тенденция за изравняването честотата на случаите между двата пола.[2][3][4] Въпреки усилията на NCI (National cancer institute) за създаването и въвеждането на адекватен скрининг с цел превенция на заболяването, 45.8 % от пациентите се диагностицират в напреднал (трети и четвърти) стадий на заболяването. При 44.7 % то е в първи и втори стадий, а при останалите – стадият е неуточнен [5]

През последните две десетилетия, прогнозата при пациенти с колоректален карцином се е подобрила значително. Прецизното стадиране на тумора, адекватната интерпретация на предиктивните и прогностичните фактори е от съществено значение при избора на терапевтично поведение. [6][7]

От друга страна- една незадоволителна терапия, приложена на пациент с диагностицирано раково заболяване, може да доведе до прогресиране на заболяването, метастазиране и смърт, които могат да бъдат избегнати при адекватно пациент-съобразено лечение.[8]

Премахването на тумора е ключово в лечението на карцинома на дебелото черво и ректума. Дори при една добре извършена резекция, честота на рецидив и метастази в черен дроб, бял дроб , малък таз и перитонеум е сравнително висока.[9][10] Въпреки напредъка на различни клинични, биологични и патологични характеристики, които са отговорни за прогнозата и стадирането на колоректалния карцином, все още определящ фактор е степента на пенетрация на тумора в чревната стена и ангажираността на лимфните възли по TNM класификацията и DUKE скалата. [11][12]

Повече от 25%- 35% от пациентите с ранен или напреднал колоректален рак ще развият перитонеален рецидив при лечение само от първа линия (хирургично). Перитонеална карциноматоза присъства при 44% от пациентите

с рецидивиращ колоректален карцином. Наличието на синхронни или метакронни перитонеални метастази е свързано с лоша прогноза представляваща повече от една трета от всички смъртни случаи. [13][14]

Въпреки новите постижения в придобиването на задълбочени познания за клиничното, биологичното и патологичното поведение на колоректалния рак, най-често използваните системи за стадирането му са: TNM- класификацията и модифицираните система Duke. [14][15][16]

Резултатите, предоставени от класификациите, оповаващи се на лимфната ангажираност и наличието на далечни метастази, са определящи за очакваната прогноза, избора на лечение и адювантната химиотерапия. [17][18][19][20]

Независимо от това, пациентите в ранен стадий по тази класификация са често negliжирани като неподходящи кандидати за адювантна химиотерапия, въпреки че вероятността от перитонеален рецидив при тези пациенти изглежда да бъде равен на тези, с по-напреднал рак. [21]

II. ЦЕЛ

Целта на настоящото проспективно проучване е да установи честота на позитивна цитология в перитонеален смив при оперирани пациенти с КРК, корелацията ѝ с придружаващата патология, TNM стадирането, достоверността ѝ като прогностичен и предиктивен фактор.

III. ЗАДАЧИ

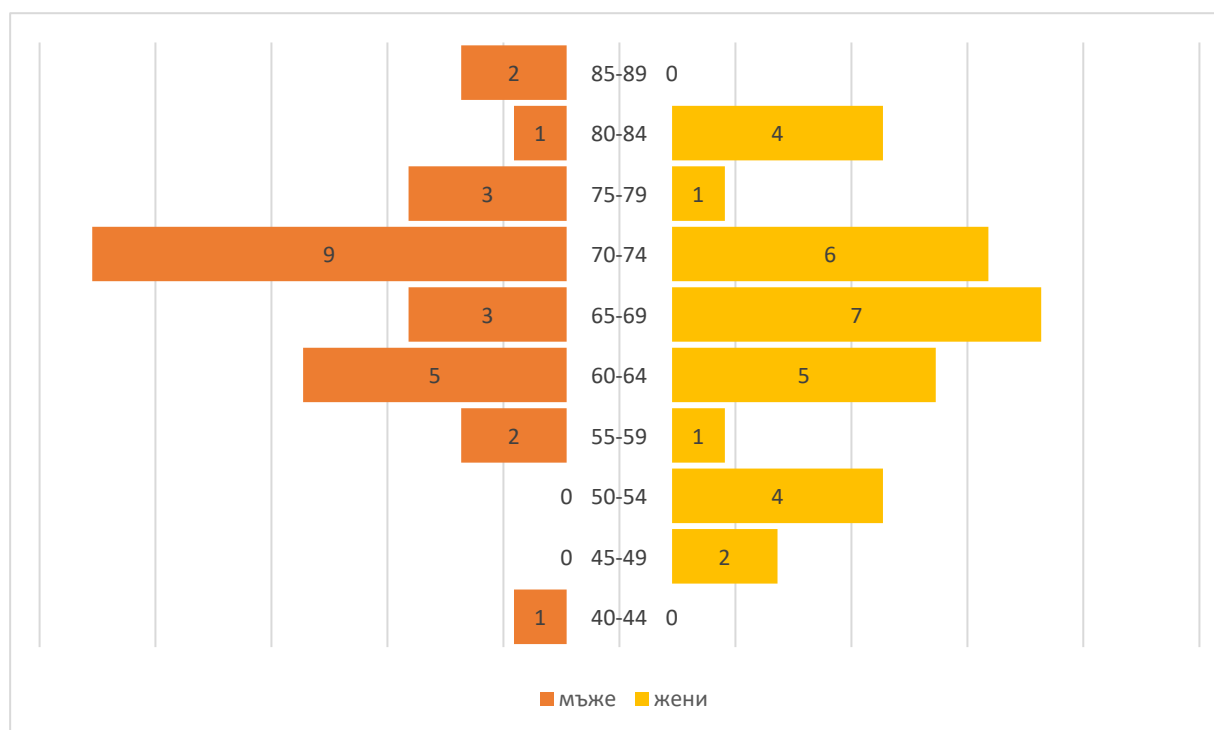
1. Да се проучи литературата за приложението на цитологията на перитонеален смив в плановата и спешна колоректална хирургия.
2. Да се оцени приложимостта и разходите за извършване на конвенционална цитология на ПС по време на оперативната интервенция.
3. Да се проучи връзката между възраст, пол, стадия на заболяване, наличието на илеус, асцит, карциноза и позитивната цитология на ПС.
4. Да се проучи влиянието на позитивния ПС върху смъртността, преживяемостта и появата на метастази или рецидив
5. Да се дефинират ползите на ПС в практическата работа на колоректалния хирург.

IV. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

1. Изследван контингент

Проучването е проспективно, едноцентрово, обхващащо периода януари 2017- декември 2019г. В него участваха 53 болни с диагностициран колоректален карцином. Последните са оперирани в планов порядък и такива в условията на спешност, преминали през отделението по Колопроктология и гнойно- септична хирургия към „УМБАЛ д-р Георги Странски“ ЕАД- гр. Плевен.

Болните са със средна възраст 67,16г.± 9,7г., в диапазон 43- 85г.



Фигура №1: Разпределение на участниците в проучването по пол и възрастови групи.

2. Източник на информация

За основен източник на информация се използваха данни от Основния раков регистър в град Плевен и Единната система за гражданска регистрация и административно обслужване на населението (ЕСГРАОН) - гр. Плевен. Проучени са историите на заболяванията и онкологичните досиета към УМБАЛ „д-р Георги Странски“ ЕАД- гр. Плевен на 53 пациенти, включени в обследването.

3. Методи

3.1. Епидемиологични методи

Използвана е информация за пол, възраст на пациента, придружаваща патология като: илеус, асцит, карциноиден синдром. Използвана е TNM-класификация, предложена от 8-мото издание на American Joint Committee on Cancer staging system (AJCC) от юни 2018г., дата на диагностициране, дата на оперативна интервенция, дата на смъртта или прогресия на заболяването. Проследявана е локализацията, диференциацията и размера на туморния процес.

3.2. Хирургични методи

Използвани са данни за вида на извършената оперативна интервенция.

В по-долната таблица е посочено разпределението на пациентите по вида на оперативната интервенция.

Таблица №1: Извършени оперативни процедури.

Радикални интервенции	Палиетивни интервенции	Биопсия
Трансверзектомия- 6	Трансверзектомия-3	
Сигмоидектомия- 11	Сигмоидектомии- 3	Дясна флексура- 1
Дясна хемиколектомия- 8	Дясна хемиколектомия-2	Цекум- 1
Лява Хемиколектомия- 9	Лява хемиколектомия- 2	
Ректум (предна резекция или Майлс)- 5	Ректум (предна резекция или Майлс)- 2	

3.3. Конвенционална методика на перитонеален смив

Осъществихме перитонеален лаваж в ложето на туморния процес със 100-200мл 0,9% разтвор на NaCl.

Така получената проба е подложена на няколко стъпки с цел обработка в лабораторията: разбъркване, добавяне на фиксатор, центрофугиране за 10 мин/ 1000 оборота. Полученият седимент се оцветява, като 50 микролитра от него се аспирират, аплицира се върху предметно стъкло и престоява на стайна температура (до изсъхване)

При наличието на асцит се използваше последния, без да се извършва описания по- горе лаваж.

3.4. Цитологична интерпретация на резултата

Пробата е обследвана от специалист цитолог към УМБАЛ „д-р Георги Странски“ ЕАД- гр. Плевен.

Перитонеален смив се класифицира като позитивен по:

Косвен признак- ако патологични клетки формират триизмерни струпвания с прищъпващи се ядра и голямо ядрено- клетъчно съотношение, 10-кратно надхвърлящо изобилието от заобикалящи лимфоцити и мезотелни клетки



Снимка №1: изобилие от лимфоцити и мезотелни клетки



Снимка №2: нарушения в ядрено- клетъчното съотношение.

Директен признак- при който в пробата се наблюдавам свободни туморни клетки от основния процес.

Всички съмнителни за малигненост резултати и атипичните такива се класифицираха като негативни.

4. Статистически методи

Данните бяха въведени и обработени със статистическия пакет SPSS 23. За ниво на значимост, при което се отхвърля нулева хипотеза беше избрано $p < 0,05$.

Използвахме следните променливи:

Година, пол, възраст, илеус, асцит, карциноза, стадирание, хистологичен вариант на тумора, локализация, резултат от перитонеален смив, дата на приемане, пролежали дни, ден на операцията, поява на рецидив или прогресия на основното заболяване, ден на усложнение, екзитус.

Бяха приложени следните методи:

1. Дескриптивен анализ – в табличен вид е представено честотното разпределение на разглежданите признаци, разбити по групи на изследване.
2. Кростабулация – за търсене на връзка между категорийни признаци.
3. Графичен анализ – за визуализация на получените резултати.
4. Тест χ^2 – за проверка на хипотези за наличие на връзка между категорийни променливи.
5. Екзактен тест на Фишер – за проверка на хипотези за наличие на връзка между категорийни променливи.
6. Параметричен Т- тест на Стюдент – за проверка на хипотези за различие между средните аритметични на две независими извадки.
7. ANOVA – за сравняване средните на повече от 2 променливи.
8. Корелационен анализ – за откриване връзка между 2 величини.
9. Тест на Каплан – Майер и регресия по Кокс за оценка разликите в преживяемостта и факторите, които влияят.

V. РЕЗУЛТАТИ

1. Описание на контингента

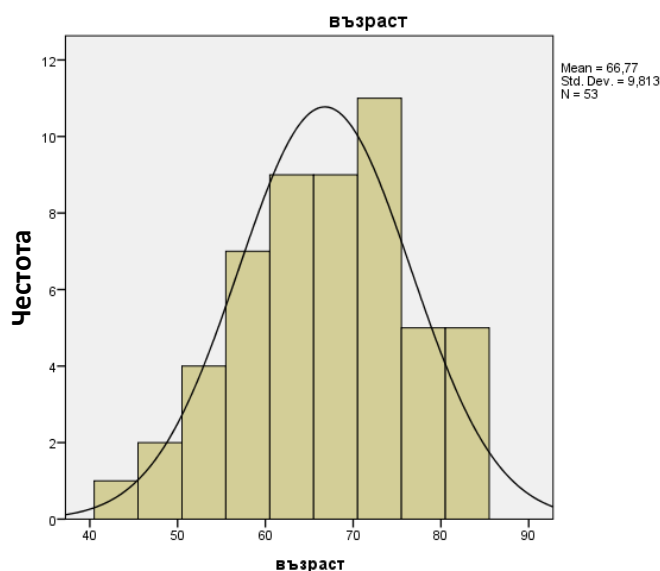
Разгледани са 53 болни, оперирани по повод на КРК в „Отделение по Колопроктология и гнойно- септична хирургия“ към УМБАЛ „д-р Г. Странски“ ЕАД- гр. Плевен, на които е взет ПС по конвенционална методика.

1.1. Характеристика по пол и възраст

Таблица №2: Разпределение на контингента по пол и възраст.

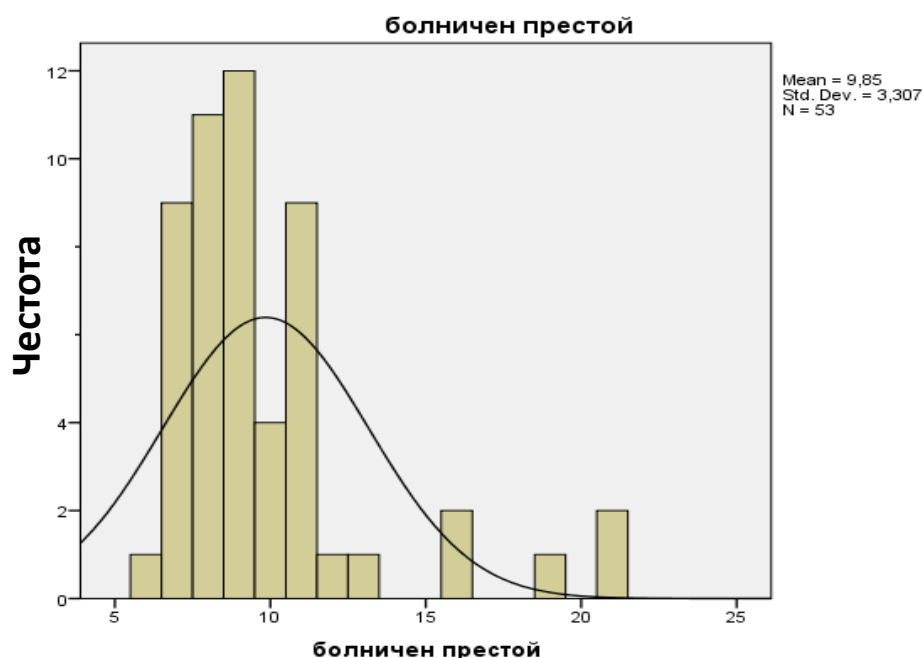
	Брой/ Процент	Средна възраст
Мъже	25/ 47,2%	69,11г.
Жени	28/ 52,8%	65,50г.
Общо	53/ 100%	67,16г.

Възрастовото разпределение е следното: най- младият от пациентите е на 43г., респективно най-възрастни, 2-ма болни на 85г. със средна възраст $66,77 \pm 9,8$ г. и характер на нормално разпределение, показано на следната хистограма:



Фигура №2: Възрастово разпределение на контингента.

Средният болничен престой е 10 ± 3 дни, представен на следващата хистограма:



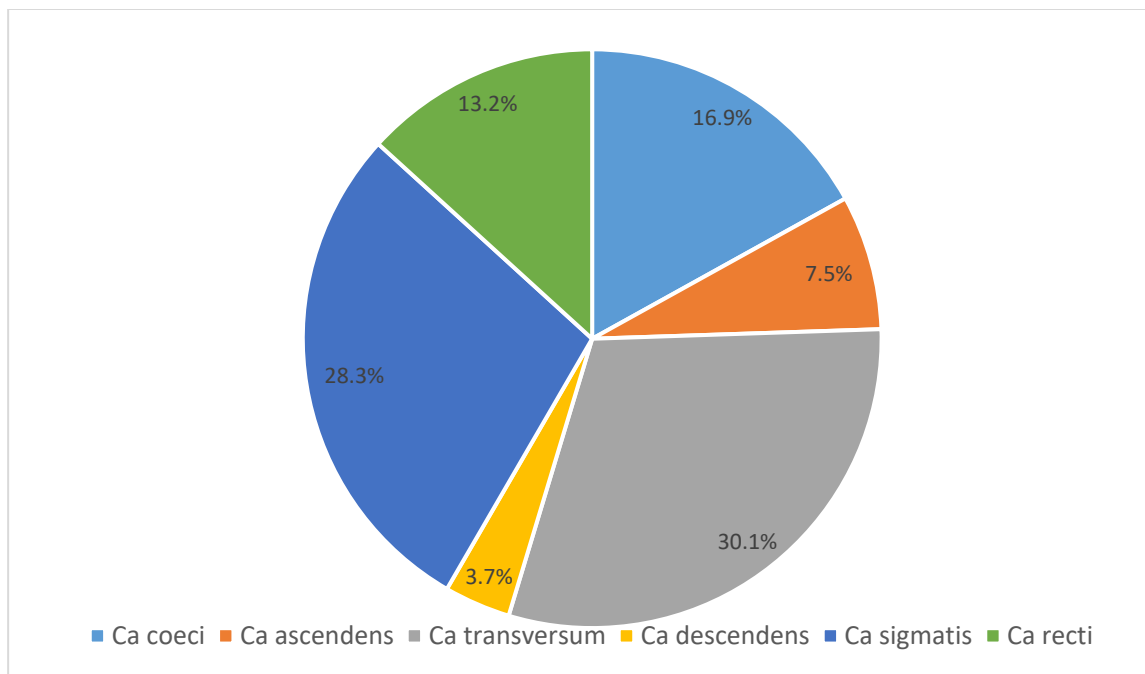
Фигура №3: Болничен престой на пациентите, включени в проучването.

1.2. По диагностични групи

От разгледаните пациенти не се откри тенденция в локализацията на тумора, но с най- голям процент се проявиха неоплазми на лявата половина на дебелочревника с 58,4%

Таблица №3: Разпределение на контингента по диагностични групи.

Диагноза	Брой	Процент
Ca coeci	9	16,9%
Ca ascendens	4	7,5%
Ca transversum	16	30,1%
Ca descendens	2	3,7%
Ca sigmatis	15	28.3%
Ca recti	7	13.2%
Общо	53	100%



Фигура №4: Разпределение на контингента по диагностични групи.

Пациентите са класифицирани по TNM на 8-мото издание на American Joint Committee on Cancer staging system (AJCC) от юни 2018г., показано на долната таблица:

Таблица №4: Разпределение на контингента по TNM стадирание.

	Tstage		N stage		M stage
1		0	28/52,8%	0	47/88,7%
2	4/7,5%	1	18/34,0%	1	6/11,3%
3	33/62,3%	2a	6/11,3%		
4	16/30,2%	2b	1/1,9%		

Разпределението по клиничен стадий е представено на долната графика, като най- голям е дяла на болните във II и III стадий.



Фигура №5: Разпределение на пациентите по клиничен стадий.

1.3. По придружаваща патология

Болшинството от пациенти са коморбидни, но впечатление направиха находките в посочената по- долу таблица, свързани с онкологичното заболяване.

Таблица №5: Разпределение на болните в проучването по придружаваща находка.

Патология	Да/ процент	Не/ процент
Илеус	24/ 45,3%	29/ 54,7%
Асцит	11/ 20,8%	42/ 79,2%
Карциноза	10/ 18,9%	43/ 81,1%

2. Анализ на перитонеален смив

В долната таблица е представен резултата на пробата от ПС на пациентите.

Таблица №6: Резултати от изследването на ПС.

Цитология	Пациенти/ процент
Отрицателна цитология	36/ 67,9%
Позитивна по директен признак	9/ 17,0%
Позитивна по косвен признак	8/ 15,1%
Общо	53/ 100%

След разглеждане на резултатите на контингента по директни и косвени признаци на ПС, 32% от болните са с позитивна цитология спрямо 68% от тези с негативна.



Фигура №6: Резултати от изследването на ПС.

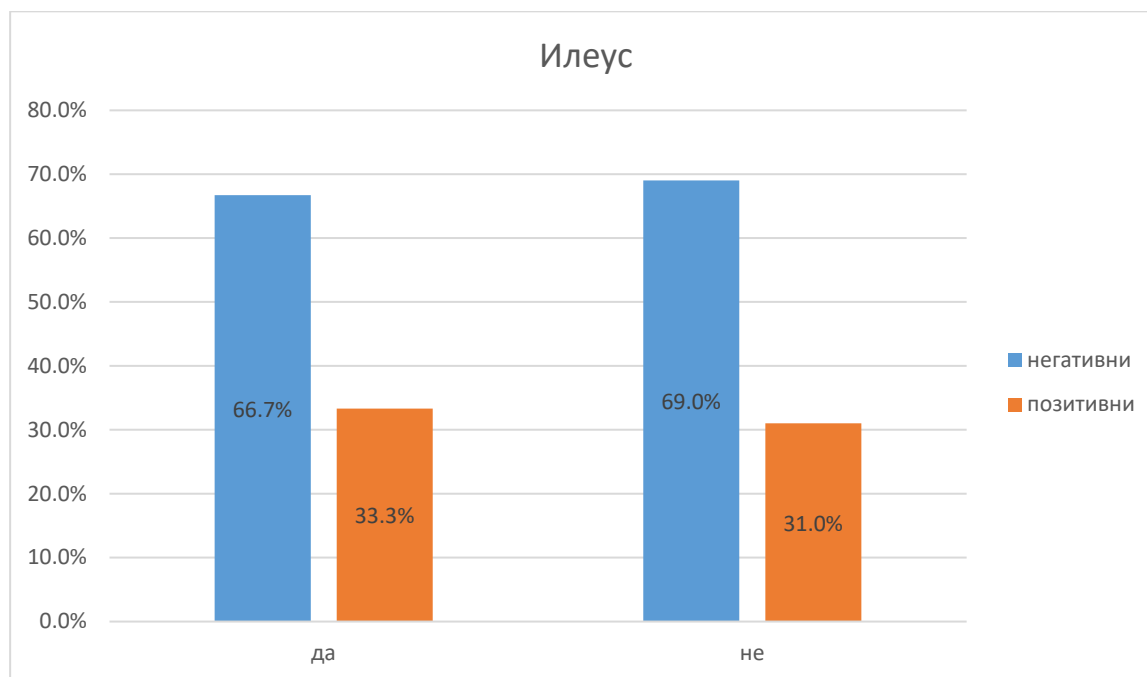
Разпределението на позитивната цитология по придружаващи фактори е представена по- долу. Най- голямо присъствие на позитивен ПС се среща при болните с асцит 63,4% и карциноза 50,0%.

Таблица №7: Разпределение на позитивна цитология по придружаващи фактори.

Патология		Цитология		Общо	P
		отрицателна	положителна		
Илеус	Да	16/ 66,7%	8/ 33,3%	24	NS
	Не	20/ 69,0%	9/ 31,0%	29	
Асцит	Да	4/ 36,4%	7/ 63,4%	11	P=0.018
	Не	32/ 76,2%	10/ 23,8%	42	
Карциноза	Да	5/ 50,0%	5/ 50,0%	10	NS
	Не	31/ 72,1%	12/ 27,9%	43	

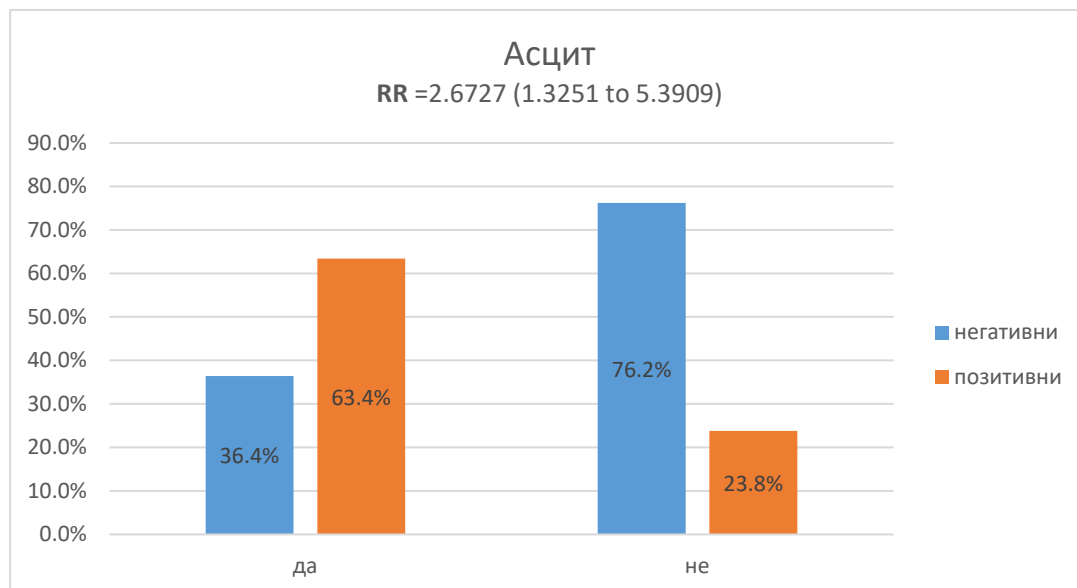
2.1. Цитология при илеус

Не се открива статистическа значимост за позитивността на пробата от присъствието на илеус. P=NS



Фигура №7: Резултати от цитологичното изследване на болните с илеус.

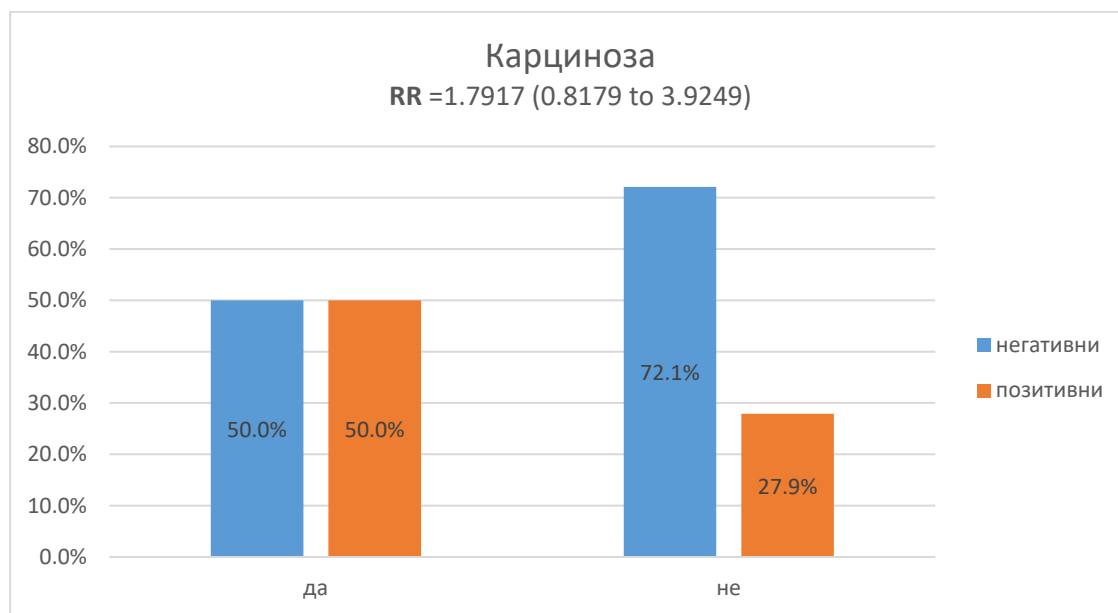
2.2. Цитология при асцит



Фигура №8: Резултати от цитологичното изследване на болните с асцит.

Прави впечатление, че 63,4% от болните с асцит имат позитивна цитология, а едва 23,8% от тези без асцит са с позитивна проба. Тук се открива статистическа значимост от $p=0.018$, при която наличният асцит оказва влияние върху позитивността на пробата. $RR = 2.6727$ (1.3251 to 5.3909)

2.3. Цитология при карцинозата



Фигура №9: Резултати от цитологичното изследване на болните с карциноза.

Позитивна цитология имат 50,0% от болните с карциноза спрямо 27,9% от тези без карциноза. Набелязва се тенденция, но няма статистическа значимост $p=NS$. $RR = 1.7917$ (0.8179 to 3.9249)

2.4. Цитология, разпределена по TNM

2.4.1. Позитивна цитология по T стадий

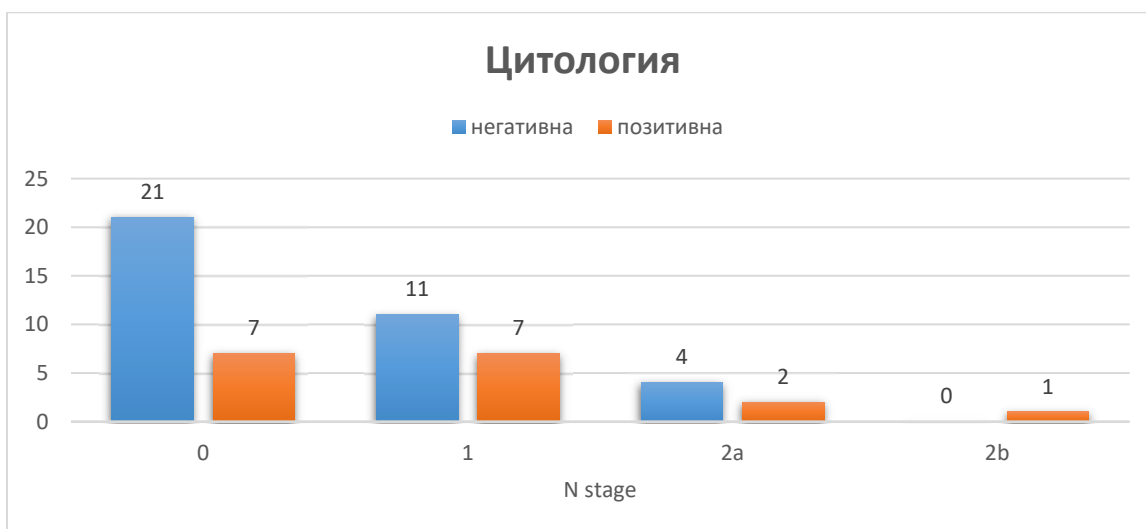


Фигура №10: Разпределение на резултатите от ПС по T стадий.

Процентното съотношение на позитивна цитология нараства с напредването на туморния процес към серозата. Прави впечатление, че 56,3% от болните в T4 стадий са с позитивна цитология, като се открива статистическа значимост на позитивния ПС с T стадия на онкологичното заболяване $p=0.046$.

2.4.2. Позитивна цитология по N стадий

Не открихме статистическа значимост на позитивния ПС по N стадий на КРК



Фигура №11: Разпределение на резултатите от ПС по N стадий.

2.4.3. Позитивна цитология по М стадий

Не открихме статистическа значимост и по М стадий:



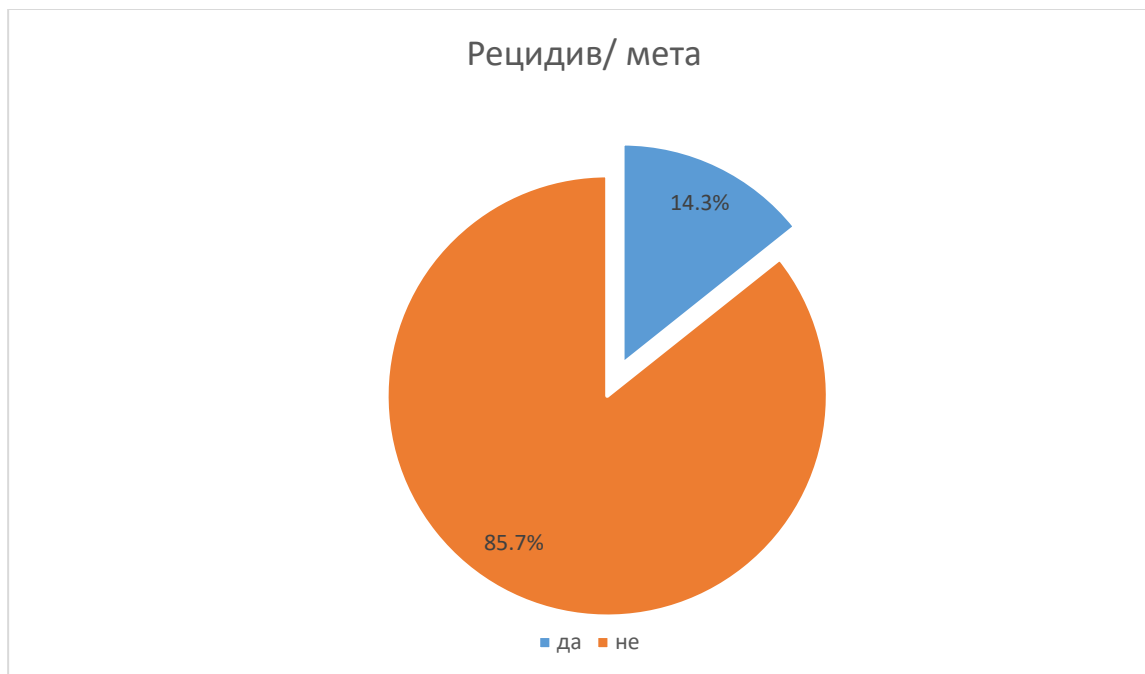
Фигура №12: Разпределение на резултатите от ПС по М стадий.

3. Проследяване на смъртността и авансиране на основното заболяване (рецидив/ метастаза)

Пациентите бяха проследени за срока на проучването, а именно 2017г.- 2019г. Бяха проведени телефонни интервюта, раковия регистър беше проучен за поява на рецидив, метастаза, както и за смъртен изход.

3.1. Рецидив/мета

От 53-мата болни, 11 завършиха с exitus letalis за срока на проучването. От останалите 42-ма болни, 6 показаха прогресия на основното заболяване при проследяването.



Фигура №13: Разпределение на пациентите, развили рецидив или метастаза.

3.1.1. Влияние на придружаващата патология

Таблица №8: Влияние на придружаващата находка върху прогресията на заболяването.

Патология	Рецидив/ мета		Общо		
	не	Да			
Илеус	Да	14/ 82,4%	3/ 17,6%	17	NS
	Не	22/ 88,0%	3/ 12,0%	25	
Асцит	Да	6/ 85,7%	1/ 14,3%	7	NS
	Не	30/ 85,7%	5/ 14,3%	35	
Карциноза	Да	1/ 25,0%	3/ 74,0%	4	P=0.001
	Не	35/ 92,1%	3/ 7,9%	38	

От представената по- горе таблица, не се открива връзка между наличието на илеус, асцит и последващ рецидив или метастаза. Впечатление прави, че такава корелация е налична при карциноза $p= 0.001$, като 74% от болните с

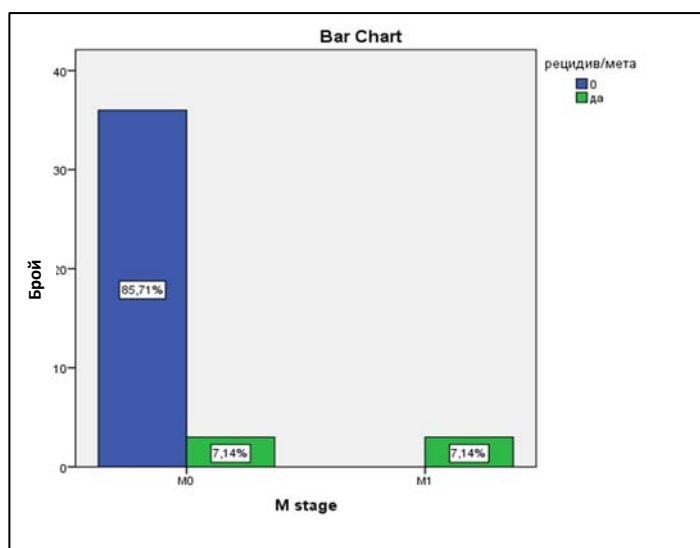
карциноза са проявили прогрес на онкологичния статус.(за карциноза: RR =9.5000 (2.7919 to 32.3257)

3.1.2. Рецидив/мета според TNM стадий

Разгледахме разпределението на рецидив/метастаза, според TNM стадирането. Не открихме такава зависимост по описаните T и N стадии. M1 пациентите по дефиниция са с метастази.

Таблица №9: Разпределение на контингента по рецидив/метастази според M стадия.

	Рецидив/мета	
	Не	да
M0	36/92.,3%	3/7,7%
M1	0/0.0%	3/100%



Фигура №14: Разпределение на контингента по рецидив/ метастази според M стадия.

3.1.3. Рецидив/ мета според клиничен стадий

Открихме връзка между клиничния стадий на онкологичното заболяване и вероятността за рецидив $p=0.001$, като 100% от болните в IV стадий и 19% от тези в III развиха рецидив.



Фигура №15: Дял на пациентите, развили рецидив или метастаза, разделени по клинични стадии.

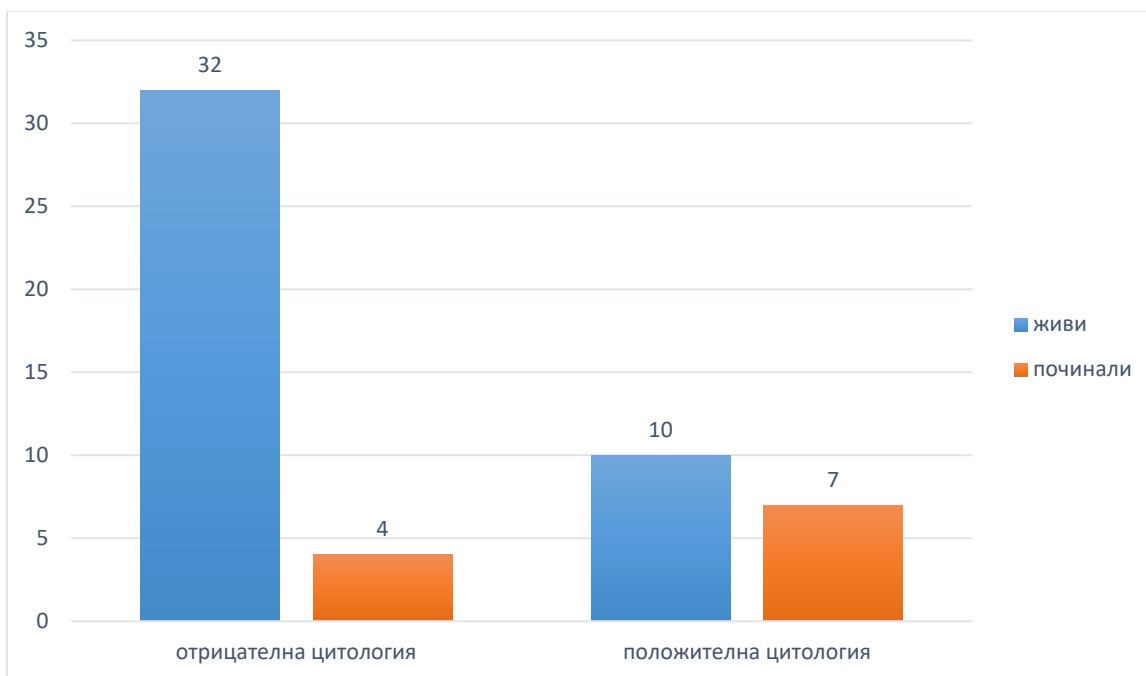
3.2. Анализ на смъртността

След проследяване на контингента пациенти, установихме exitus letalis при 11/ 20,8% болни. Тяхното разпределение според резултата от ПС е представен в долната таблица.

Таблица №10: Разпределение на смъртността според резултата на ПС.

Цитология	Живи/ Процент	Починали/ Процент
Отрицателна цитология	32/ 88,9%	4/ 11,1%
Позитивна по директен признак	5/ 55,6%	4/ 44,4%
Позитивна по косвен признак	5/ 62,5%	3/ 37,5%
Общо	42/ 79,2%	11/ 20,8%

Набелязва се корелация на смъртността с позитивния ПС. Впечатление прави, че от 11-те починали болни 7/63,6% са с позитивна цитология $p=0.018$. $RR=2.6727$ (1.3251 to 5.3909)



Фигура №16: Разпределение на смъртността според резултата от ПС.

Разгледана е и смъртността на пациентите с придружаваща находка, представена в следващата таблица, като болните оперирани в условията на спешност по повод на илеус и тези с налична интраоперативна карциноза или асцит показаха по-голям процент на смъртност.

Таблица №11: Разпределение на смъртността според придружаващата находка.

Патология		Екзитус		Общо	P
		Жив	Починал		
Илеус	Да	17/ 70,8%	7/ 29,2%	24	NS
	Не	25/ 86,2%	4/ 13,8%	29	
Асцит	Да	7/ 63,6%	4/ 36,4%	11	NS
	Не	35/ 83,3%	7/ 16,7%	42	
Карциноза	Да	4/ 40,0%	6/ 60,0%	10	P=0.003
	Не	38/ 88,4%	5/ 11,6%	43	

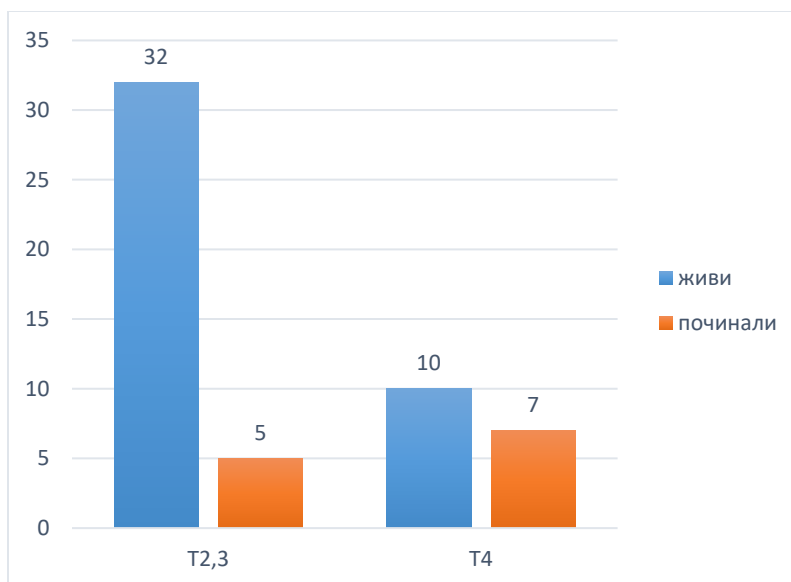
Статистическа значимост, обаче се открояви при пациентите с карциноза $p=0.003$, 6/ 60.0% от тях завършиха с exitus letalis в периода на проследяване.

Не открихме статистическа значимост на влиянието на стадия върху смъртността, но се забелязва тенденция с нарастване на стадия, процента на починали, да се увеличава. Липсата на статистическа значимост, свързваме с ниския брой на изследваната група пациенти, като се набелязва тенденция по М стайи, 50% от тези в М1 са екзитирали в процеса на проследяване, но няма статистическа значимост, най- вероятно дължаща се на ниския брой пациенти.

Таблица №12: Разпределение на смъртността според TNM стадия.

T stage	Екзитус		Общо	P
	Жив	Починал		
2	4/ 100%	0/ 0,0%	4	P=0.087
3	28/ 84,8%	5/ 15,2%	33	
4	10/ 62,5%	6/ 37,5%	16	
N stage				
0	23/ 82,1%	5/ 17,9%	28	NS
1	15/ 83,3%	3/ 16,7%	18	
2a	4/ 66,7%	2/ 33,3%	6	
2b	0/ 0,0%	1/ 100%	1	
M stage				
0	39/ 83,0%	8/ 17,0%	47	P<1
1	3/ 50,0%	3/ 50,0%	6	

Поради хетерогенността на броя пациенти, разпределени по Т стадий, решихме да обединим болните в Т2- и Т3 стадий. При така създамата се ситуация се открива корелация между смъртността и Т стадия на туморния процес. Близко 38% от тези в Т4 спрямо 14% от тези в Т2-Т3 завършиха с exitus. P=0.005.

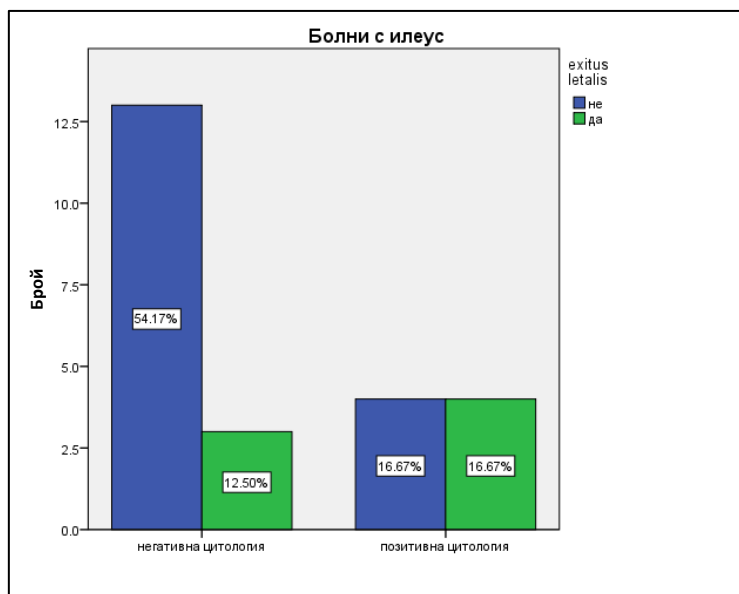


Фигура №17: Разпределение на смъртността според T стадия.

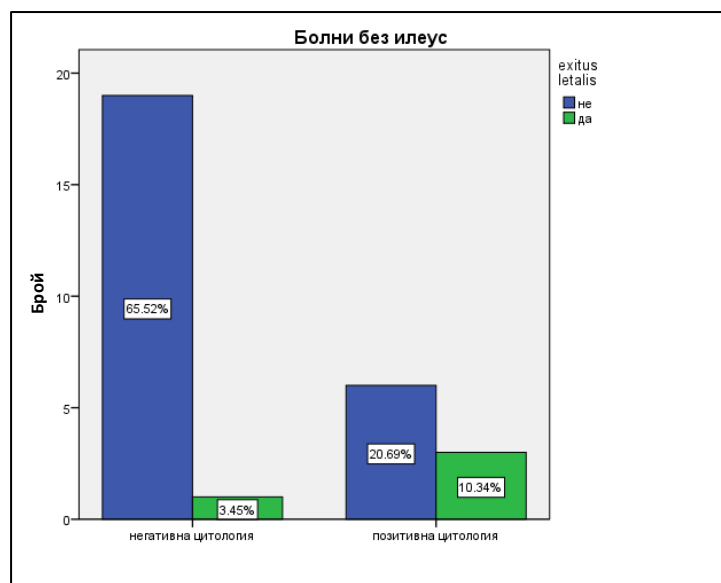
Фигурите по- долу представят предиктивната стойност на ПС за смъртността, като сме премахнали замъгляващите фактори.

3.2.1. Цитология при илеус/ смъртност

Набелязва се тенденция на позитивна цитология със смъртността на болните без илеус, като не се откри статистическа значимост $P=0.076$



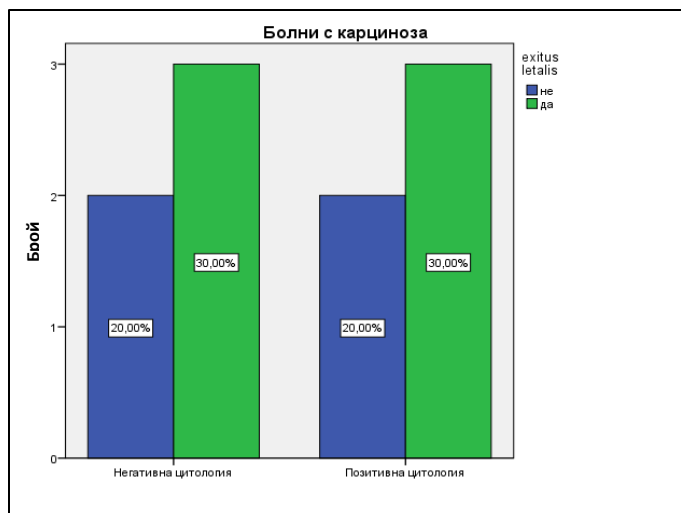
Фигура №18: Влияние на позитивната цитология при болните с илеус.



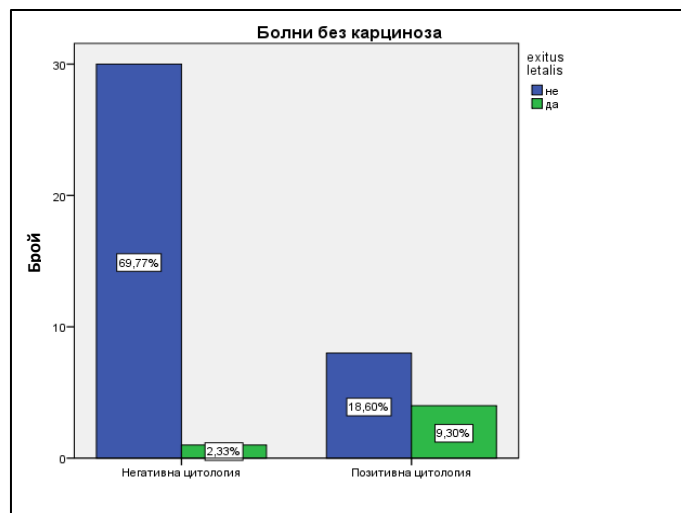
Фигура №19: Влияние на позитивната цитология при болните без илеус.

3.2.2. Цитология при карциноза/ смъртност

Открихме корелация на смъртността и позитивната цитология на пациентите без карциноза. От 43-мата болни без карциноза, от 5мата с позитивна цитология, 4 завършиха с exitus letalis при проследяването $P=0.017$. $RR=10.3333$ (1.2812 to 83.3413)



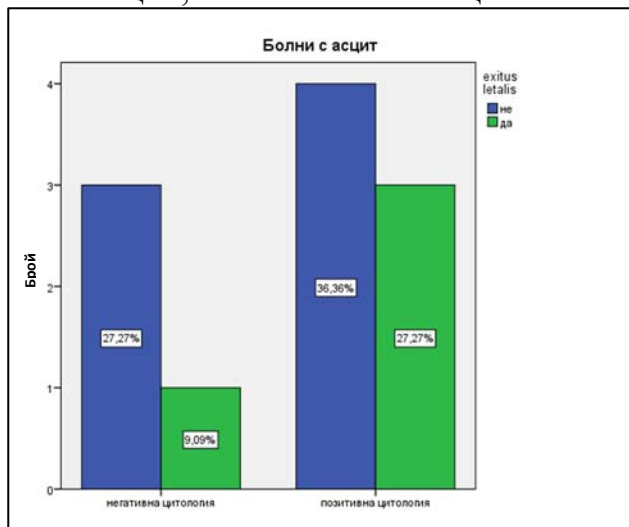
Фигура №20: Влияние на позитивната цитология при болните с карциноза.



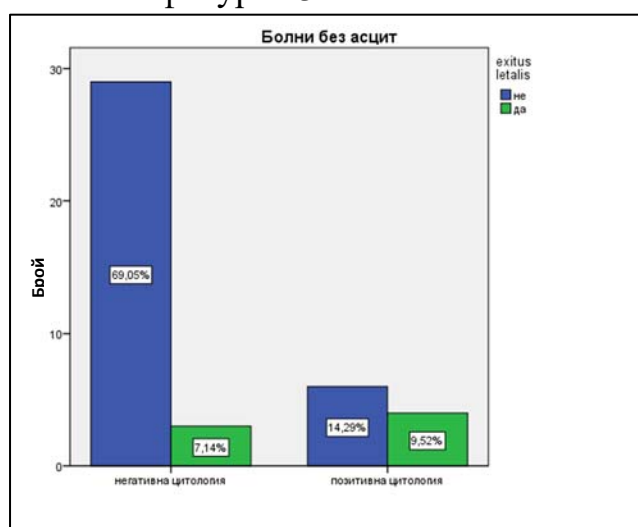
Фигура №21: Влияние на позитивната цитология при болните без карциноза.

3.2.3. Цитология при асцит/смъртност

Позитивната цитология не оказва влияние върху смъртността на болните с асцит, не така стоят нещата обаче, представени на фигура 23.



Фигура №22: Влияние на позитивната цитология при болните с асцит.

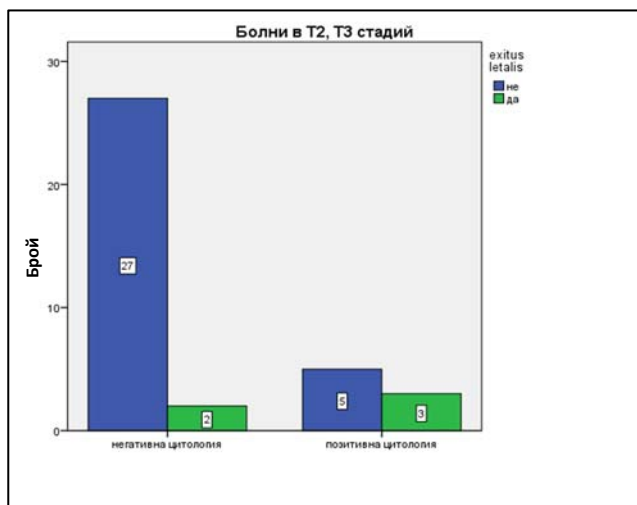


Фигура №23: Влияние на позитивната цитология при болните без асцит.

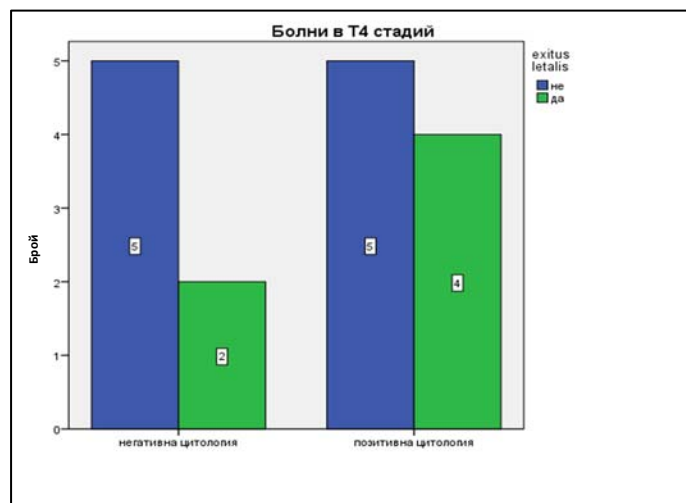
Прави впечатление, че от починалите 7 болни без асцит, 4/57% от тях са с позитивна цитология, като се открива статистическа значимост при тези пациенти $p=0.005$ $RR=4.2667$ (1.422 to 15.9376)

3.2.4. Цитология по TNM/ смъртност

Най- голям процент на положителен ПС се среща при болните с авансирал КРК и Т стадий. Що се касае до предиктивната му стойност за смъртността на проследената кохорта пациенти в Т4 стадий е незначителна. Не така стоят нещата при болните в по- ранен Т2-3 стадий, като тези с позитивна цитология, показват значително по- лоша прогноза и процент на смъртност $p=0.005$. $RR=5.4375$ (1.0880 to 27.1738)



Фигура №24: Влияние на позитивната цитология върху смъртността при болните в Т2, Т3 стадий.



Фигура №25: Влияние на позитивната цитология върху смъртността при болните в Т4 стадий.

Таблица №13: Влияние на позитивната цитология върху смъртността на пациентите, разпределени по N стадий.

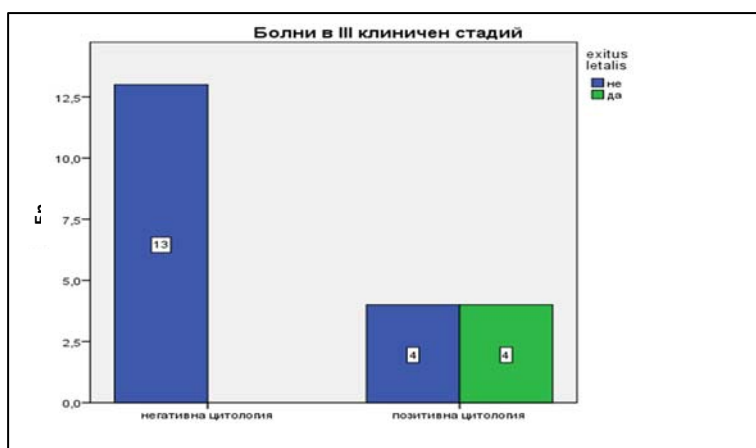
N stage	Екзитус		Общо	P	
	Цитология	Жив			Починал
0	Негативна	18/ 85,7%	3/ 14,3%	21	NS
	Позитивна	5/ 71,4%	2/ 28,6%		
1	Негативна	10/ 90,9%	1/ 9,1%	11	NS
	Позитивна	5/ 71,4%	2/ 28,6%		
2a	Негативна	4/ 100%	0/ 0,0%	4	P=0.067
	Позитивна	0/ 0,0%	2/ 100%		
2b	Негативна	0/ 0,0%	0/ 0,0%	0	////
	Позитивна	0/0%	1/ 100%		

Открихме корелация на позитивния ПС със смъртността по N сдай. P=0,018

3.2.5. По клиничен стадий

Разгледано по клиничен стадий на онкологичното заболяване, позитивната цитология корелира с по- голяма смъртност при болните в III стадий, като всички 4 с позитивна цитология са завършили с exitus letalis при проследяването.

Това обвързва болните с ПС с по- неблагоприятна прогноза P=0.012.
RR=4.2500 (1.8039 to 10.0132)



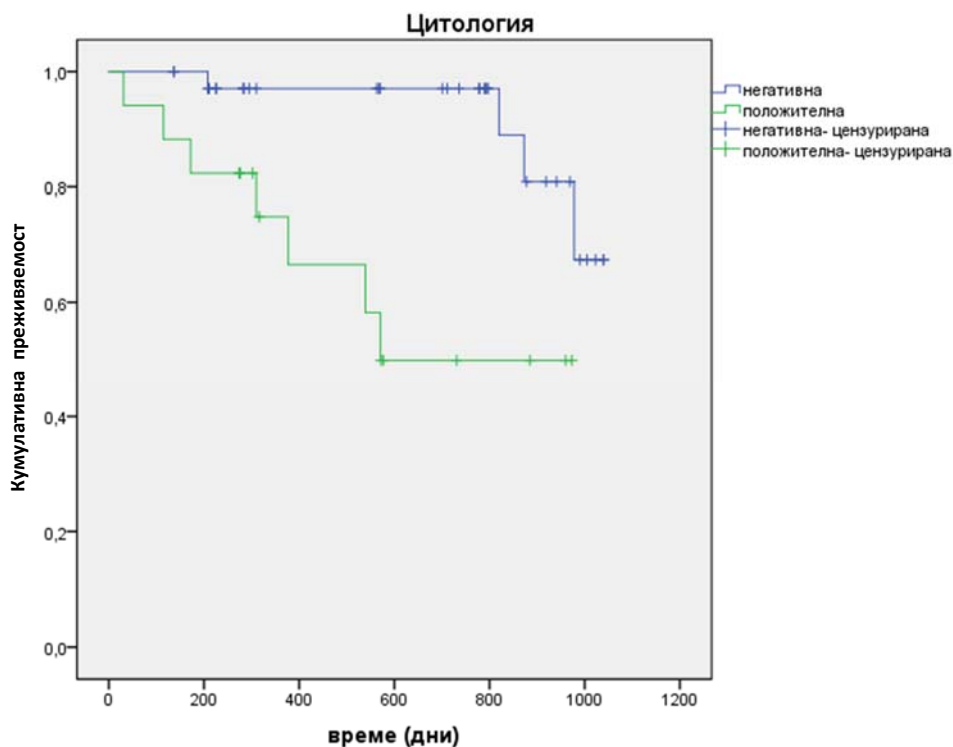
Фигура №26: Влияние на позитивната цитология върху смъртността при болните в III клиничен стадий.

3.3. Преживяемост

Таблица №14: Таблица на преживяемостта по Каплан-Майер според резултата от ПС.

цитология	Mean ^a			
	Средна преживяемост (дни)	Стандартна грешка	95% доверителен интервал	
			Долна граница	Горна граница
Негативна	975,870	30,963	915,182	1036,558
Позитивна	651,243	91,536	471,832	830,654
общо	877,386	44,161	790,830	963,941

От графиката се забелязва статистическата значимост на ПС като предиктивен и прогностичен фактор за преживяемостта на пациентите, като тези с позитивна цитология имат преживяемост от 651 дни спрямо 976 дни от тези с негативна. $P=0.002$



Фигура №27: Функция на преживяемостта според резултата от ПС.

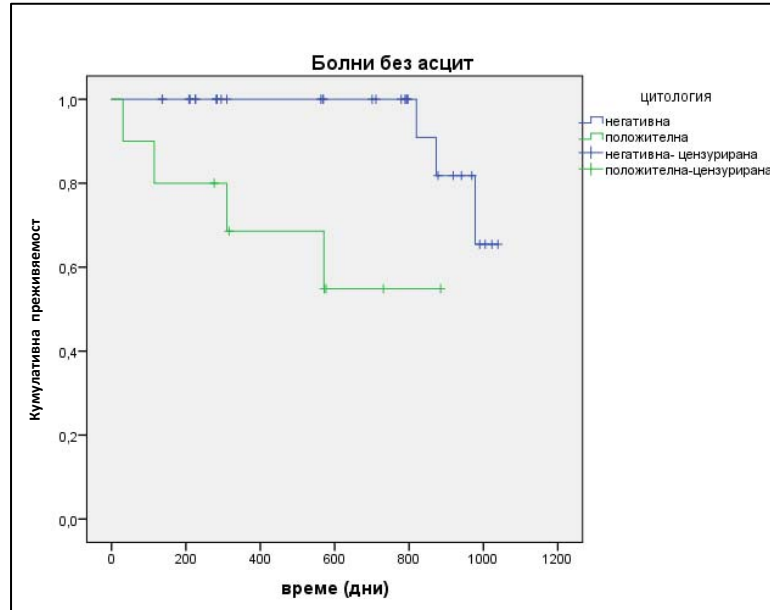
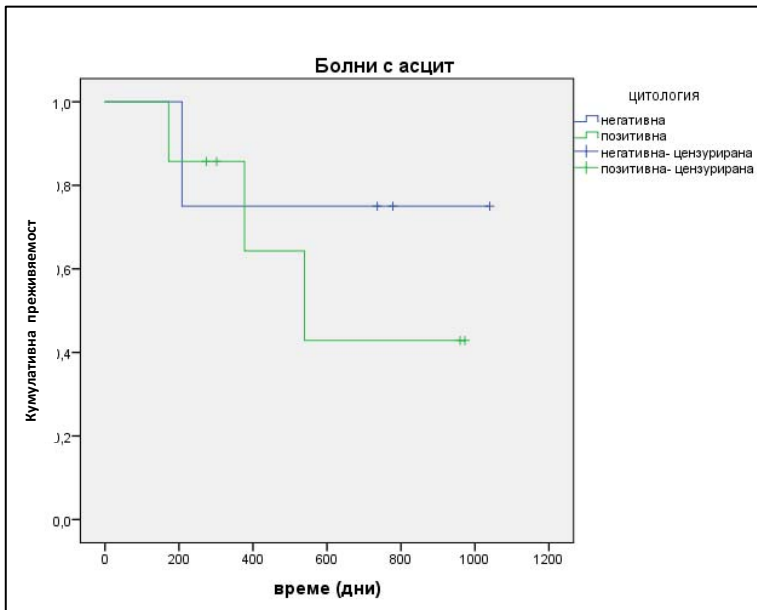
3.3.1. Болни с асцит

Таблица №15: Таблица на преживяемостта по Каплан-Майер според резултата от ПС и наличието на асцит.

асцит (да/не)		цитология		Mean ^a			
				Средна преживяемост (дни)	Стандартна грешка	95% доверителен интервал	
						Долна граница	Горна граница
да	негативна	832,000	180,133	478,939	1185,061		
	позитивна	637,857	133,972	375,272	900,442		
	общо	749,403	114,530	524,923	973,882		
не	Негативна	994,018	23,042	948,855	1039,181		
	Позитивна	613,823	108,481	401,200	826,446		
	Общо	913,187	44,126	826,700	999,674		
Overall	Общо	877,386	44,161	790,830	963,941		

В двете групи има по-ниска преживяемост на позитивните проби $P=0.008$, но статистическа значимост има при болни без асцит и положителна цитология.

Те са със средна преживяемост от 614 дни $P=0.002$



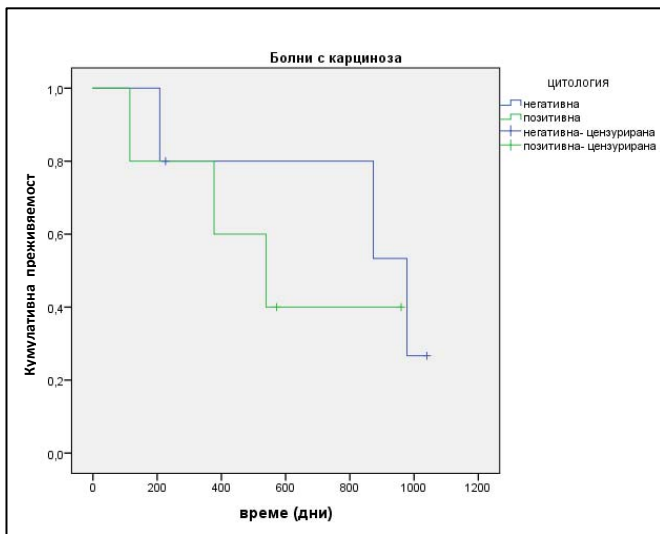
Фигура №28: Функция на преживяемостта според резултата от цитологията при пациентите с асцит.

Фигура №29: Функция на преживяемостта според резултата от цитологията при пациентите без асцит.

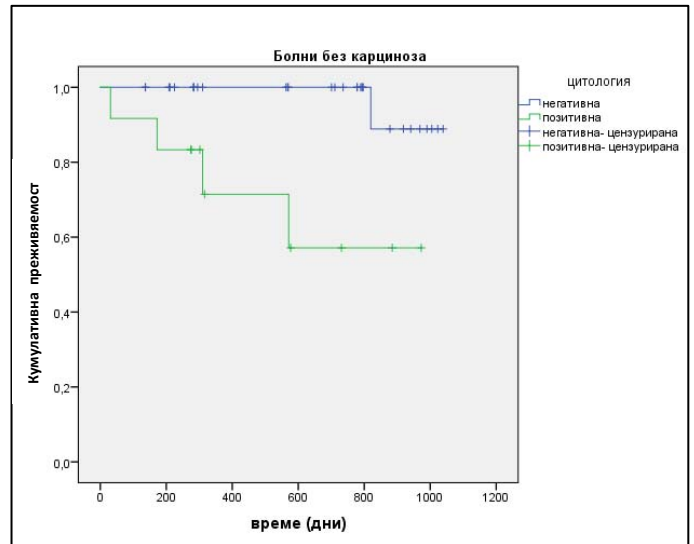
3.3.2. Болни с карциноза

Таблица №16: Таблица на преживяемостта по Каплан-Майер според резултата от ПС и наличието на карциноза.

		Mean ^a			
		Средна преживяемост	Стандартна грешка	95% доверителен интервал	
				Долна граница	Горна граница
карциноза	цитология				
да	Негативна	812,533	138,876	540,336	1084,730
	Позитивна	590,200	147,972	300,174	880,226
	Общо	694,129	112,542	473,547	914,710
не	Негативна	1014,667	22,942	969,701	1059,632
	Позитивна	691,393	112,384	471,120	911,666
	Общо	934,228	43,683	848,609	1019,847
Общо	Общо	877,386	44,161	790,830	963,941



Фигура №30: Функция на преживяемостта според резултата от цитологията при пациентите с карциноза.



Фигура №31: Функция на преживяемостта според резултата от цитологията при пациентите без карциноза.

И тук се набелязва тенденция за по-ниска преживяемост на болните с позитивна цитология, но статистическа значимост от $P=0.003$ се открива при тези, без асцит. Имат средна преживяемост от 691 дни при позитивност на ПС, спрямо 1015 дни от тези с негативна проба.

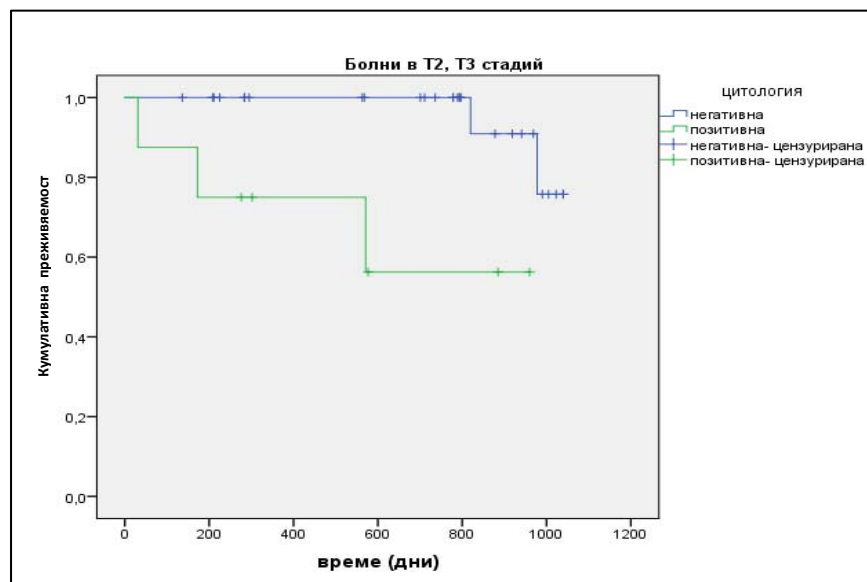
3.3.3. Пациенти TNM стадий

3.3.3.1. Болни в T2,3 стадий

Таблица №17: Таблица на преживяемостта по Каплан-Майер според резултата от ПС при пациентите в T2 и T3 стадий.

Цитология	Mean ^b			
	Средна продължителност (дни)	Стандартна грешка	95% доверителен интервал	
			Долна граница	Горна граница
Негативна	1010,606	20,095	971,219	1049,993
Позитивна	672,438	133,144	411,475	933,400
Общо	946,161	41,081	865,642	1026,680

Прави впечатление значително по-ниската преживяемост на болните с позитивна цитология от 672 дни спрямо тези с негативна- 1010 дни. Тук ПС е неблагоприятен прогностичен фактор $p=0.003$



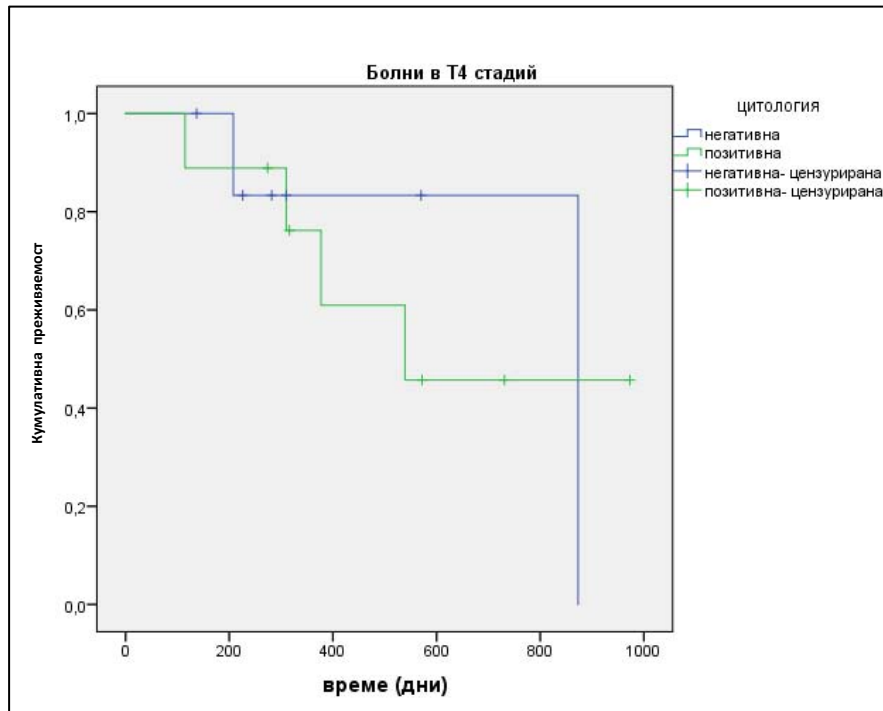
Фигура №32: Функция на преживяемостта според резултата от цитологията при пациентите в T2 и T3 стадий.

3.3.3.2. Болни в T4 стадий

Таблица №18: Таблица на преживяемостта по Каплан-Майер според резултата от ПС при пациентите в T4 стадий.

Цитология	Mean ^b			
	Средна преживяемост (дни)	Стандартна грешка	95% доверителен интервал	
			Долна граница	Горна граница
Негативна	762,167	143,085	481,720	1042,614
Позитивна	636,524	119,829	401,658	871,389
Общо	667,165	91,957	486,929	847,402

Пациентите с позитивна цитология преживяват средно 637 дни спрямо тези с негативна- 762дни. Получените резултати не са задоволителни за дефинитивно заключение и ПС в конкретната група пациенти не оказва влияние на преживяемостта.



Фигура №33: Функция на преживяемостта според резултата от цитологията при пациентите в T4 стадий.

3.3.3.3. Болни в N0

В таблицата е представена средната преживяемост на болните в N0 стадий:

Таблица №19: Таблица на преживяемостта по Каплан-Майер според резултата от ПС при пациентите в N0 стаий.

Цитология	Mean ^b			
	Средна преживяемост (дни)	Стандартна грешка	95% доверителен интервал	
			Долна граница	Горна граница
Негативна	929,000	31,147	867,951	990,049
Позитивна	668,143	170,285	334,384	1001,901
Общо	871,948	51,171	771,653	972,242

3.3.3.4. Болни в N1 стадий

В таблица №20 е представена средната преживяемост на болните в N1 стадий.

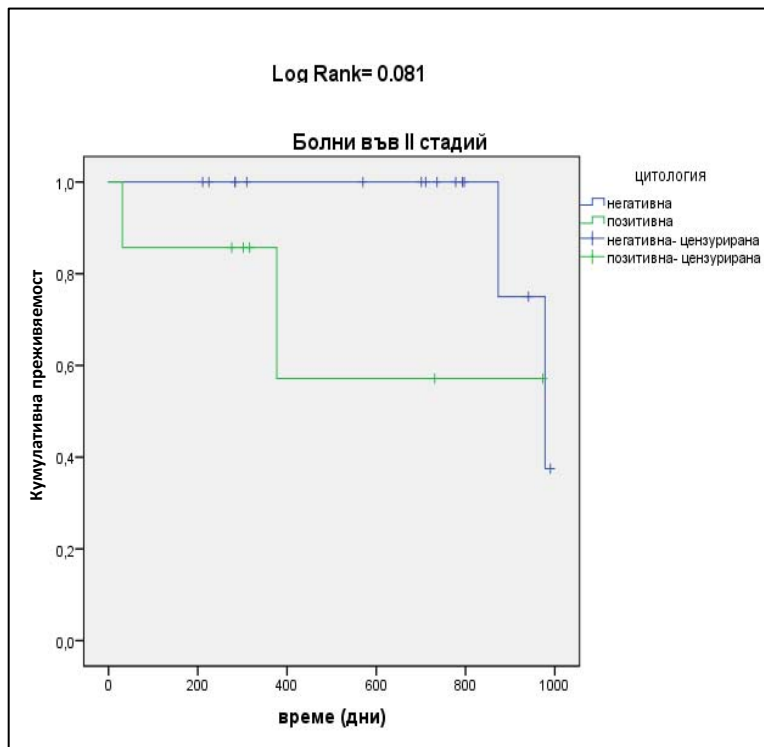
Прави впечатление, че болните с положителна цитология в N0 и N1 стаии имат по кратка преживяемост с около 200 дни спрямо тези с негативна. Набелязва се тенденция, но не се открива статистическа значимост по N стадий.

Таблица №20: Таблица на преживяемостта по Каплан-Майер според резултата от ПС при пациентите в N1 стаий.

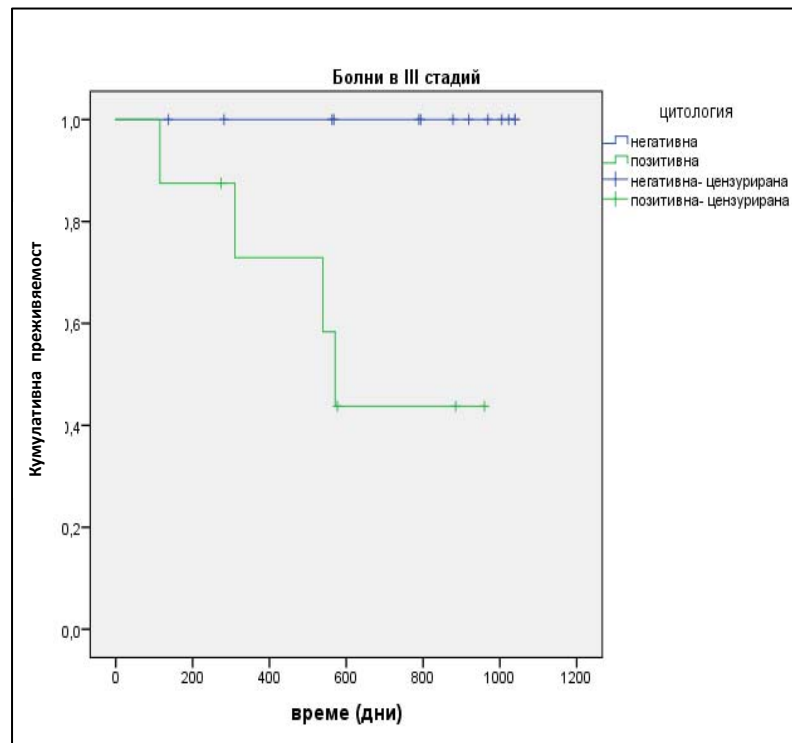
Цитология	Mean ^b			
	Средна преживяемост (дни)	Стандартна грешка	95% доверителен интервал	
			Долна граница	Горна граница
Негативна	964,364	72,116	823,015	1105,712
Позитивна	786,833	104,603	581,812	991,854
Общо	913,364	66,934	782,172	1044,555

3.3.4. Според клиничния стадий

Набелязва се тенденция на преживяемостта спрямо клиничния стадий и позитивната цитология, но статистическа значимост от $P=0.005$ се откроява само при болните в III стадий.



Фигура №34: Функция на преживяемостта според резултата от цитологията при пациентите във II клиничен стадий.



Фигура №35: Функция на преживяемостта според резултата от цитологията при пациентите в III клиничен стадий.

VI. ДИСКУСИЯ

Тук като обект на нашето проучване е дискутабилната роля на перитонеалния смив (ПС), като предиктивен и прогностичен фактор при оперирани пациенти, по повод на колоректален карцином и използването му в преценката за осъществяването на адювантна химиотерапия, и/или HIPEC.

Последните проучвания идентифицират само ограничен брой пациенти, подходящи за екстензивно хирургично лечение и хипертермична интраперитонеална химиотерапия (HIPEC) с обещаващи резултати по отношение, както на възстановяването от заболяване, така и на общата преживяемост.

Неотдавна беше предложена широка хирургия и HIPEC за предотвратяване на перитонеалния рецидив при избрани случаи, за които се установи, че имат напреднал муцинозен рак с положителна перитонеална промивка. Въпреки че първите резултати изглеждат обещаващи, такъв подход все още е само изследователски.

Перитонеумът е често място на метастазиране на колоректалния карцином. Интраперитонеалното разпространяване има лоша прогноза и често се счита за терминален стадий на заболяването. При колоректалния рак, перитонеумът е второто място на метастазиране, след това на черен дроб. Проучвания показват, че близо 40-80% от починалите по повод на КРК имат развити перитонеални метастази.

Перитонеалният смив е представен през 1950г. като средство за идентифициране на разпространение на туморни клетки, невидими при

макроскопски оглед на перитонеалната повърхност. При някои пациенти позитивната цитология при ПС може да бъде единственото доказателство за авансиране на туморния процес.

Доказано е, че ПС е полезен като прогностичен фактор при пациенти със стомашен карцином, карцином на панкреаса и злокачествени гинекологични заболявания.

Вземането на перитонеален смив е рутина в онкогинекологията. Основната цел на перитонеалния смив е да установи дали има малигнени клетки извън мястото на първична локализация на тумора. Той е бил включен още през 1975г. в Международната Федерация по Гинекология и при стадирането на овариалния карцином, като позитивните цитологии са свързвани с неблагоприятна прогноза.

Както споменахме, клиничното значение на перитонеален смив при пациенти със стомашен карцином се е доказал многократно при редица проучвания. [22] Противоречиви са обаче данните при болни с колоректален карцином [23] Сегашното проучване използва описаните материали и методи, за да изясни предиктивната и прогностична значимост на ПС при болни с КРК.

Цитологичната оценка при тези болни все още не е обследвана задълбочено.

От описания литературен обзор се забелязва големият диапазон на позитивни резултати на ПС, в граници от 2,1% до 52% [24] Това най-вероятно се дължи на изобилието от техники за детекция на свободните интраперитонеални туморни клетки в ПС, използвани в различните проучвания. Впечатление прави и различните критерии, използвани при подбора на пациенти.

За разлика от Kanellos et all. [25], които филтрират болните в терминален стадий и In Shingo Noura et all [26][27], които изключват всички болни с асцит или илеус, в контингента ни включихме всички болни, оперирани по повод на КРК и преминали през нашето отделение, дори тези в условията на спешност. Ние не поставихме филтър на болните, подложени на неoadювантната химиотерапия. Обследвахме и пациентите в терминален стадий на онкологичното заболяване, подложени на палиетивна интервенция или биопсия. Проследихме значението на тяхната проба като предиктор на прогресия на онкологичния статус.

Някои автори се спряха на имуноцитохимичен [28][29] или PCR [30][31] анализ на перитонеалния смив на пациентите с КРК. Въпреки по-голямата чувствителност на двата метода, тяхната значимост като фактор, определящ преживяемостта е незадоволителна. Оказва се, че въпреки по-малката точност на конвенционалната цитология, способността да се определи количеството на свободни туморни клетки в перитонеалния смив е клинично по-значимо и приложимо от това, да бъде доказано само присъствието им, както е при PCR и имуноцитохимията. Поради по-голямата ѝ достъпност, бързина и ниска цена, ние се спряхме на конвенционална методика на перитонеален смив.

От разгледаните 53-ма болни, 17/32% бяха с позитивна цитология. Получените данни съвпадат с описания по-горе диапазон. Резултатът е дори по-голям от 8,4%, което е средната стойност на позитивни резултати на ПС по конвенционална методика, описана от метаанализ на Bosanquet DC et all. [32]

Повечето проучвания водят статистика за възрастта на пациентите, която не се различава от тенденциите в развитието на заболяването. Но открихме само едно, което да корелира възрастта на болните с получената цитология.

Боку и сътр. разгледали 50 пациенти и установили значителна разлика във възрастта на пациентите с позитивна цитология. Позитивните проби на ПС се характеризирали със средна възраст от 48 г., докато негативните – със средна възраст 73г. Няма доказателства, които да обяснят, защо позитивния ПС преобладава в младата група пациенти, но Боку смята, че най-вероятно това е следствие на по-добрите реактивни способности на младия организъм и по-голямата подвижност на пациентите в активна възраст.

Половата принадлежност на обследваните 53-ма болни в нашето проучване беше: 28 жени/ 25 мъже. Подобно на всички проучени резултати от литературния обзор, не се откри връзка на позитивността на ПС с пола на пациента. ($P>1$) Средната възраст на нашите болни е 66, 77г +/- 9,8г, като е по-висока от повечето проучвания. Възрастовият диапазон отговаря на дизайна на нашето проучване и включените болни, постъпили и оперирани по спешност. Това е предпоставката те да са в напреднал онкологичен стадий, коморбидитет и съпътстващи находки, като асцит, илеус и карциноза, които утежняват прогнозата. За разлика от Боку et al. [33] ние не открихме корелативна връзка на ПС с възрастта на болните. Поради описаната по-горе характеристика на нашето проучване, а именно 41 болни с възраст >60г., е уместно по-детайлно проучване в тази насока.

Разгледахме по отделно предложените критерии, описани от Hase et al., [34] тяхното влияние върху позитивността на пробата и влиянието им върху пациента. От направения обзор прави впечатление, че болшинството от проучвания намират корелативна връзка между позитивността на ПС и дълбочината на инвазия на тумора [35][36] Обследваните от нас пациенти са с авансирал КРК, при което нямаме болни в T1 стадий. Имаме 1/5,9% болни в T2 стадий с позитивна цитология, 7/41,2% с T3, и 9/52,9% от тези в T4.

От така описаната група не се открива статистически значима разлика от Т стадия. Не така стоят нещата, ако обединим болните в Т2/3 стадии, подобно на Passot et al. [37] и ги сравним с тези в Т4.

По този начин, ние също открихме корелация на позитивната цитология с Т стадия. Най-отличителен възход на позитивност открихме в прехода между Т3-Т4. Това се различава от получените резултати на Канелос et al., но се дължи на липсващия брой Т1 пациенти в нашето проучване и малкия брой, едва 5 болни в Т2 стадий.

Не бива да се пропускат и резултатите на пациентите в Т2 стадий, като тези с позитивна цитология в проучвания като на Vogel et al., [38] доказано имат намалена 5-годишна преживяемост и по-висок риск за рецидив или метастази. Ние не открихме такава връзка, като единственият пациент при нас с позитивна цитология в периода на проследяване, не разви никое от описаните усложнения. Поради ниския брой пациенти от тази група, ние не може да дадем дефинитивно заключение в това отношение. На фона на направения литературен обзор и при селекция на друг филтър за подбор на пациенти, е уместен по-задълбочен анализ, защото често именно тези пациенти в Т2 стадий са подценявани в приложението на химио-, лъчетерапия и НІРЕС.

Що се отнася до болните в Т3-Т4 стадии: от екзитиралите 11 пациенти, 6/ 54,5% са с позитивна цитология, а от 5-мата с авансиране на основното заболяване, позитивност се прояви при 2/ 40%

В това отношение ПС е лош прогностичен фактор за преживяемостта и контрола на онкологичното заболяване.

Въпреки малкия брой болни в T2 стадий, свободни туморни клетки се откриха в цитологичния резултат на един от тях, при липса на туморна инвазия в серозата. Това е в подкрепа на работата на Vogel et al , говореща за туморно клетъчна ексфолиация от други фактори. Подобно на последния, ние не открихме корелативна връзка от N и M стадия с позитивността на цитологията.

Проследихме и влиянието на клиничния стадий върху позитивността, като се откри тенденция с нарастване на стадия, да се увеличава броя на позитивни резултати, без да се докаже статистическа значимост. В подкрепа на нашия резултат е и проучването на Sung Jung Bae, [39] при който 4-ри от 6-те позитивни цитологии са болни във II стадий. При нас най- голям процент на позитивност се откри при болните в III стадий- 38% от тях и IV стадий 33%.

Въпреки че Угур Гузулан и сътр. получили противоположни резултати на написаното до момента, те открили връзка на позитивността на цитологията със съпътстващата патология, а именно: илеус, асцит, туморна некроза, перфорация и др.

От 13-те болни с асцит в нашето проучване позитивираха 8/ 61,5% спрямо 10/22,7% от тези без асцит, с което подкрепяме твърдението на Угур Гузулан и откриваме статистически значимо ($p=0.015$) присъствието на асцит към позитивността на пробата.

Що се касае до болните с карциноза, 50% от тях имат позитивна цитология спрямо 27,9% от тези без споменатата находка. Набелязва се тенденция, без да се открие статистическа значимост. Такава е открита при проучването на Hase et al, при който 9 от 22-ма болни с позитивна цитология или 41% от тях са били с карциноза. Разликата в нашия резултат се дължи най- вероятно на малкия

брой пациенти спрямо 140-те болни на Hase et al, особено тези с карциноза-10 от тях, поради което е необходимо по-задълбочено проучване. [34]

Жизненоспособността на екфолираните туморни клетки в перитонеалната кухина е многократно доказвана в проучвания. [40][41] Възможността на тези клетки да се имплантират и пролиферират е очевидна. Затова се опитахме да оценим значението им като прогностичен и предиктивен показател при пациенти с колоректален карцином.

Проучвания на Kanellos et al; Hase et al., [25][34] съобщават за значително повишена честота на постоперативна перитонеална карциноматоза и локален рецидив при пациенти със свободни туморни клетки в перитонеалната кухина, доказани при цитологията на перитонеален лаваж.

От разгледаните 53-ма болни, 11 завършиха с exitus letalis в срока на нашето проучване и проследяване- януари 2017г. до декември 2019г. От останалите 42-ма болни, едва 6/14,3% показаха прогресия на онкологичното си състояние.

От 6 болни с рецидив и/ или метастаза, само 1 беше с позитивна цитология. Противоположно на описаното до тук, ние не открихме статистическа значимост на ПС, като предиктивен фактор за рецидив или метастаза на проследяваните от нас пациенти. Това е в подкрепа на проучването на Vogel et al., при които никой от пациентите с позитивна цитология, не е проявил прогрес на патологията.

Причината за това в двете проучвания е най- вероятно малкият брой включени пациенти, късният момент на тяхното диагностициране, изобилието от болни с авансирал, нерезектабилен колоректален карцином, такива подложени на палиетивни (хигиенни) операции в условията на спешната хирургия. Краткият

срок за проследяване не е за подценяване. За целта бе използвана абдоминална ехография, компютърна томография, ПЕТ- КТ на 3,6,12,24 месеца от оперативната интервенция, не рядко пропускана по вина на пациента.

11/ 20,8%- те болни завършили с exitus letalis в нашето проучване са сравними с тези в другите обследвания, включващи пациенти, постъпили и оперирани в условията на спешност. С позитивна цитология бяха 7/ 63,6% от тях . Откривайки корелативна връзка между смъртността и позитивния перитонеален смив, той се доказва като неблагоприятен прогностичен фактор.(P=0.018) От проследените усложнения, като илеус, асцит и карциноза, последната се открие с най- висок процент на смъртност, като 60,0% 6/10 болни завършиха със смъртен изход. Това е в корелация с други проучвания. [42] Обяснява се с факта, че КРК е третият по честота на перитонеална дисеминация. Тя е краен етап на онкологичното заболяване, често откривана интраоперативно. Такъв беше случаят и при 10-мата наши болни, при които беше извършена палиативна операция. Перитонеалният смив не изпълнява предиктивна или прогностична стойност при тези болни, но не бива да се подценява ползата му при болни в по- ранен стадий.

Ние открихме, че при болните без съпътстващ илеус, асцит или карциноза, позитивната цитология е прогностичен белег за смъртността на тези пациенти. Въпреки че при болните с илеус не открихме статистическа значимост, се набеляза тенденция, като 5/7- те болни с позитивна цитология завършиха с exitus letalis. Обясняваме това със спешността в момента на сдобиването на пробата. Наличието на трансудат, изобилие от мезотелни, дегенеративни клетки и такива, участващи във възпалението. Магнитното сепариране, използвано от Wong et all., [43] отстранява този проблем. Ние не

разполагаме с техниката, необходима за осъществяване на това и избягвахме допълнителното усложняване на метода.

Значението на ПС е дори по- голямо при болните без карциноза. От 43-мата болни без карциноза, разгледани от нас, 5 позитивираха ПС, 4-ри от тях завършиха с exitus в периода на проследяване. (P=0.017)

Сходни резултати са и при болните без асцит и позитивна цитология, като 4/7 от тях завършиха с exitus.(P=0.005) С това нашето проучване съвпада с обследвания на Hase Kanellos et all. [25][34] като подчертава ПС за фактор, предвещаващ лоша прогноза при пациентите, постъпили планово в клиниката, в ранен стадий на тяхното заболяване. Смятаме, че ПС може да бъде важно прогностично средство за този тип болни, използвано в избора на пациент съобразено лечение, намаляващо постоперативните усложнения и удължаващо живота.

От много години пациентите с перитонеална карциноматоза по повод на КРК, са подлагани на системна химиотерапия, без да се оказва съществено влияние на общата им преживяемост. Самостоятелното използване на системна химиотерапия и напредъка на моноконални антители нямат лечебен потенциал и не подобряват статистиката. В последните години обаче с въвеждането на циторедуктивната хирургия и HIPEC, концепцията и получените резултати са значително подобрени, като 5-годишната преживяемост при някои проучвания достига 50% [44]

Cashin et all получили отлични резултати при приложението на HIPEC и sequential intraperitoneal chemotherapy (SPIC). Болните подложени на описаното са в T3- T4 стадий, като тези в по ранен клиничен стадий не се възползвали от методиката при което някои от тях авансирани.

Перитонеумът се приема за крайна граница на разпространение на КРК, но Sadeghi et all забелязали, че 25% от проследяваните от тях болни завършили с exitus letalis без да има видими данни за перитонеално заболяване по време на операцията. [45]

Все още няма унифицирани критерии, по които болните в ранен онкологичен стадий да бъдат подложени на циторедуктивна хирургия + HIPEC.

Много автори подкрепиха ролята на перитонеалния смив и вероятната му полза при планови болни в ранен онкологичен стадий. Доказани са негативните последствия на позитивна цитология в I и II клиничен стадий. Към днешна дата, адювантна химиотерапия не се препоръчва рутинно при пациенти във II клиничен стадий, тъй като се считат с нисък риск. Ако се докаже корелативна връзка между позитивната цитология и неблагоприятната прогноза за рецидив и преживяемост, ПС може да се окаже полезно средство в селекцията на пациенти за системна или интраперитонеална химиотерапия. По тази причина, Noura et al [26] в тяхното проучване подложили 31 от техните 52- ма пациенти с позитивна цитология на интраперитонеална химиотерапия. Те били във II и III стадий. Именно тези болни в периода на проследяване показали по-добра преживяемост и липса на рецидив и/ или метастаза. [46]

Поради невъзможността да бъде извършен HIPEC в нашата клиника, ние нямаме заключения в тази насока, но на базата на литературния обзор, получените резултатите и неблагоприятния ефект на позитивната цитология при нашите пациенти е необходимо по-детайлно проучване на ефекта на циторедуктивна хирургия + HIPEC за тези болни.

Сравнявайки преживяемостта, ние не постигнахме такива резултати, тъй като нямаме болни в I клиничен стадий, а от тези във II не се откри статистическа

значимост. Такава беше открита при болните в III стадий. Всички 4-ма болни с позитивна цитология завършиха с exitus при проследяването. При тези болни не се откри полза за преживяемостта от приложената системна химиотерапия, но такава от цитираните проучвания би могло да има при прилагането на интраперитонеална химиотерапия. За целта е необходимо по-голямо проспективно, многоцентрово проучване, сравняващо двата метода и ролята на ПС.

За разлика от Vogel et al., [47][48] който не намира връзка с преживяемостта, ние открихме че проследяваните от нас болни с позитивна цитология на ПС имат по- малка преживяемост от 651 дни спрямо тези с негативна 976 дни. ПС е неблагоприятен фактор на притежаващите го болни. $P= 0.002$. Това е в подкрепа на проучвания на S.J.Вае и S. Rekhraj [39][49]

Болните с описаната придружаваща находка: илеус, асцит, карциноза- имат обяснимо по- ниска преживяемост. Позитивният ПС обаче на обследваните пациенти се прояви, като допълнителен отежняващ фактор. По- ниската преживяемост на тези болни прави впечатление. Не само това, но при болните без илеус, асцит и карциноза, ПС се прояви като самостоятелен прогностичен фактор. Болните с позитивна цитология имаха намалена преживяемост от ~ 250 дни

VII. ИЗВОДИ

1. По литературни данни мястото на перитонеалния смив в колоректалната хирургия е противоречиво.
2. Получаването на пробата за ПС интраоперативно удължава оперативната интервенция между 1-2мин., а средната цена на проучването, е цената на обичайно цитологично изследване (около 30лв)
3. От придружаващата патология, за позитивността на пробата се откри корелативна връзка само при пациентите с асцит (позитивен ПС при 23,8% без асцит спрямо 63,4% с асцит $P=0.018$). Що се касае до туморната характеристика, влияние оказва само степента на инвазия на тумора (Т стадия), като позитивната цитология нараства с напредването на туморния процес към серозата $p=0.046$.
4. Позитивната цитология на ПС е един неблагоприятен фактор за смъртността и преживяемостта на пациентите в проучването. Позитивността на пробата е с по- голяма статистическа значимост при пациентите в ранен Т2-3 стадии на онкологичното заболяване и при тези без съпътстващи находки като: илеус, карциноза, асцит.
5. ПС е прогностичен и предиктивен фактор при пациентите с КРК. Той е подходящ в селекцията на болни с висок риск. Може да се използва в индивидуалния подход и създаването на пациент съобразено лечение.

VIII. ПРИНОСИ

1. Приноси от теоритично- научен характер

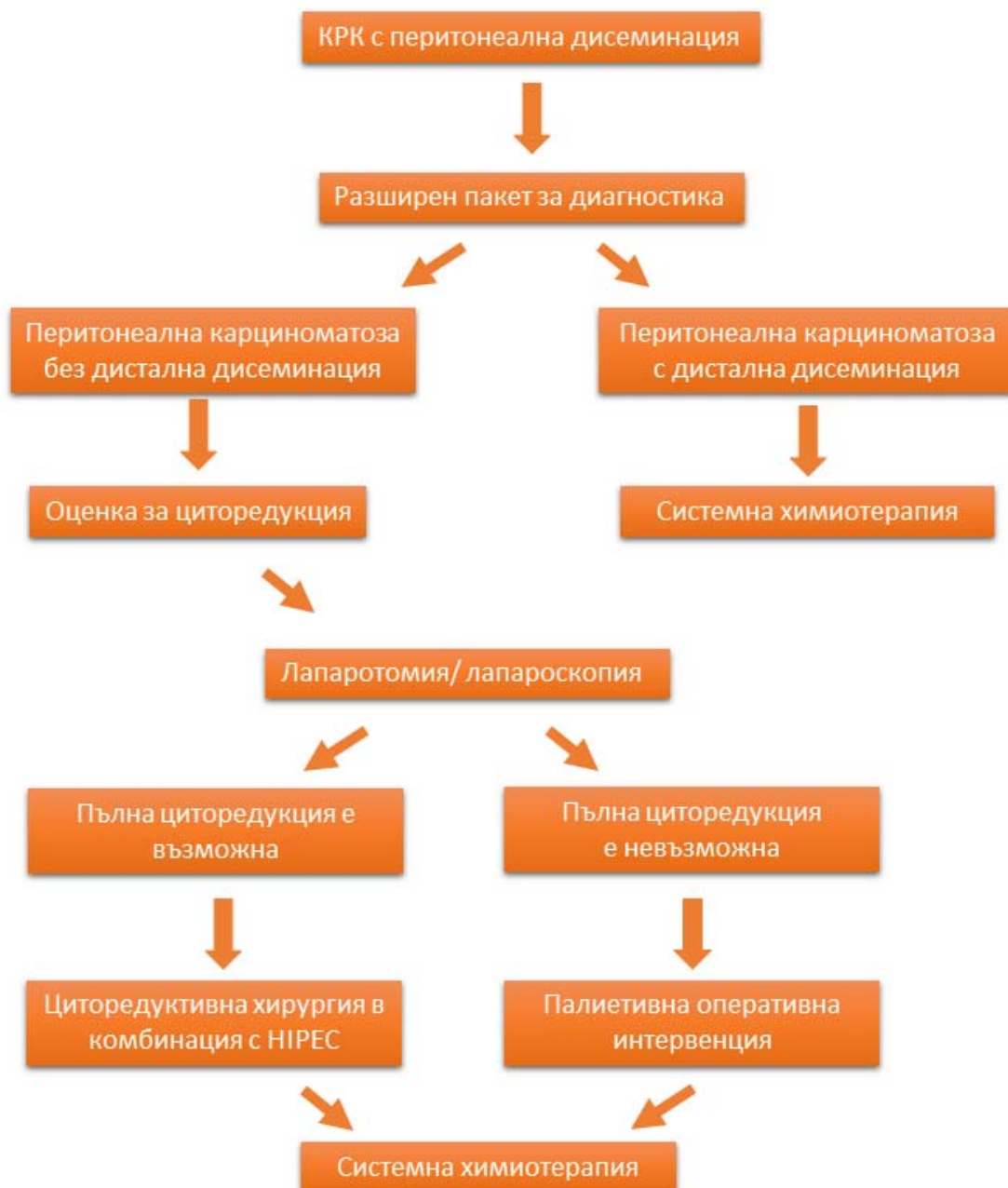
- 1.1. Направени са базисни проучвания за приложението и методите за изследване на перитонеален смив в колоректалната хирургия
- 1.2. Потвърдена е ролята на позитивен перитонеален смив в прогнозата на пациенти с колоректален карцином без перитонеални метастази и в ранен стадий на онкологичното заболяване

2. Приноси от научно- практичен характер

- 2.1. Въведен е пробиран алгоритъм за вземане и диагностична употреба на перитонеален смив.
- 2.2. Създаден е и пробиран метод за терапевтично поведение включващ пациентите с позитивен перитонеален смив.
- 2.3. Прецизира се ролята на перитонеалния смив като фактор в гайдлайна на поведение при пациентите с КРК.

IX. ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение №1: Клиничен подход при малигнитет на перитонеалната повърхност от дебелочревен произход.



Приложение №2: Протоколо за преценка на терапевтично поведение при малигнитет на перитонеалната повърхност.

TABLE 2. Clinical pathway for the management of peritoneal surface malignancies of colonic origin database sheet

Institution _____ Patient Number _____ DOB _____ Sex M _____ F _____ Surgeon _____
 Date of Cytoreductive Surgery _____ OR Time _____ EBL _____ PRBC's _____ Ascites Drained _____
 HIPEC Yes _____ No _____ Open _____ Closed _____ Drug _____ Dose _____ Inflow Temp _____
 EPIC Yes _____ No _____ Drug _____ Dose _____ Number of Days _____

Cytoreduction Details

Anastomoses

SB-SB _____
 Gastro-SB _____
 SB-Colon _____
 Colon-Colon _____
 Colon-Rectum _____
 SB-Rectum _____

EXTENT OF RESECTIONS

Colon _____ SB _____
 Low Anterior _____
 Spleen _____ Panc _____
 Gallbladder _____ Bladder _____
 G Oment _____ L Oment _____
 Liver mets _____ Stomach _____
 Uterus _____ Ovaries _____
 Other _____

PERITONECTOMIES

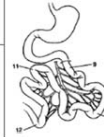
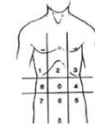
Parietal _____
 Pelvic _____
 Omental Bursa _____
 RUQ _____ LUQ _____

PCI SCORE			
CT/Laparosc	Regions	Lesion at Exploration	Lesion Post Surgery
	0 Central		
	1 Right Upper		
	2 Epigastrium		
	3 Left Upper		
	4 Left Flank		
	5 Left Lower		
	6 Pelvis		
	7 Right Lower		
	8 Right Flank		
	9 Upper Jejunum		
	10 Lower Jejunum		
	11 Upper Ileum		
	12 Lower Ileum		
	SCORE		

LESION SIZE SCORE

LS 0	No Tumor Seen
LS 1	Tumor up to 0.5 cm
LS 2	Tumor up to 5.0 cm
LS 3	Tumor > 5.0 cm or confluence

	CT	At Exploration	Post Surgery
Zone II Involved Y or N			
Small Bowel Class			



Colostomy: Y _____ N _____ Permanent: Y _____ N _____
 Ileostomy: Y _____ N _____ Permanent: Y _____ N _____

CC SCORING	RR SCORING
No Disease :CC 0: _____	R0: _____ Complete removal of all visible tumor, negative cytology or negative microscopic margins
<= 0.25 cm : CC 1: _____	R1: _____ Complete removal of all visible tumor, positive cytology or microscopic margins
0.25-2.5 cm :CC 2: _____	R2a: _____ Minimal residual tumor, nodule (s) <= 0.5 cm
>=2.5 cm :CC 3: _____	R2b: _____ Gross residual tumor, nodule (s) > 0.5 cm, but <= 2 cm
	R2c: _____ Extensive disease remaining, nodule (s) > 2 cm

Institution _____ Patient Number _____ Surgeon _____
 Date of Cytoreductive Surgery _____ ICU Length of Stay (LOS) _____ Total Hospital LOS _____

Primary Tumor Stage

Site: R T L S
 T _____ N _____ M _____
 Mucinous: Y _____ N _____
 Well Diff _____
 Mod Diff _____
 Poorly Diff _____
 Signet Ring _____
 Liver mets _____

Previous Surgeries None _____

Date _____
 Procedure 1 _____
 Date _____
 Procedure 2 _____
 Date _____
 Procedure 3 _____

Previous Chemotherapy None _____

Date _____
 Regimen 1 _____
 Date _____
 Regimen 2 _____
 Date _____
 Regimen 3 _____
 Previous XRT: Y _____ N _____

Cytoreduction Path

Mucinous: Y _____ N _____
 Well Diff: _____
 Mod Diff: _____
 Poorly Diff: _____
 Signet Ring: _____
 Lymph nodes _____
 Liver mets: Number _____ Resected _____

Cytoreduction Morbidity

Pancreatitis Y _____ N _____
 Fistula Y _____ N _____
 Leak Y _____ N _____
 PE Y _____ N _____
 DVT Y _____ N _____
 Re-Op Y _____ N _____
 Cause _____
 Hematologic Y _____ N _____

Follow-up Status

Date _____
 Status _____
 Recurrence Site _____
 Date _____
 Status _____
 Recurrence Site _____

Cytology: Positive _____ Neg _____ N/A _____

Death Y _____ N _____
 Death Cause _____
 Re-admission Y _____ N _____
 Cause _____
 Other _____

Others
 Pre Op CEA _____ Date _____
 Post Op CEA _____ Date _____

Приложение №3: Анкетна карта на пациентите в проучването.



МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ - ПЛЕВЕН

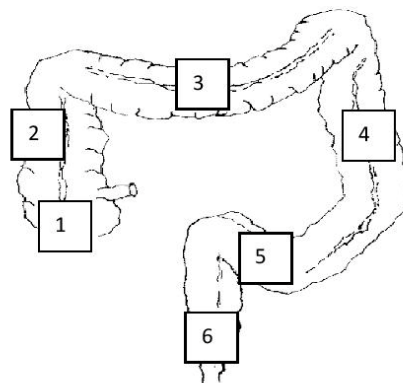
Отделение по Колопроктология и гнойно- септична хирургия

5800 Плевен, бул. "Г. Кочев" 8 А, тел. 064/886 158, тел: 064/886 159

1. Пол М Ж
2. Възраст
3. Илеус да не
4. Асцит да не
5. Карциноза да не
6. Т N М
7. КС:
8. Цитология: - +
- 8.1. Директен/ Косвен
9. Болничен престой: дни
10. Ден на операцията: ден
11. Преживяемост: дни
12. Exitus letalis: да не

13. Рецидив: да не

14. Локализация:



15. Извършени контролни прегледи:

16. Хистологичен резултат:

Приложение №4: Терапевтично поведение според резултата от перитонеалния смив.



Х. ПУБЛИКАЦИИ И УЧАСТИЯ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

1. Публикации в български издания

1.1. *Sergey D. Iliev, Anislav V. Gabarski, Paulina T. Vladova, Pencho T. Tonchev, Ivailo M. Presolski, Kiril L. Nedyalkov, Ivanche T. Ristovski, Pavlin M. Mirochnik, Emil T. Filipov, Dobromir D. Nguen*

Predictive and prognostic value of peritoneal washing in colorectal cancer: a literature review

Journal of biomedical and clinical research volume 11, number 1, 2018, page: 3-6, ISSN:1313-9053

1.2. *С. Илиев, А. Габърски*

Приложение на перитонеален смив при пациенти с малигнена чревна обструкция.

Национална конференция по хирургия с международно участие на тема „Остър корем. Експертиза при хирургични случаи, достигачи до съдебната практика“ 5-7 юни 2019г. Плевен page 226- 230 ISBN 978-954-756-225-7

1.3. *С. Илиев, П. Владова, А. Габърски, Ив. Пресолски, К. Недялков, Е. Филипов, Д. Нгуен, Ив. Ристовски, П. Мирочник*

Малигнена чревна обструкция на ляв колон – критерии за менажиране в условията на спешност

Сборник доклади от XVI национален конгрес по хирургия, официално издание на БХД брой:1, 2018г., ISSN: 2603- 4034, Page 278- 284

1.4. *П. Владова, С. Илиев, Ан. Габърски, Ив. Ристовски, П. Мирочник*

Невроендокринен тумор на тънко черво – случай от практиката, анализ на поведението и избор на правилна тактика

Сборник доклади от XVI национален конгрес по хирургия, официално издание на БХД брой:1, 2018г., ISSN: 2603- 4034 Page 284- 289

1.5. *С. Илиев, П. Владова, А. Габърски, Ив. Пресолски, К. Недеялков, Е. Филипов, Д. Нгуен, Ив. Ристовски, П. Мирочник, В. Грозев, П. Тончев*

Динамична екстрамурална чревна обструкция- клиника, диагностика и лечение.

Остър хирургичен корем, първо издание, 2019г. page: 171-179 ISBN 978-954-756-229-5

2. Публикации в международни издания

2.1. *S. Iliiev, A. Gabarski, P. Vladova*

Criteria in the selection of patients with CRC for HIPEC - the role of peritoneal wash

Scripta scientifica medica, 2019; 51,suppl.page:66 ISSN 0582-3250 (Print) ISSN 1314-6408 (Online)

2.2. *Iliiev. S., Gabarski An. Vladova P., Presolski Iv., Nedyalkov K., Ristovski Iv., Mirochnik P., Filipov E., Nguen D.*

Future- predictive value of peritoneal washes in surgical patients with colorectal cancer.

International journal of surgery. Volume 55, supplement 1, 2018, page 48, ISSN1743-9191

XI. БИБЛИОГРАФИЯ

- [1] M. Arnold, M. S. Sierra, M. Laversanne, I. Soerjomataram, A. Jemal, and F. Bray, “Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality.,” *Gut*, pp. 1–9, 2016.
- [2] В. М. Валерианова З., Атанасов Т., *Заболваемост от рак в България, 2012 Том XXIII.* .
- [3] В. М. Валерианова З., Атанасов Т., *Заболваемост от рак в България, 2002. Български национален раков регистър.* .
- [4] Валерианова З., Атанасов Т., Вуков М., *Заболваемост от рак в България, 2014 и 2015 Том XXV.* 2017.
- [5] N. cancer Institute, “Cancer Stat Facts: Colorectal Cancer,” *Cancer Stat Facts: Colorectal Cancer*, 2016. [Online]. Available: <https://training.seer.cancer.gov/index.html>.
- [6] К. Д., *Клинично поведение при колоректален и анален карцином.* .
- [7] Т. К. Kadiyska *et al.*, “Molecular screening for hereditary nonpolyposis colorectal cancer in Bulgaria,” *Cent. Eur. J. Med.*, vol. 1, no. 2, pp. 128–135, Jun. 2006.
- [8] Д. Н., *Исторически преглед на съвременни тенденции при хирургическото лечение на рака на правото черво.* .
- [9] J. P. Welch and G. A. Donaldson, “The clinical correlation of an autopsy study of recurrent colorectal cancer.,” *Ann. Surg.*, vol. 189, no. 4, pp. 496–502, 1979.
- [10] Д. В., “Аноректални чревни тумори , диагностика и лечение. РИК Славяни,” *София 2002.*
- [11] C. G. Lindström, “Dukes classification of carcinoma of the rectum,” *Br. Med. J.*, vol. 1, no. 6007, p. 461, 1976.
- [12] L. H. Sobin and I. D. Fleming, “TNM classification of malignant tumors, Fifth edition (1997),” *Cancer*, vol. 80, no. 9, pp. 1803–1804, 1997.
- [13] Z. F. Gellad and D. Provenzale, “Colorectal Cancer: National and International Perspective on the Burden of Disease and Public Health Impact,” *Gastroenterology*, vol. 138, no. 6, pp. 2177–2190, May 2010.
- [14] J. T. Brodsky and A. M. Cohen, “Peritoneal seeding following potentially curative resection of colonic carcinoma: implications for adjuvant therapy.,” *Dis. Colon Rectum*, vol. 34, no. 8, pp. 723–7, Aug. 1991.
- [15] R. V Hutter, “At last--worldwide agreement on the staging of cancer.,” *Arch. Surg.*, vol. 122, no. 11, pp. 1235–9, Nov. 1987.

- [16] V. B. ASTLER and F. A. COLLER, “The prognostic significance of direct extension of carcinoma of the colon and rectum.,” *Ann. Surg.*, vol. 139, no. 6, pp. 846–52, Jun. 1954.
- [17] H. P. eds. Sobin LH, “UICC International Union against Cancer TNM classification of malignant tumors 5th ed.,” vol. New York:
- [18] P. Hermanek and L. H. Sobin, “Digestive System Tumours,” in *TNM Classification of Malignant Tumours*, Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 1987, pp. 37–67.
- [19] P. Hermanek and L. H. Sobin, Eds., *TNM Classification of Malignant Tumours*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 1987.
- [20] L. H. Sobin, M. K. (Mary K. . Gospodarowicz, C. (Christian) Wittekind, and International Union against Cancer., *TNM classification of malignant tumours*. Wiley-Blackwell, 2009.
- [21] S. Sibio *et al.*, “Detection methods and clinical significance of free peritoneal tumor cells found during colorectal cancer surgery,” *World J. Gastrointest. Surg.*, vol. 7, no. 9, p. 178, 2015.
- [22] J. Nath, K. Moorthy, P. Taniere, M. Hallissey, and D. Alderson, “Peritoneal lavage cytology in patients with oesophagogastric adenocarcinoma,” *Br. J. Surg.*, vol. 95, no. 6, pp. 721–726, Jun. 2008.
- [23] N. Hayes, J. Wayman, V. Wadehra, D. Scott, S. Raimes, and S. Griffin, “Peritoneal cytology in the surgical evaluation of gastric carcinoma,” *Br. J. Cancer*, vol. 79, no. 3–4, pp. 520–524, 1999.
- [24] H. M. Mohan, D. B. O’Connor, J. M. O’Riordan, and D. C. Winter, “Prognostic significance of detection of microscopic peritoneal disease in colorectal cancer: A systematic review,” *Surgical Oncology*, vol. 22, no. 2. 2013.
- [25] I. Kanellos, H. Demetriades, E. Zintzaras, A. Mandrali, I. Mantzoros, and D. Betsis, “Incidence and prognostic value of positive peritoneal cytology in colorectal cancer,” *Dis. Colon Rectum*, vol. 46, no. 4, pp. 535–539, 2003.
- [26] S. Noura, M. Ohue, Y. Seki, M. Yano, O. Ishikawa, and M. Kameyama, “Long-term prognostic value of conventional peritoneal lavage cytology in patients undergoing curative colorectal cancer resection,” *Dis. Colon Rectum*, vol. 52, no. 7, pp. 1312–1320, 2009.
- [27] T. Tanida *et al.*, “[The prognostic value of positive peritoneal lavage cytology and the prevention of peritoneal dissemination after colorectal surgery].,” *Gan To Kagaku Ryoho.*,

vol. 34, no. 12, pp. 1937–9, Nov. 2007.

- [28] G. D. Willett, “Prognostic value of cytologic peritoneal washings.,” *Clinics in Laboratory Medicine*, vol. 5, no. 2. pp. 265–274, Jun-1985.
- [29] K. Ivanov *et al.*, “Comparative analysis of prognostic significance of molecular markers of apoptosis with clinical stage and tumor differentiation in patients with colorectal cancer: a single institute experience.,” *Hepatogastroenterology.*, vol. 56, no. 89, pp. 94–8.
- [30] S. A. Bustin and R. Mueller, “Real-time reverse transcription PCR (qRT-PCR) and its potential use in clinical diagnosis,” *Clin. Sci.*, vol. 109, no. 4, pp. 365–379, Oct. 2005.
- [31] L. C. Ozoemena, P. D. Minor, and M. A. Afzal, “Comparative evaluation of measles virus specific TaqMan PCR and conventional PCR using synthetic and natural RNA templates,” *J. Med. Virol.*, vol. 73, no. 1, pp. 79–84, May 2004.
- [32] D. C. Bosanquet, D. A. Harris, M. D. Evans, and J. Beynon, “Systematic review and meta-analysis of intraoperative peritoneal lavage for colorectal cancer staging.,” *The British journal of surgery*. 2013.
- [33] T. Boku *et al.*, “Prognostic significance of serosal invasion and free intraperitoneal cancer cells in gastric cancer,” *Br. J. Surg.*, vol. 77, no. 4, pp. 436–439, 1990.
- [34] K. Hase, H. Ueno, N. Kuranaga, K. Utsunomiya, S. Kanabe, and H. Mochizuki, “Intraperitoneal exfoliated cancer cells in patients with colorectal cancer.,” *Dis. Colon Rectum*, vol. 41, no. 9, pp. 1134–40, Sep. 1998.
- [35] I. Kanellos, E. Zacharakis, D. Kanellos, M. G. Pramateftakis, and D. Betsis, “Prognostic significance of CEA levels and positive cytology in peritoneal washings in patients with colorectal cancer,” *Color. Dis.*, 2006.
- [36] N. Abe *et al.*, “Carcinoembryonic antigen levels in peritoneal washes: a potential prognostic marker for patients with colorectal cancer,” *Hepatogastroenterology*, 2003.
- [37] G. Passot, K. Mohkam, E. Cotte, and O. Glehen, “Intra-operative peritoneal lavage for colorectal cancer,” *World J. Gastroenterol.*, vol. 20, no. 8, pp. 1935–1939, 2014.
- [38] I. Vogel and H. Kalthoff, “Disseminated tumour cells. Their detection and significance for prognosis of gastrointestinal and pancreatic carcinomas.,” *Virchows Arch.*, vol. 439, no. 2, pp. 109–17, Aug. 2001.
- [39] S. J. Bae, U. S. Shin, Y. J. Ki, S. S. Cho, S. M. Moon, and S. H. Park, “Role of peritoneal lavage cytology and prediction of prognosis and peritoneal recurrence after curative

surgery for colorectal cancer,” *Ann. Coloproctol.*, 2014.

- [40] D. Skipper, A. J. Cooper, J. E. Marston, and I. Taylor, “Exfoliated cells and in vitro growth in colorectal cancer.,” *Br. J. Surg.*, vol. 74, no. 11, pp. 1049–52, Nov. 1987.
- [41] N. S. Ambrose, F. MacDonald, J. Young, H. Thompson, and M. R. Keighley, “Monoclonal antibody and cytological detection of free malignant cells in the peritoneal cavity during resection of colorectal cancer—can monoclonal antibodies do better?,” *Eur J Surg Oncol*, 1989.
- [42] J. R. W. McMullen, M. Selleck, N. R. Wall, and M. Senthil, “Peritoneal carcinomatosis: Limits of diagnosis and the case for liquid biopsy,” *Oncotarget*, vol. 8, no. 26. Impact Journals LLC, pp. 43481–43490, 2017.
- [43] L. S. Wong, A. G. Morris, and I. A. Fraser, “The exfoliation of free malignant cells in the peritoneal cavity during resection of colorectal cancer.,” *Surg. Oncol.*, vol. 5, no. 3, pp. 115–21, Jun. 1996.
- [44] P. H. Cashin *et al.*, “Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy for colorectal peritoneal metastases: A randomised trial,” *Eur. J. Cancer*, vol. 53, pp. 155–162, Jan. 2016.
- [45] B. Sadeghi *et al.*, “Peritoneal carcinomatosis from non-gynecologic malignancies: Results of the EVOCAPE 1 multicentric prospective study,” *Cancer*, vol. 88, no. 2, pp. 358–363, Jan. 2000.
- [46] S. Noura *et al.*, “Effects of intraperitoneal chemotherapy with mitomycin C on the prevention of peritoneal recurrence in colorectal cancer patients with positive peritoneal lavage cytology findings,” *Ann. Surg. Oncol.*, vol. 18, no. 2, pp. 396–404, Feb. 2011.
- [47] I. Vogel, H. Francksen, E. Soeth, D. Henne-Bruns, B. Kremer, and H. Juhl, “The carcinoembryonic antigen and its prognostic impact on immunocytologically detected intraperitoneal colorectal cancer cells,” *Am. J. Surg.*, 2001.
- [48] P. Vogel *et al.*, “Prognostic value of microscopic peritoneal dissemination: comparison between colon and gastric cancer.,” *Dis. Colon Rectum*, vol. 43, no. 1, pp. 92–100, Jan. 2000.
- [49] S. Rekhraj *et al.*, “Can intra-operative intraperitoneal free cancer cell detection techniques identify patients at higher recurrence risk following curative colorectal cancer resection: a meta-analysis,” *Ann. Surg. Oncol.*, vol. 15, no. 1, pp. 60–68, Jan. 2008.

