

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ - ПЛЕВЕН
КАТЕДРА „ПРОПЕДЕВТИКА НА ХИРУРГИЧЕСКИТЕ БОЛЕСТИ”

Д-Р МАРТИН ПЕТРОВ КАРАМАНЛИЕВ

**ПРОУЧВАНЕ НА ЕФЕКТИВНОСТТА,
ПРИЛОЖЕНИЕТО И КЛИНИЧНОТО
ЗНАЧЕНИЕ НА ТРАНСАНАЛНАТА ТОТАЛНА
МЕЗОРЕКТАЛНА ЕКСЦИЗИЯ ПРИ ПАЦИЕНТИ
С РАК НА ПРАВОТО ЧЕРВО**

АВТОРЕФЕРАТ

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

Плевен, 2022

Дисертантът работи като хоноруван асистент в катедра "Пропедевтика на хирургическите болести" към ФМ на МУ – Плевен, като хоноруван асистент в катедра "Хирургически болести" към ФМ на МУ – Плевен и като хоноруван асистент в катедра "Сестрински хирургични грижи" към ФЗГ на МУ – Плевен

Дисертационния труд съдържа 135 страници, 4 таблици, 52 фигури и 9 приложения.

Библиографският списък включва 140 заглавия, от които 5 на кирилица и 135 на латиница.

Дисертационния труд е одобрен и насочен за защита от разширен катедрен съвет на катедра "Пропедевтика на хирургическите болести" към ФМ на МУ – Плевен.

Публичната защита на дисертационния труд ще се състои на 11.04.2022 от 12:00 в зала „Амброаз Паре“ на МУ – Плевен, съгласно правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в Медицински университет – Плевен и въз основа на заповед №567/01.03.2022г. на МУ – Плевен, пред научно жури в състав:

Председател:

Проф. д-р Сергей Димитров Илиев, дм

Членове:

Проф. д-р Добромир Димитров Димитров, дм

Доц. д-р Свилен Иванов Маслянков, дм

Доц. д-р Георги Борисов Гърбев, дм

Проф. д-р Росен Стоянов Димов, дм

Материалите по защитата са публикувани на сайта на МУ – Плевен.

СЪДЪРЖАНИЕ

<i>I. Въведение.....</i>	5
<i>II. Цел и задачи.....</i>	6
<i>III. Материали и методи.....</i>	7
<i>IV. Партньори и апаратура.....</i>	24
<i>V. Резултати.....</i>	27
<i>VI. Изводи.....</i>	61
<i>VII. Обобщение.....</i>	63
<i>VIII. Приноси на дисертационния труд</i>	64
<i>IX. Приложения.....</i>	65
<i>X. Научни съобщения и публикации във връзка с дисертацията..</i>	73

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ:

TME – тотална мезоректална ексцизия

TaTME – трансанална тотална мезоректална ексцизия

LaTME – лапароскопска тотална мезоректална ексцизия

RoTME – роботизирана тотална мезоректална ексцизия

AJCC – American Joint Committee on Cancer

TNM – система – Tumor, Node, Metastasis система

БМИ – индекс на телесна маса

ЯМР – ядрено магнитен резонанс

КТ – Компютърна томография

РЕТ – позитрон – емисионна томография

АКЛ – анокутанна линия

АРЛ – аноректална линия

ЦРГ- циркумференциална резекционна граница

ГИТ – гастроинтестинален тракт

I. Въведение:

Хирургичното лечение на рака на ректума е едно от най-комплексните и сложни в коремната хирургия. Дискусията, кой метод е най подходящ, е световно актуална. Златен стандарт за обема на резекция в момента е тоталната мезоректална ексцизия въведена от проф. Хийлд^{1,2}. Лапароскопската такава вече доказва, че не отстъпва по онкологична сигурност на отворената и с наличните си предимства пред отворената е метод на избор при индицирани пациенти и екипи с опит в лапароскопската хирургия³⁻¹⁰. Лапароскопската резекция при пациенти с нисък и среден карцином на ректума са технически предизвикателства при дисекцията в хоризонталната част на ректума поради не толкова добра възможност за екартировка и визуализация, което обуславя сравнително висока честота на конверсии^{3,4,9}. На дневен ред стоят следващите по ред на въвеждане начини за извършване на тази оперативна интервенция – роботизирана и трансанална, на които са с потенциални възможности за преодоляване на трудностите при дисекцията в хоризонталната част на ректума. Опитът на екипа с отворена, лапароскопска и роботизирана тотална мезоректална ексцизия даде основание за проучване на ефективността, приложението и клиничното значение на трансаналната тотална мезоректална ексцизия при пациенти с рак на правото черво.

II. Цел на дисертационния труд:

Да проучим ефективността, приложението и клиничното значение на трансаналната тотална мезоректална ексцизия при пациенти с рак на правото черво.

Основни задачи на дисертационния труд са:

1. Въвеждане на метода трансанална тотална мезоректална ексцизия в клиничната практика следвайки структурирания път на обучение заложен в консенсусите.
2. Да проучим клинично-патологичните характеристики на пациентите подложени на трансанална мезоректална ексцизия.
3. Да сравним пред-, интра- и постоперативните показатели на пациентите подложени на трансанална тотална мезоректална ексцизия с тези на съответния брой от първите ни случаи на роботизирана тотална мезоректална ексцизия.
4. Да проучим и проследим промяната в качеството на живот на пациентите преди и след трансанална тотална мезоректална ексцизия.
5. Да проучим общата и свободна от рецидив преживяемост на пациентите след трансанална тотална мезоректална ексцизия и роботизирана тотална мезоректална ексцизия.

III. Материали и методи

1. Материали:

Дисертационният труд е разработен на базата на проспективно проучване на първите последователни пациенти с карцином на ректума подложени на трансанална тотална мезоректална ексцизия в периода юли 2019 – юни 2021 оперирани в Клиниката по онкологична хирургия, УМБАЛ „Георги Странски“, Медицински Университет – Плевен. Необходимите данни се събраха по предварително изготвен изследователски фиш [Приложение 1]. Всички пациенти бяха включени след разрешение за провеждане на проучването от Комисията по етика на научно-изследователска дейност (КЕНИД) на Медицински Университет – Плевен с протокол №46/изх. № 552 – КЕНИД от 04.07.2019 [Приложение 2]. Това проучване е финансирано от проект BG05M2OP001-1.002-0010-C01 "Център за компетентност по персонализирана медицина, 3D и телемедицина, роботизирана и минимално инвазивна хирургия" от Оперативна програма „Наука и образование за интелигентен растеж“ и Европейския фонд за регионално развитие. Данните за пациентите са въведени в международен TaTME регистър (International TaTME registry). Продължава проследяването им за определяне на средни и дългосрочни онкологични резултати. Всички пациенти получиха писмена и устна информация по проекта преди оперативното лечение и подписаха информирано съгласие одобрено от КЕНИД [Приложение 3].

Критерии за включване на пациентите в проучването:

- Хистологично доказан инвазивен карцином на долната и средна трета на ректума.
- Клас по ASA I – III.
- Липса на сериозни сърдечно-съдови и белодробни заболявания.

- Подписано информирано съгласие за включване в проучването.
- Стадиране на T и N категория на карцинома с ендоректална ехография или ЯМР.
- T1-T3 тумори (Възможно включване на T4 тумори след downsizing или downstaging след проведено неoadювантно лечение).
- Проведена контрастно-усилена КТ с интравенозен контраст на гръден кош, коремна кухина и малък таз за изключване на далечни метастази.
- Проведена предоперативна неoadювантна лъче-химиотерапия.
- Локализация на долен полюс на тумора на повече от 2см от АРЛ.

Критерии за изключване на пациенти от проучването са:

- Противопоказания за обща анестезия.
- Предоперативни данни (Клинични, Ендоректална ехография, ЯМР, КТ) за наличие на локално авансирал карцином - T4 или N1-2. Такива пациенти могат да бъдат включени след downstaging от неoadювантна терапия.
- Липса на отговор след проведена неoadювантно лъче-химио лечение при локално авансирал рак на ректума.
- < 2 см от долен полюс на тумора до АРЛ.
- Рецидивен рак на ректума.
- Данни за предишни хирургични интервенции в малкия таз.
- Необходимост от извършването на спешна или на палиативна операция по повод илеус.

2. Методи:

2.1. Диагностични методи

Методите за предоперативна диагностика на включените пациенти са клиничен преглед с ректално туширане, аноскопия, тотална колоноскопия, контраст-усилена КТ на гръден кош, корем и

малък таз за оценка за наличие на далечни метастази, ЯМР за оценка на локалния статус (Т и N стадия), биохимичен профил и изследване на туморен маркер – карциноембрионален антиген (СЕА). Ректалното туширане дава информация за отстоянието на тумора от АКЛ и АРЛ, локализация на тумора (опред, латерално, отзад), степен на обтурация на чревния лумен, площ на обхващане на чревна стена, тип растеж на тумора, фиксираност на тумора и инфилтрация към съседни органи, наличие на контактно кървене, наличие на слуз, съхраненост на аналния тонус. Преценката за лечебния мениджмънт на пациента (неoadютантна терапия, оперативно лечение, 1-ва линия системна химиотерапия или палиативни грижи) се извърши от онкологична комисия след представяне на болните от член на екипа и обсъждане. При болните подлежащи на оперативно лечение се извършиха корекции при отклонения в стойностите на: (1) Хемоглобин – при нива <100 гр/л – хемотрансфузия, при нива 100-120гр/л – инфузия на интравенозен железен препарат – 200мг/дневно; (2) Общ белтък и албумин – при стойности под нормата – интравенозно приложение на Human serum albumin 20%, прясно замразена плазма (ПЗП) и аминокиселинни разтвори до нива в границите на нормата; (3) Промени в коагулацията – интравенозно приложение на ПЗП и вит. К (3x10мг/дневно) до нива в границите на нормата.

2.2. Предоперативна дебелочревна подготовка

Предоперативна дебелочревна подготовка се извърши при всички пациенти по протокол въведен в клиниката след предварителен системен анализ на наличната литература с оглед данните за намаляване на инсуфициенции на анастомозите и драстично намаляване на периперативните раневи инфекции (surgical site infections) ⁹²⁻⁹⁶: в деня преди оперативната намеса прием на

високовъглекислородни и високопротеинови медицински храни, Метронидазол (Флажил) табл. 3x250мг. р.о., механична дебелочревна подготовка с Ендофалк 6 сашета, периперативна профилактика с интравенозни антибиотици 30-60 мин преди инцизията, без продължаване на антибиотичната терапия следоперативно с Цефуроксим (Цефалоспорин II генерация) x 1500мг еднократно i.v. и Метронидазол x 1500мг еднократно i.v.

2.3. Оперативна интервенция

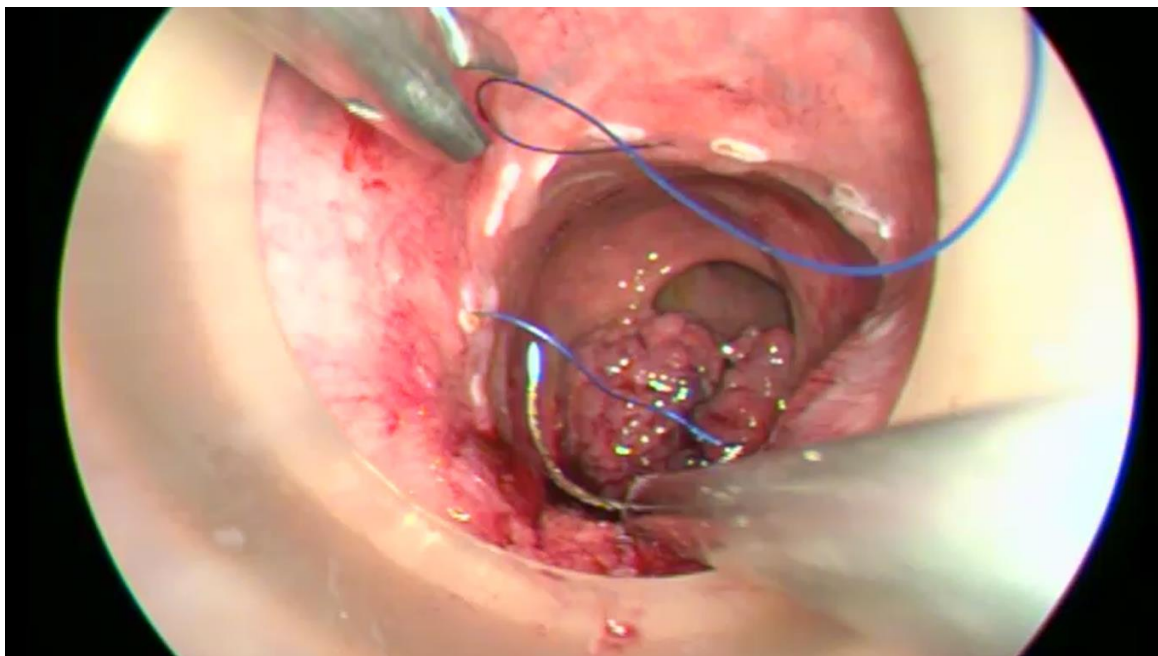
Пациентът е поставен на масата в т.нар. модифицирана позиция за литотомия – по гръб с разтворени крака поставени в регулируеми кракодържатели с флексия от 90 градуса в колянната става, в дълбока Тренделенбург позиция (20-30 градуса) и с наклон надясно (5-10 градуса) за максимална експозиция на работното поле. Всички пациенти бяха оперирани с методиката от два екипа симултантно Сесил approach (Фиг. 5).



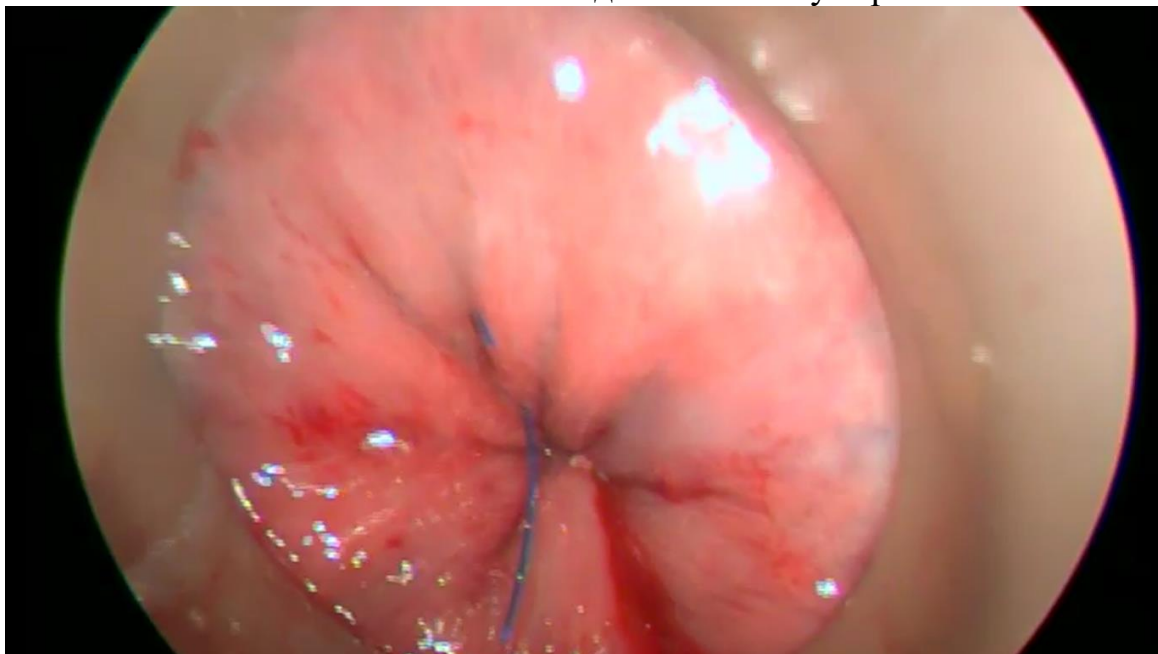
Фиг. 5. Сесил approach

Абдоминалният екип извършва диагностичната лапароскопия, за да се увери, че пациентът е в операбилен стадий, след това се клампира сигмовидният колон до налагане на проксимален кесиен шев на ректума

дистално от тумора от трансаналния екип (Фиг. 6), за превенция на раздуване на целия колон от CO₂ – инсуфлацията в ректума. След налагането на кесийния шев (Фиг. 7) клампата се пуска и двата екипа започват да работят едновременно (Фиг. 8).



Фиг. 6. Налагане на кесиен шев дистално от тумора



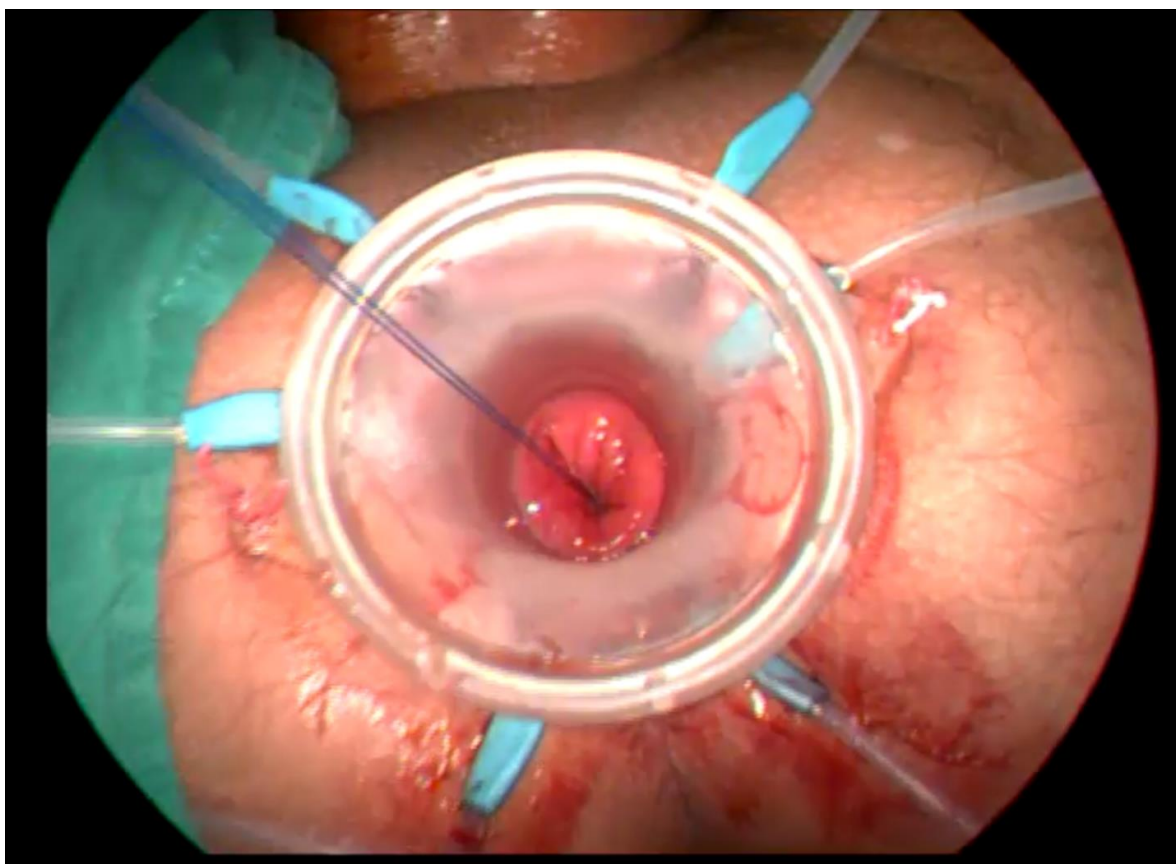
Фиг. 7. Наложен и херметично затегнат кесиен шев



Фиг. 8. Симултатна работа на трансабдоминален и трансанален екип

Абдоминалният екип извършва стандартна онкологична мобилизация на сигмата от медиално към латерално. Долната мезентериална артерия се лигира на около 1см от отделянето и от аортата, а долната мезентериална вена се лигира на нивото на долен ръб на панкреаса. Мобилизацията на десцендентния колон се извършва по фасцията на Толд. В повечето случаи на тотална мезоректална ексцизия е необходима мобилизация на спленичната флексура за достигане на достатъчна дължина на проксималния колон и направата на анастомоза без напрежение. Извърши се такава с изключение на два случая на пациенти с долихосигма. Циркулярна мобилизация на ректума се извършва между fascia propria recti и fascia parietalis pelvica отзад и пред или зад фасцията на Denonvillier отпред. Накрая се извършва мобилизацията на ректума встрани до осъществяване на обединяването на хирургичните планове с трансаналния екип (rendez-vous). Работата

на трансаналния екип започва с поставяне на самозадържаща се система за анална ретракция (LoneStar retractor) и поставяне на система за еднопортова трансанална хирургия (GelPoint Path Transanal Access Platform) с три троакара в триангулация (форма на обрът триъгълник) с максимално разстояние един от друг за добра ангулация и манипулация като камерата е в долния порт (Фиг. 9).



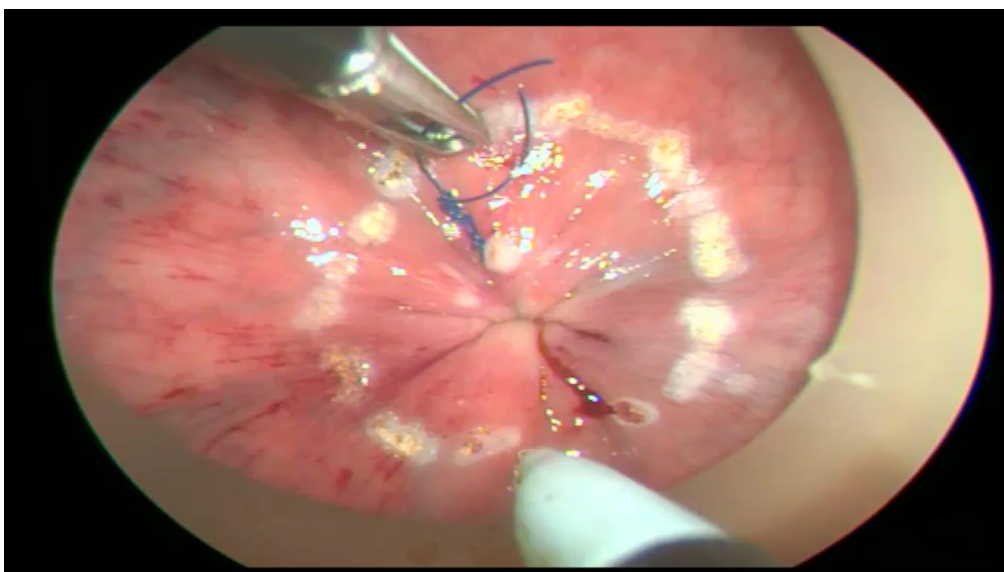
Фиг. 9. Поставен LoneStar ретрактор, GelPoint система за трансанална хирургия и затегнат проксимален кесиен шев

Създава се пневморектум с инсуфлатор със система за екстракция на дима и се извършва кесиен шев (проксимален кесиен шев) с 0 пропилен за затваряне на ректалния лумен дистално от тумора. Щателна промивка с антисептичен разтвор (wash-out) за отмиване на свободни туморни клетки и антисептика (Фиг. 10).



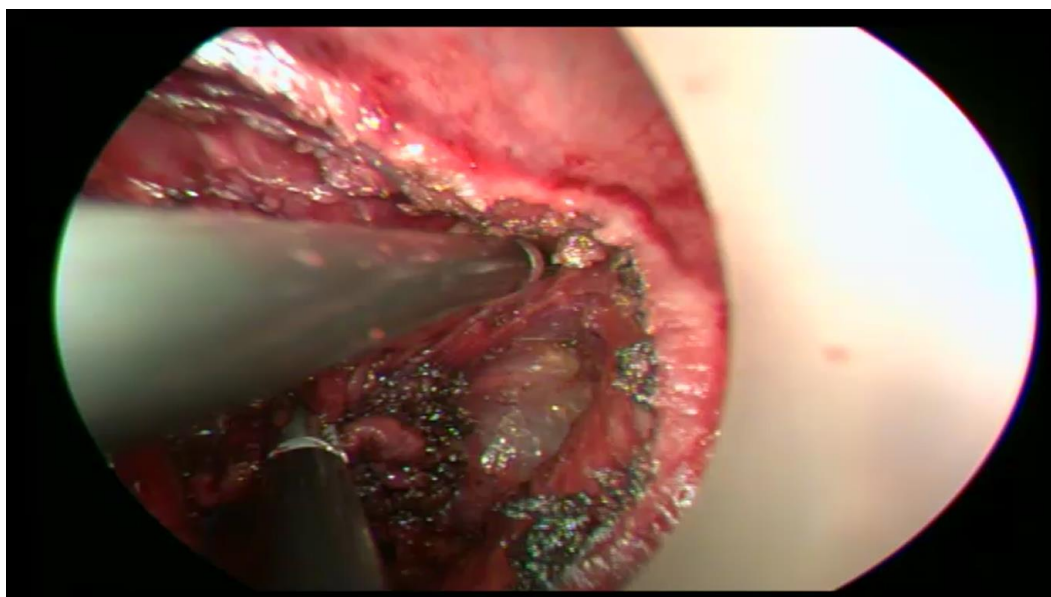
Фиг. 10. Промивка (wash-out) след завръзване на херметичен проксимален кесиен шев

Затварянето трябва да е херметично за да се предотврати замърсяване на полето и попадане на туморни клетки. След това се маркира лигавицата циркулярно с монополярен ток в областта, където завършват образуваните гънки на мукозата – tattooing (Фиг. 11).

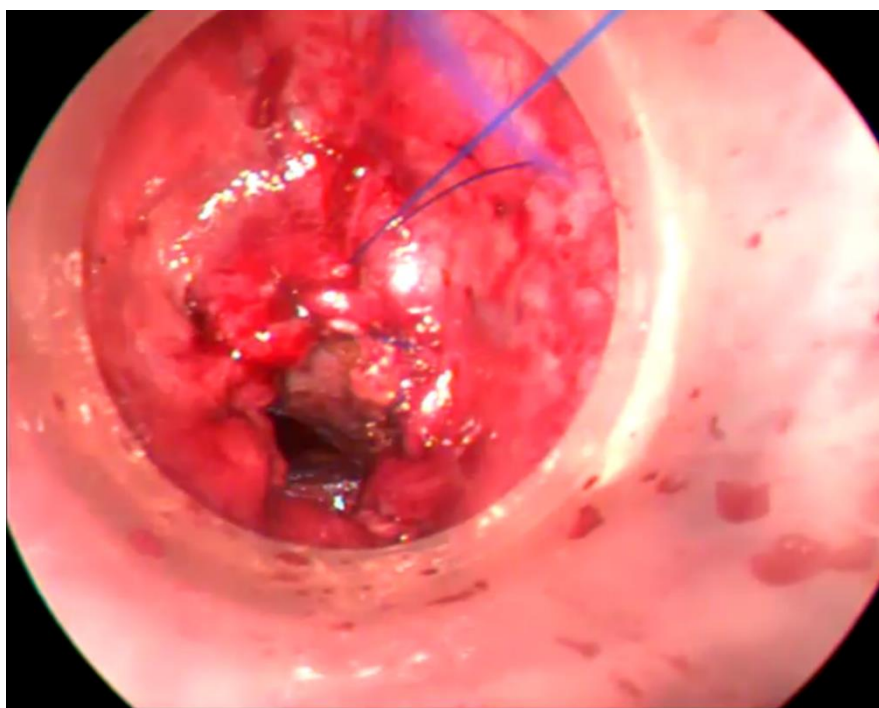


Фиг. 11. Маркиране на лигавицата циркулярно на мястото за ректотомията

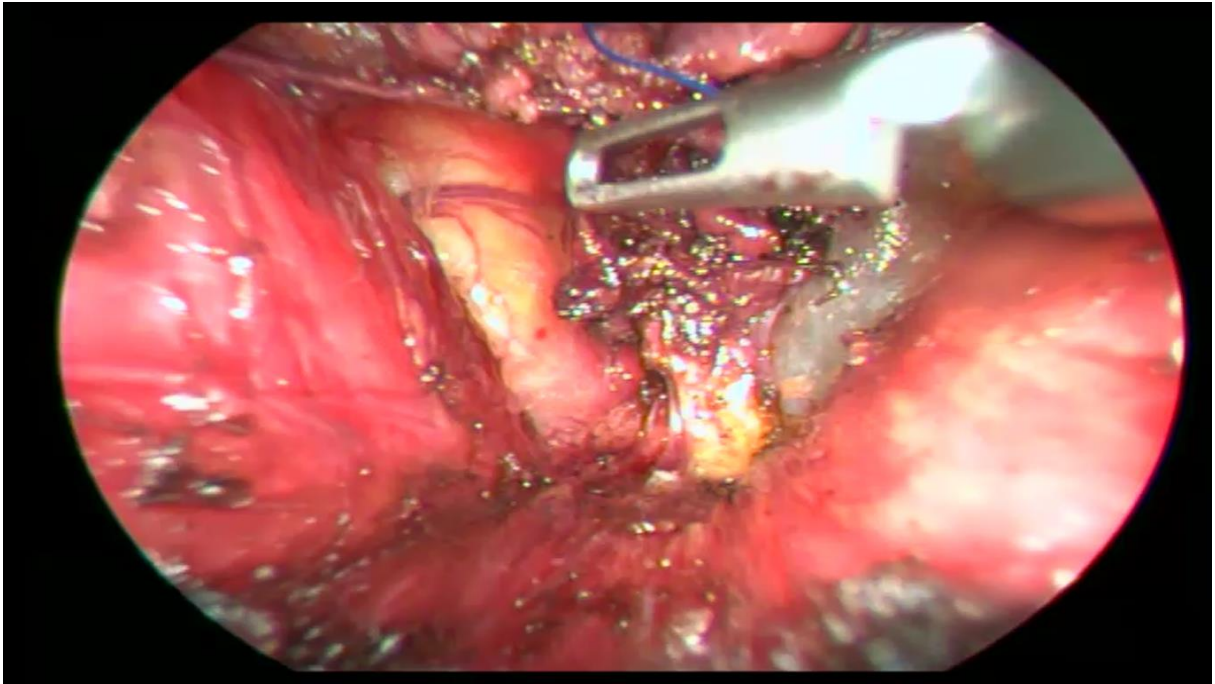
Ректотомия в на цялата стена с монополярна кука се извършва перпендикулярно на ректума (Фиг. 12). След дисекция на първоначалните сантиметри се налага дисталния кесиен шев на остатъчния ректален чукан (Фиг. 13). Дисекция отдолу-нагоре се извършва в т.нар. holy plane (Фиг. 14) до срещата с абдоминалния екип (Фиг. 15).



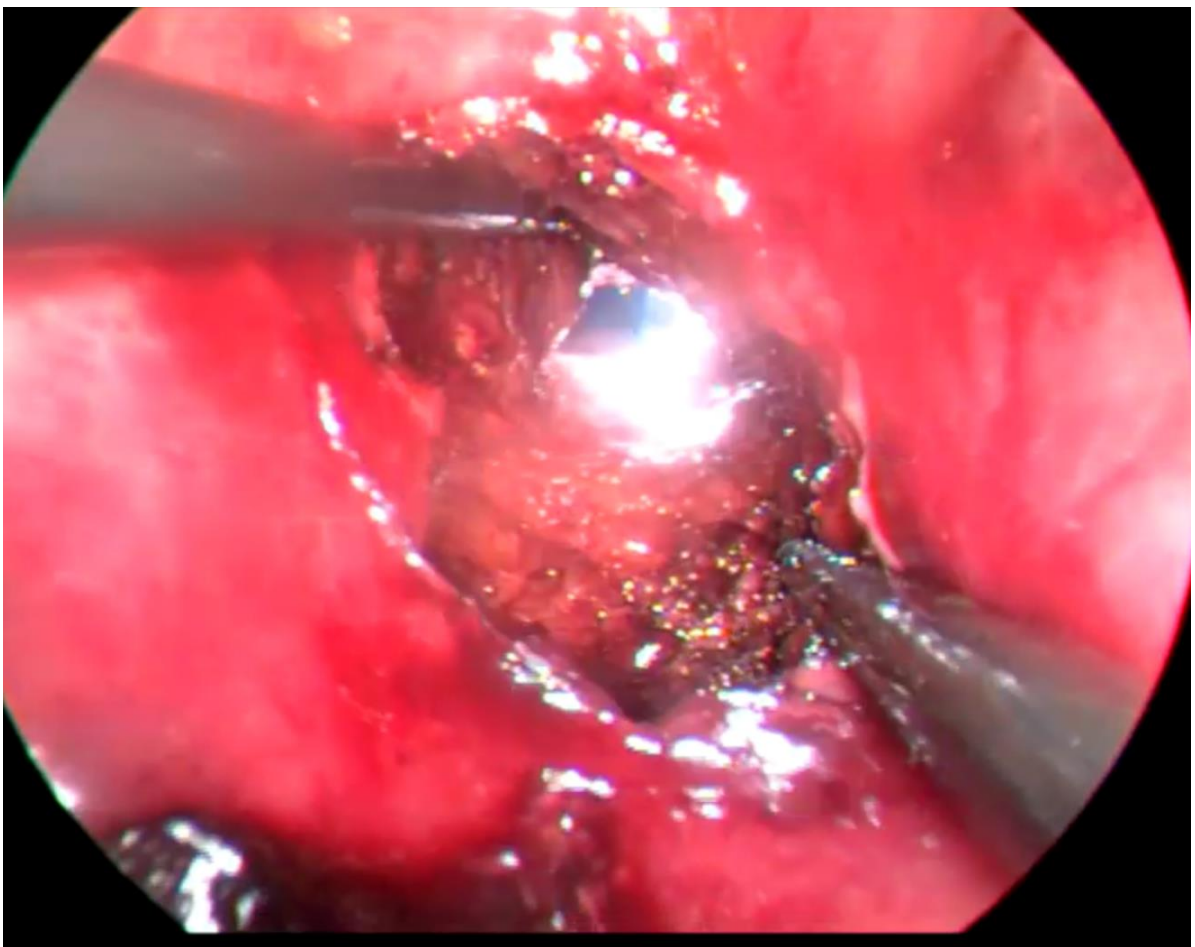
Фиг. 12. Ректотомия



Фиг. 13. Налагане на дистален кесиен шев

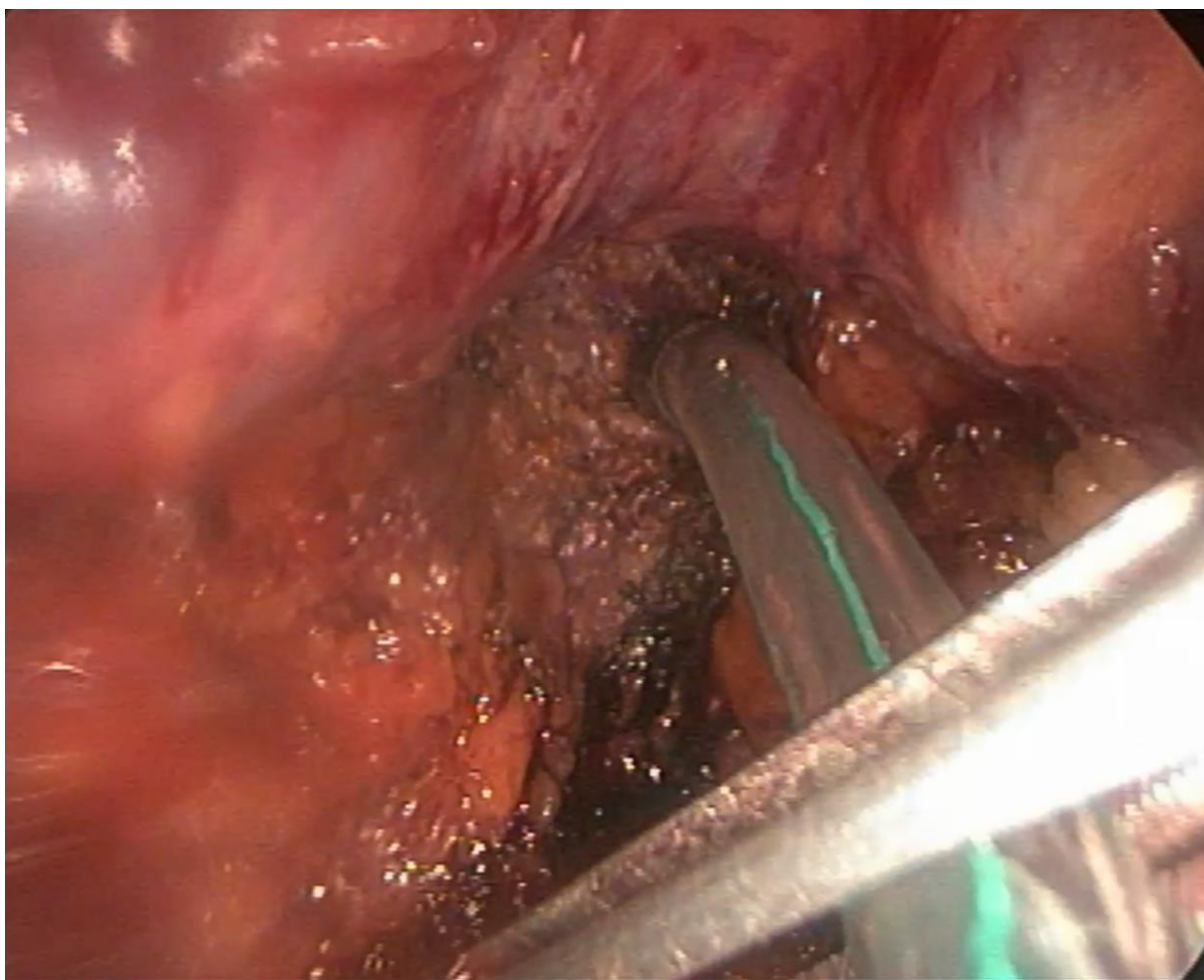


Фиг. 14. Дисекция в ТМЕ плана (holy plane)

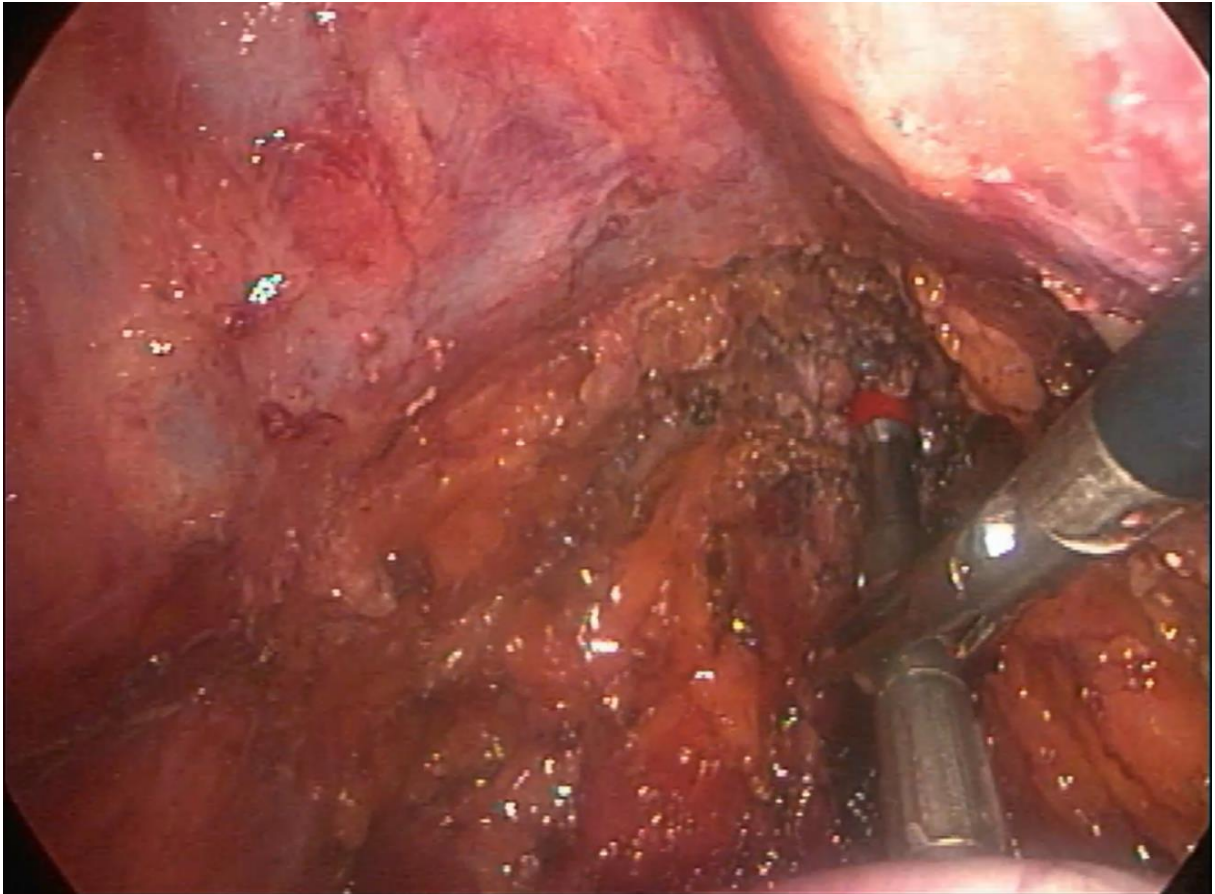


Фиг. 15. Среца (rendez-vous) на трансаналния с абдоминалния екип

След това двата екипа работят заедно до пълна мобилизация на ректума и сигмата. Резектата се извежда трансанално или трансабдоминално. Извърши се край-в-край (end-to-end) колоректална анастомоза с циркулярен съшивател 31мм (Фиг. 16 и Фиг. 17) или колоанална анастомоза на ръка по гореописаните методики. При всички пациенти се постави коремен силиконов дренаж EasyFlow с връх в малък таз.



Фиг. 16. Извеждане на шилото на кръгов съшивател в коремната кухина посредством Редон дренаж за извършване на анастомоза с абдоминален изглед



Фиг. 17. Извършване на анастомоза с кръгов съшивател с абдоминален изглед

Решението за извеждане или не на протективна илеостомия се преценяваше индивидуално с оглед възраст, пол, наличие на неаодювантна терапия, тютюнопушене, нива на общ серумен белтък и албумин, разстояние на анастомозата от АКЛ и след оценка на риска с калкулатор за риска от инсуфициенция на анастомозата ^{78,97,98}. При всички пациенти се извърши тест за херметичност на анастомозата. При всички пациенти се постави трансанален дренаж (уринарен катетър 26Ch) с връх над анастомозата фиксиран с конец в перинеума отведен в ръкавица до 4-ти постоперативен ден с оглед наличните литературни данни за намаляване на риска от инсуфициенции на анастомозата с до 8.5% в някои проучвания ⁹⁹⁻¹⁰¹.

2.4. Следоперативна грижа за пациентите

Следоперативните грижи за пациентите се осъществиха по новите и обновени протоколи за бързо възстановяване след планова колоректална хирургична интервенция от 2018 - Guidelines for Perioperative Care in Elective Colorectal Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) ¹⁰² и спрямо изискванията за добра медицинска практика ¹⁰³. Пациентите се раздвижиха в деня на операцията. Течна храна се даваше през устата от деня на операцията, течна-кашева диета от 1-ви следоперативен ден и твърда храна след изпускане на газове и спонтанна дефекация. Дренажът се премахваше 24-72 часа след оперативната интервенция.

2.5. Проследяване на пациентите

Пациентите бяха проследени в периоди стандартни за онкологично болните в България – първата година след доказване на заболяването на всеки три месеца, втората и третата година на всеки шест месеца и след това веднъж годишно. При всяко проследяване са провеждани клиничен преглед, пълна кръвна картина, ехография на коремни органи и рентгенография на гръден кош. Контрастно-усилена КТ се извърши на 6 мес, 12 мес и след това веднъж годишно. ЯМР за проследяване се осъществи при клинични суспекции за рецидив или индикации. ПЕТ/КТ се извърши при високорискови пациенти и с клинични суспекции.

2.6. Проучване на качеството на живот на пациентите

Използваните инструменти за оценка на качеството на живот са:

- EuroQol-5D (EQ-5D) [*Приложение 4*] - семейство стандартизирани мерки за оценка качество на живот, свързано със здравето, разработени от групата EuroQol, за да предоставят прости, общи въпросници за използване при клинични оценки или проучвания

за здравословното състояние на населението. Въпросниците са на основа на пет области: мобилност, самообслужване, обичайни дейности, болка/дискомфорт и тревожност/депресия и визуална аналогова скала, показваща самооценката на здравето на пациента¹⁰⁴.

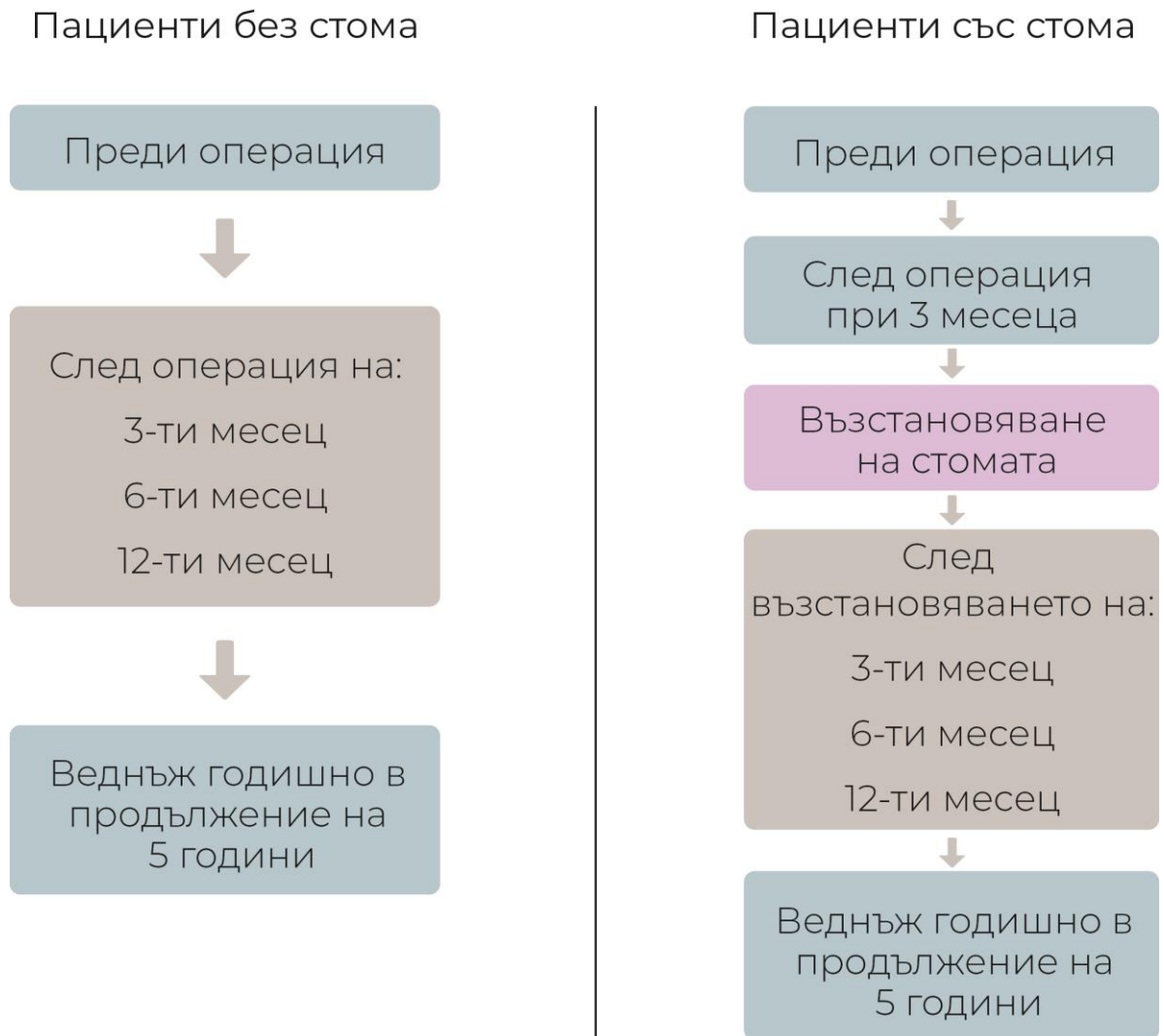
- EORTC QLQ-C30 [*Приложение 5*] – въпросник разработен и валидиран от EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) за оценка качеството на живот на онкологично болни пациенти. Той съдържа 30 елемента, които се оценяват, за да се даде глобална оценка за здраве и качество на живот. Включва пет функционални скали: физическа, ролева, емоционална и социална, когнитивна и скала на симптомите. Резултатите се генерират съгласно указанията на EORTC за точкуване^{105,106}.
- EORTC QLQ-CR29 [*Приложение 6*] - въпросник разработен и валидиран от EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) за оценка качеството на живот на пациенти с колоректален карцином от гледна точка на пациента и се състоят от 29 елемента, включително аноректално, уринарно и сексуално функциониране, с отделни въпроси за пациенти със стома. Съдържа 5 функционални и 18 симптоматични скали^{107,108}.
- IPSS (International Prostate Symptom Score) [*Приложение 7*] – въпросник за оценка на качеството на живот по отношение на уринарния тракт. Той е разработен за мъже, но е показан и за подходящ за жени също. Съдържа седем въпроса за специфични симптоми и цялостно качество на живот свързани с уринирането. Резултатът от IPSS варира от 0 (безсимптомно) до 35 (тежко симптоматично)¹⁰⁹.
- LARS (Low anterior resection syndrome) [*Приложение 8*] – въведен през 2012г. е въпросник за оценка на резервоарната функция на

колона след предна резекция на ректума със или без лъчетерапия при пациенти с рак на ректума. Състои се от пет въпроса и дава общ резултат между 0 (без LARS) и 42 (мајор/висока степен на LARS). Разделението на подгрупи е: 0-20 точки – без LARS, 21-29 точки – ниска степен на LARS, 30-42 точки – висока степен на LARS ^{110,111}.

- Vaizey [*Приложение 9*] – въпросник за оценка на фекална инконтиненция въведен през 1999г. Съдържа седем въпроса и дава общо между 0 (перфектна континенция) и 24 точки (пълна инконтиненция). ¹¹².

Данните за качество на живот се събираха по следния алгоритъм: (1) ако пациентът няма стома – предоперативно, на 3-ти, 6-ти и 12-ти месец, а след това веднъж годишно; (2) ако пациентите имат стома – предоперативно, 3-ти месец след операцията (ако не е възстановен пасажа преди това), а след възстановване на ГИТ на 3-ти, 6-ти, 12-ти месец след възстановяване на стомата и след това веднъж годишно (Фиг. 18).

Алгоритъм за времеви интервал за попълване на анкети за качество на живот



Фиг. 18. Алгоритъм за попълване на анкети за качество на живот в ТаТМЕ групата

2.7. Статистически методи

Обработката и анализът на данните се извърши с IBM SPSS statistics 26.0 софтуер за статистическа обработка. За ниво на значимост, при което се отхвърля нулевата хипотеза бе прието $p < 0.05$ (доверителен интервал – 95%).

Бяха приложени следните методи:

1. Дескриптивен анализ – в табличен вид и под формата на фигури е представено разпределението по честота на разглежданите признаци, разделени по групи на изследване.
2. Вариационен анализ (Analysis of variance - ANOVA) – статистически метод, който разделя наблюдаваните данни за дисперсията на различни компоненти, които да се използват за допълнителни тестове и оценка на характеристиките на централната тенденция и статистическо разсейване.
3. Графичен анализ – за визуализация на получените резултати.
4. Метод на Каплан-Майер - за оценка на моделите от време до събитие при наличие на цензурирани случаи. Моделът на Каплан-Майер се основава на оценяване на условни вероятности във всеки момент от време, когато се случва събитие, и вземане на продуктовата граница на тези вероятности за оценка на степента на оцеляване във всеки момент от времето (Kaplan-Meier Product Limit Estimation of the Survival Function). Проследява група от n субекти с различно време на включване в проучването и фиксира времето до настъпване на събитието ^{113,114}.
5. Методи на Колмогоров-Смирнов (Kolmogorov-Smirnov) и Шапиро-Уйлк (Shapiro-Wilk) – проверка за нормалност на разпределението на количествена променлива.
6. Непараметрични методи на Friedman и Kendall's W (K-related sample tests) - при ненормално разпределение на променливите.
7. Т-тест за две независими извадки (Independent Samples T-Test) – проверка за равенство на две средни при нормално разпределение.
8. Levene's homogeneity of variance test – тест за хомогенност на вариабилността между две групи променливи.

IV. Партньори и апаратура

При разработването и осъществяването на този труд пряко или косвено допринесоха много експерти от различни области на медицината и клинични звена на Медицински Университет – Плевен и УМБАЛ „Г. Странски” ЕАД – Плевен и извън тях. На първо място благодаря на моя ментор и научен ръководител, проф. Добромир Димитров д. м., за непрестанния труд и съвети във всяка една стъпка на дисертационния труд и извън него. Благодаря също на моето семейство, което ме подкрепяше, помагаше и разбираше необходимото време нужно за написване на дисертационен труд, на моят брат, Тони, за помощта при изготвянето на графики и фигури. Този труд нямаше да е възможен без пълното съдействие на екипите на клиника по онкологична хирургия, трето отделение по анестезиология и интензивно лечение (онкорезимация), онкооперационен блок, клиника по гнойно-септична хирургия и колопроктология, клиника по патологоанатомия (и в частност д-р Бетова, която изследва всички резектати), клинична лаборатория, отделение за диспансерно наблюдение на болни с онкологични заболявания, отделение по медицинска онкология, отделение по лъчетерапия и всички колеги от УМБАЛ „Г.Странски“ ЕАД, катедрата по „Пропедевтика на хирургичните болести“, колегите от факултет „Медицина“, сектора „Научноизследователска дейност“ и всички колеги от МУ – Плевен. Необходима беше специализирана апаратура за извършването на оперативната интервенция включваща два напълно оборудвани комплекта за лапароскопия поради едновременна работа на два екипа, както и някои специализирани апарати и консумативи конкретно за този тип интервенции. По бяха закупени следните апарати и консумативи:

- Ендоскопски процесор (Camera unit) OLYMPUS OTV-S190.
- Светлоизточник OLYMPUS CLV-S190.
- FULL HD глава за камера OLYMPUS CH-S190-XZ-E.
- Оптичен телескоп (лапароскоп) OLYMPUS Trueview II.
- Инсуфлатор OLYMPUS HighFlow UNI-4 с опция за инсуфлация в малки кухини и евакуация на дим чрез педал.
- HDTV OLYMPUS медицински монитори.
- Еднократен консуматив – платформа за трансанална еднортова хирургия - GelPOINT Advanced Access Platform - Applied Medical.
- Сет с лапароскопски инструменти за многократна употреба.
- Записваща система.
- Сет за иригация/аспирация.

Въвеждането на оперативната интервенция в клиничната практика стана възможно благодарение на участие в специализирани курсове и научни събития:

- Участие на Мартин Караманлиев в TaTME congress – 26 June 2017 – Kröller-Müller Museum, The Netherlands.
- Участие на проф. Добромир Димитров и Мартин Караманлиев в TAMIS - Hands-On Course 19 September 2017, Berlin, Germany.
- Участие на проф. Добромир Димитров и Мартин Караманлиев в European Society of Coloproctology (ESCP) congress, 20-22 September 2017, Berlin, Germany.
- Участие на Мартин Караманлиев в European Symposium on Minimally Invasive Surgery, 2 – 3 March 2018, Freiburg im Breisgau, Germany.
- Участие на Мартин Караманлиев в Hands-on TaTME cadaver course, 28 March 2019, Amsterdam skills center, Amsterdam, Netherlands.

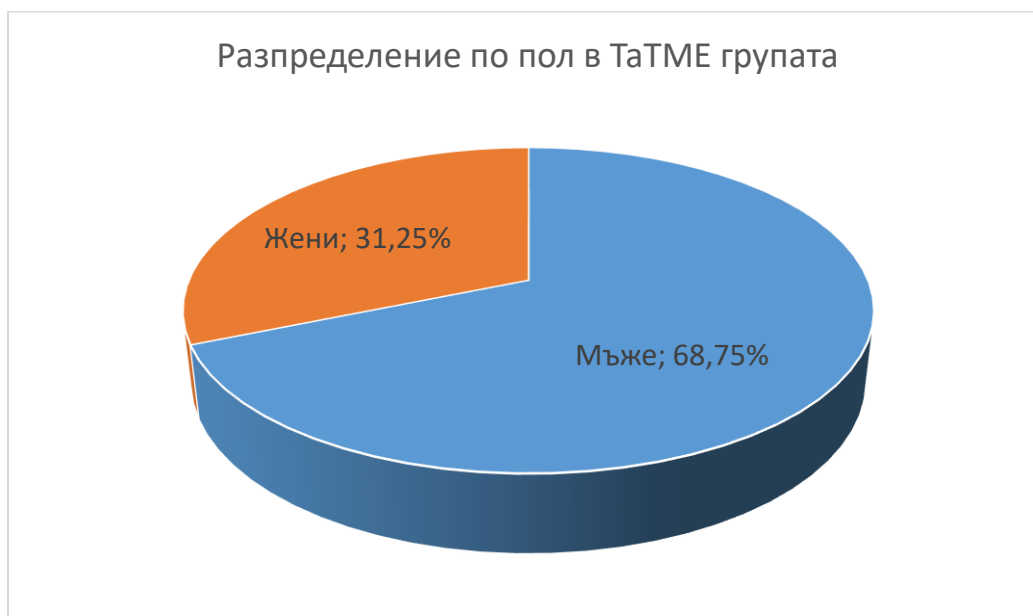
- Участие на Мартин Караманлиев в Innovations in Colorectal Surgery congress, 29 March 2019, Amsterdam skills center, Amsterdam, Netherlands.
- Участие на проф. Добромир Димитров в Clinical Immersion: New Approach for Rectal Diseases. Transanal Total Mesorectal Excision, 11-12 March 2019, Barcelona, Spain.
- Участие на Мартин Караманлиев в EFR - European Federation for coloRectal Cancer congress, General Hospital Vienna – АКН, 24-27 April 2019, Wien, Austria.
- Участие на проф. Добромир Димитров и Мартин Караманлиев в European Society of Surgical Oncology (ESSO) virtual congress, 23-24 October 2020.

V. Резултати

Извърши се проспективно-ретроспективно прочуване сравняващо пред-, интра- и постоперативните показатели на включените в проучването пациенти с рак на ректума подложени на трансанална тотална мезоректална ексцизия (TaTME) проспективно (юли 2019 – юни 2021) със съответния брой от първите случаи на роботизирана тотална мезоректална ексцизия (RoTME) ретроспективно (май 2014 – октомври 2019). Общо 33 пациенти са включени в проучването – 16 пациенти в TaTME рамото и 17 пациенти в RoTME рамото.

1. Резултати по задача 2: Да проучим клиничко-патологичните характеристики на пациентите подложени на трансанална мезоректална ексцизия.

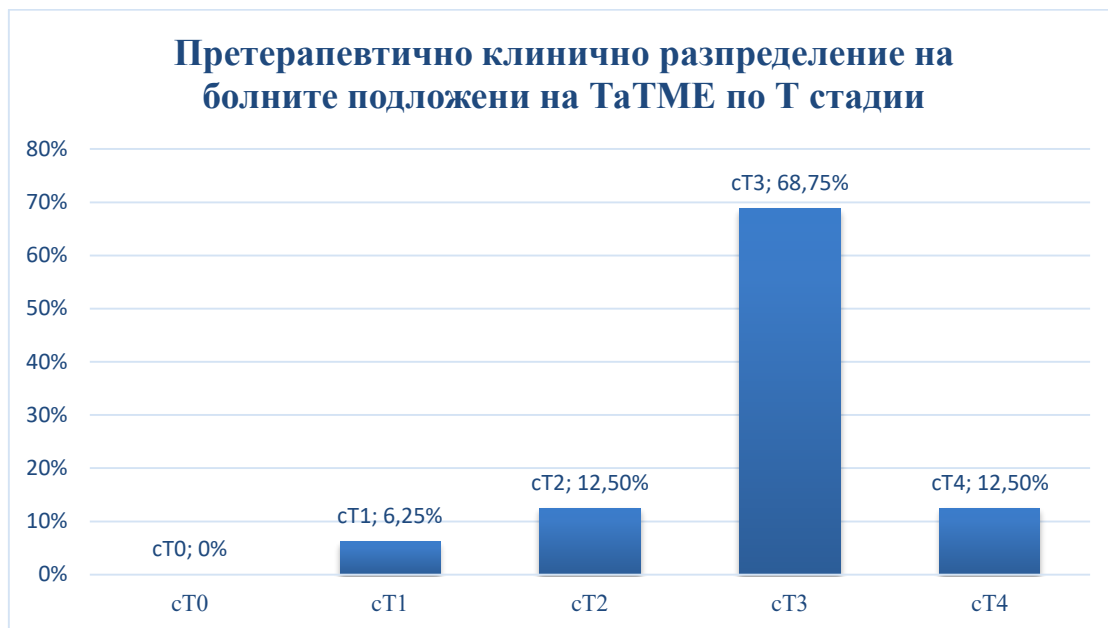
Разпределението по пол в TaTME групата е представено на Фиг. 19



Фиг. 19. Разпределение по пол в ТаТМЕ групата

Претерапевтичното клинично стадиране (клиничен преглед и образни данни) на пациентите от ТаТМЕ групата по T и N стадия е

представено на фиг. 20 и фиг. 21. Всички болни са в неметастатичен стадий на заболяването (M0).

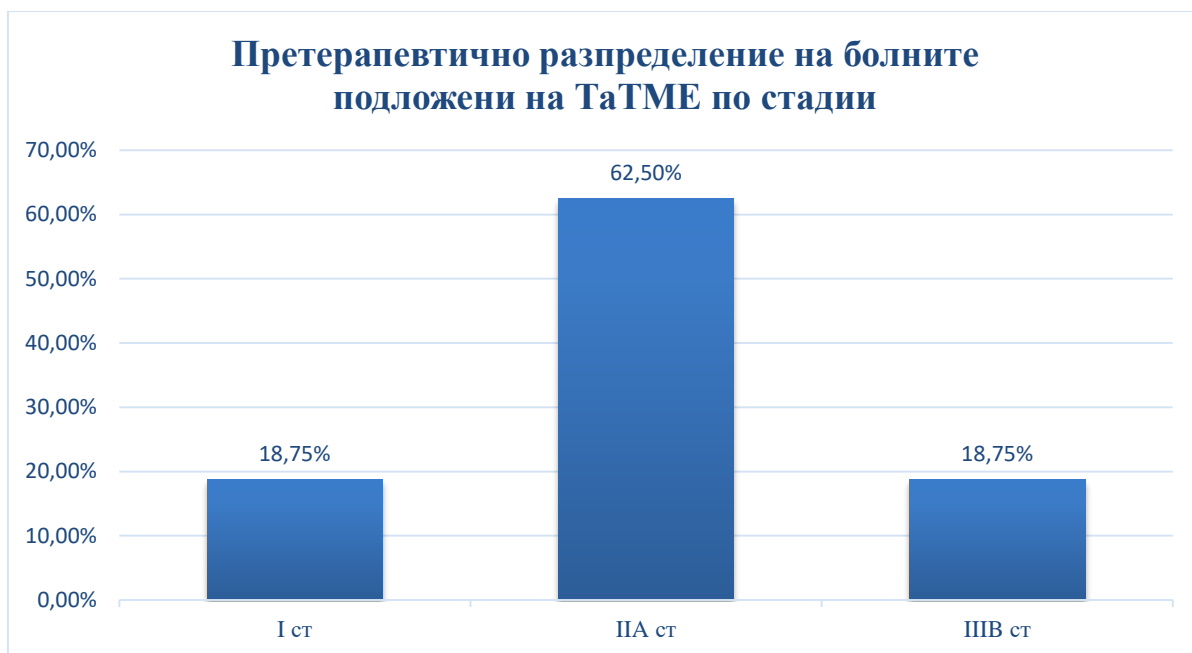


Фиг. 20. Претерапевтично клинично разпределение на болните подложени на ТаТМЕ по Т стадии



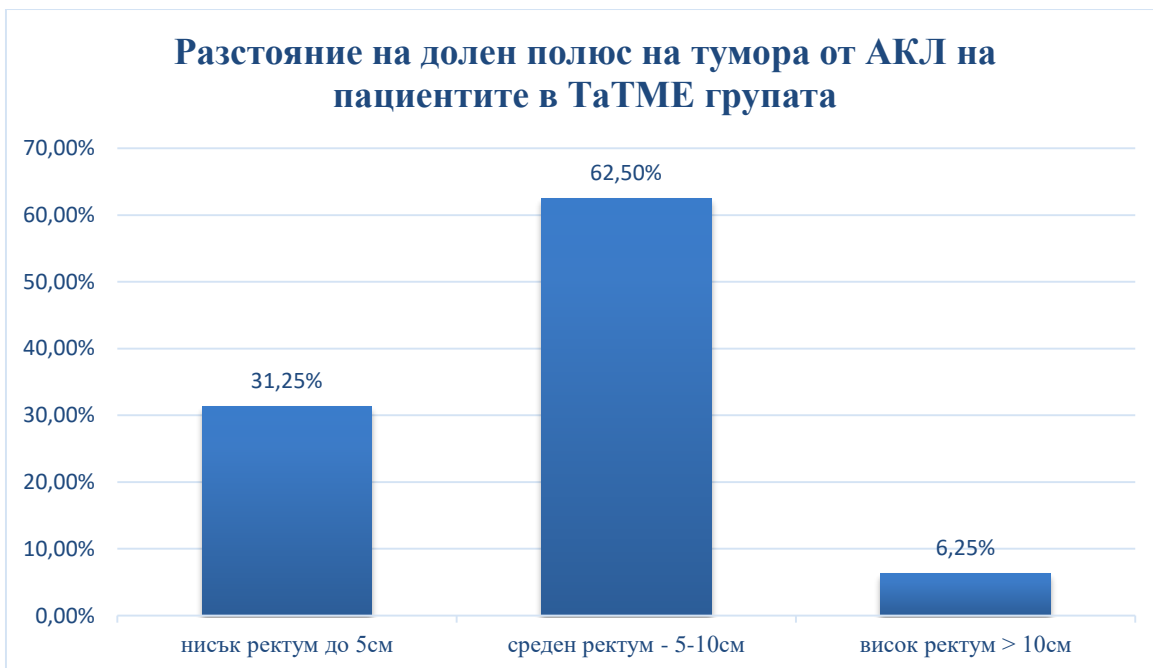
Фиг. 21. Претерапевтично клинично разпределение на болните подложени на ТаТМЕ по N стадии

Класифицирането на пациентите по TNM класификацията поставя пациентите в съответния стадий представен на фиг. 22.



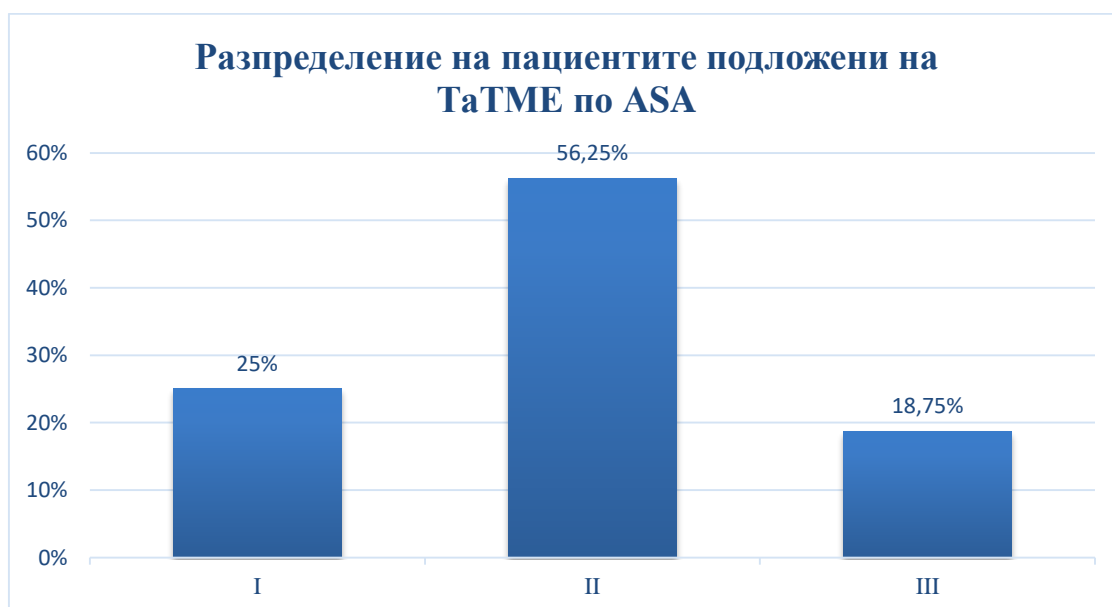
Фиг. 22. Претерапевтично разпределение на болните подложени на ТаТМЕ по стадии

Спрямо актуалните гайдлайни за мениджмънт на пациентите с ректален карцином, пациентите попадащи в стадии над II A подлежат на неoadювантно лечение. Общо 13 пациенти (81,25%) бяха подложени на неoadювантно лечение – 7 пациенти проведоха дълъг курс (дребнофракционирана) лъчетерапия и 6 пациенти проведоха лъчехимиотерапия (дълъг курс лъчетерапия в комбинация с таблетки Капецитабин р.о.). Средното време от завършване на неoadювантното лечение до оперативната интервенция беше 64,1 дни. Разпределението по локализация на тумора в нисък, среден и висок ректум е представено на фиг. 23.



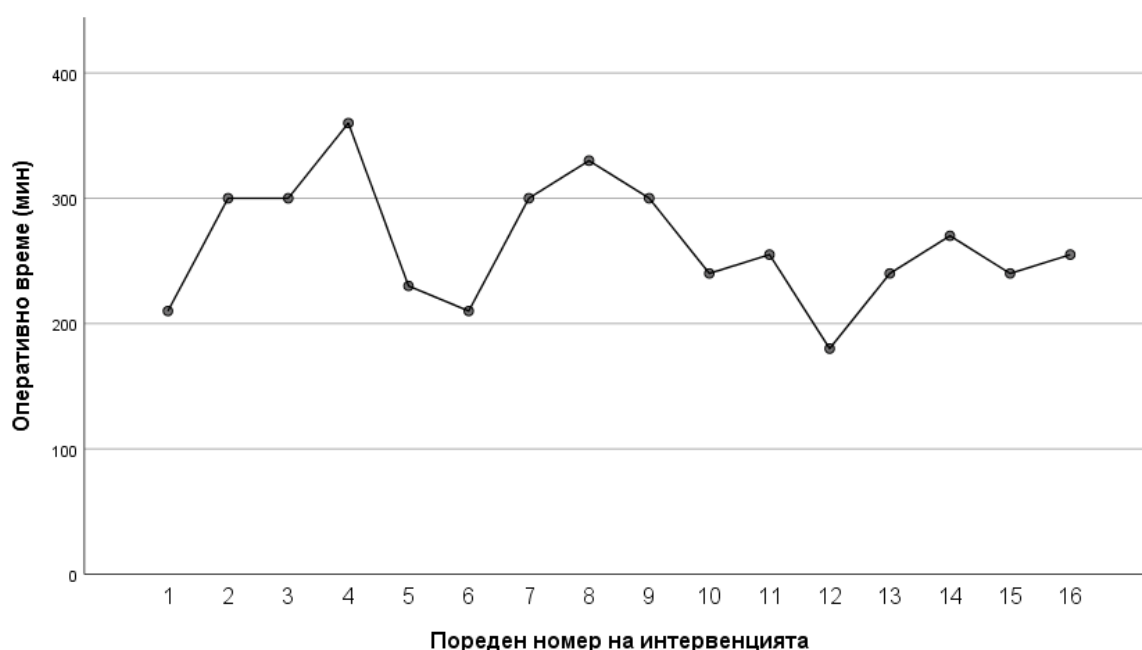
Фиг. 23. Разстояние на долен полюс на тумора от АКЛ на пациентите в ТаТМЕ групата

Средният БМИ на пациентите в групата е 26,98 кг/м² (в граници от 19,53 до 38,06 кг/м²). Разпределението на пациентите в групата по ASA стадии е представено на фиг. 24.



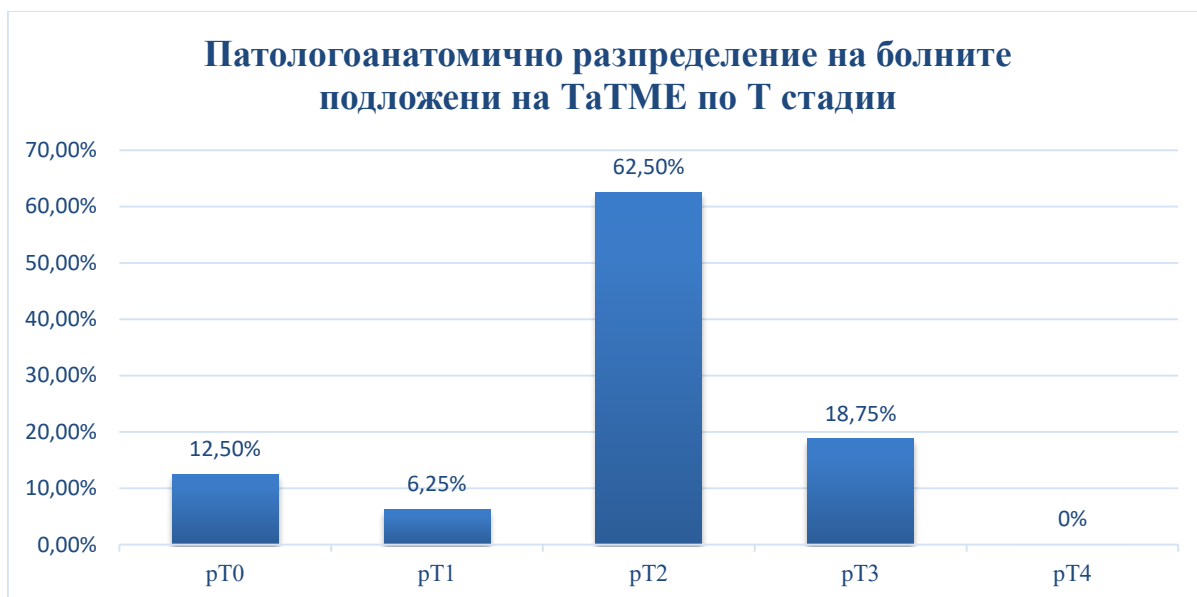
Фиг. 24. Разпределение на пациентите в ТаТМЕ групата по ASA стадии

Средното оперативно време в групата беше 263,75 мин. (в граници от 180 до 360 мин.). В тематиката на подобряването на оперативното време с напредване в обучителната крива средното оперативно време за първите 5 случая е 280мин, а за последните 5 случая – 237 мин. Забелязва се тенденция за намаляване на оперативното време, която обаче при ANOVA вариационен анализ не показва статистическа значимост ($df=3$, $p=0,438$) вероятно поради малкия брой на случаите. На фиг. 25 е показана промяната на оперативното време в групата спрямо поредността на случаите.

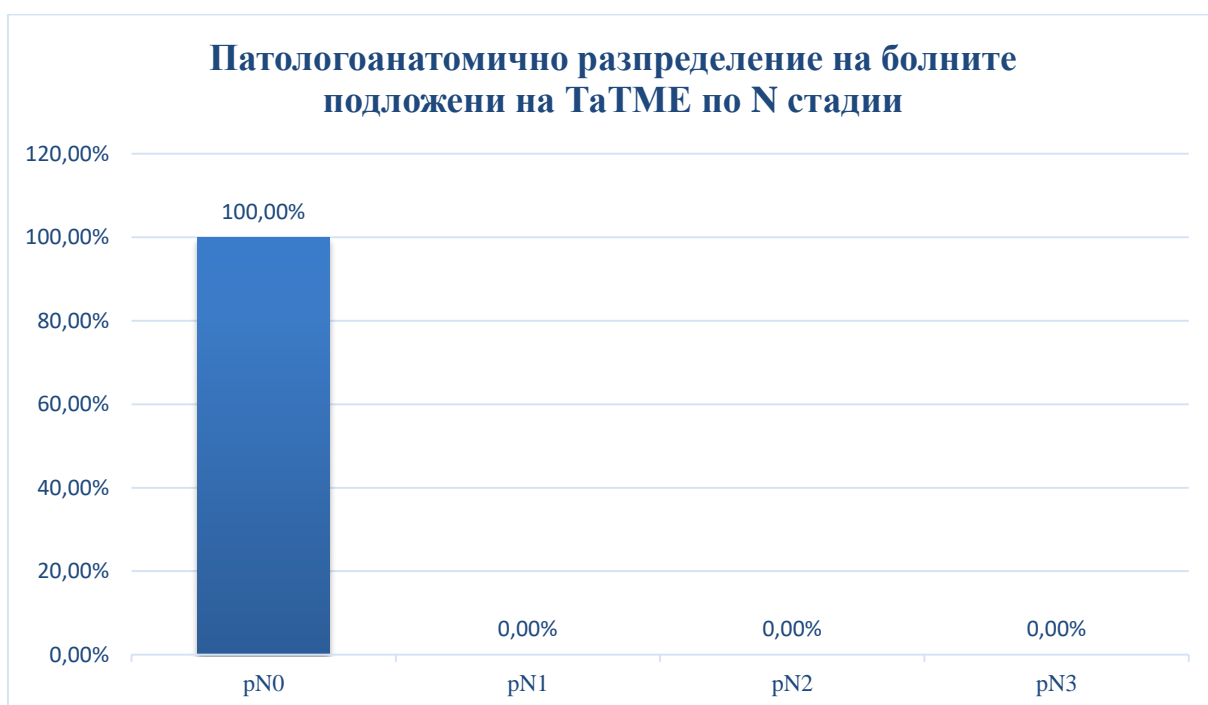


Фиг. 25. Оперативно време в ТаТМЕ групата отнесено към поредността на случаите

След провеждане на неoadювантна терапия при индицираните пациенти се осъществиха задоволителни нива на т.нар. downsizing и downstaging, което ясно личи от промяната в T и N стадирането оценено патологоанатомично следоперативно. Патологоанатомичното разпределение на болните по T и N стадия е предствено на фиг. 26 и фиг. 27. Пълен патологичен отговор се постигна при двама пациенти (15,38% от пациентите провели неoadювантна терапия).



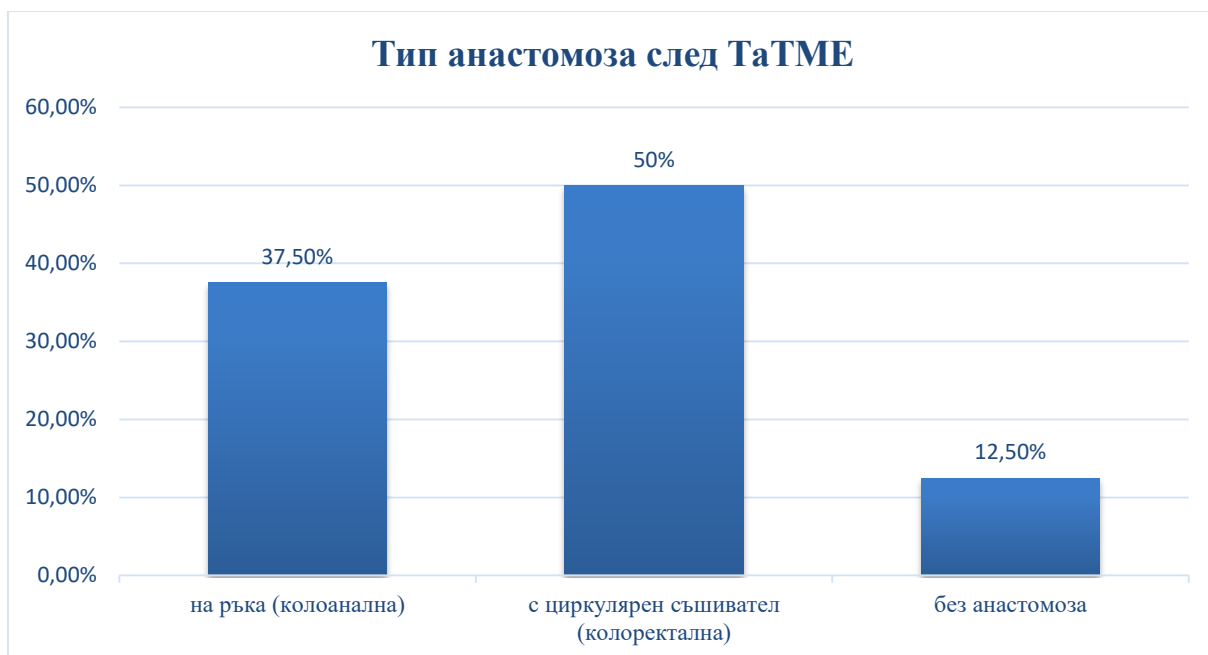
Фиг. 26. Патологоанатомично разпределение на болните подложени на ТаТМЕ по Т стадии



Фиг. 27. Патологоанатомично разпределение на болните подложени на ТаТМЕ по N стадии

В ТаТМЕ групата се наблюдаваха конверсии към отворена хирургия при двама пациенти (12,5%). И в двата случая се извършиха стратегически конверсии, в едната ситуация е пациентът с най-висок БМИ в групата (38,06 кг/м²) с тесен таз, нисък ректален тумор и

невъзможност за добра тъканна експозиция в мобилизацията на последните сантиметри в хоризонталната част на ректума. При втория случай причината за конверсията беше голям T4 тумор с интимно прирастнал към пикочен мехур с невъзможност да се отхвърли инфилтрация към него. Решението за извеждане или не на протективна илеостомия се преценяваше индивидуално с оглед възраст, пол, наличие на неаодювантна терапия, тютюнопушене, нива на общ серумен белтък и албумин, разстояние на анастомозата от АКЛ и след оценка на риска с калкулатор за риска от инсуфициенция на анастомозата. При 12 пациенти (75%) се изведе протективна илеостома. При всички пациенти се възстанови илеостомата. Средното време до възстановяване на илеостомата беше 92,44 дни. Общата кръвозагуба при всички пациенти беше 0-50мл. Интраоперативно усложнение, отпускане на проксимален кесиен шев за затваряне на ректума в етапа на ректотомията, се наблюдава при един пациент (6,25%). Наложил се втори продължителен шев трансанално върху първия с 2/0 пропилен, извърши се щателен wash-out с антисептични разтвори и операцията продължи по стандартен начин без допълнителни интра- или постоперативни усложнения. Не се наблюдаваха други интраоперативни усложнения. Колоанална термино-терминална анастомоза на ръка беше извършена при 6 пациенти (37,5%), колоректална термино-терминална анастомоза със съшивател – при 8 пациенти (50%), а при двама пациенти не се извърши анастомоза (резекция по Хартман)(Фиг. 28). Причините за Хартман резекциите бяха невъзможност за налагане на дистален кесиен шев за извършване на анастомоза при един пациент и липса на тонус на сфинктерите при друг пациент. При 7 пациенти се извърши анастомоза с 31мм циркулярен съшивател, а при един пациент – с 29 мм циркулярен съшивател.



Фиг. 28. Извършени типове анастомоза след ТаТМЕ

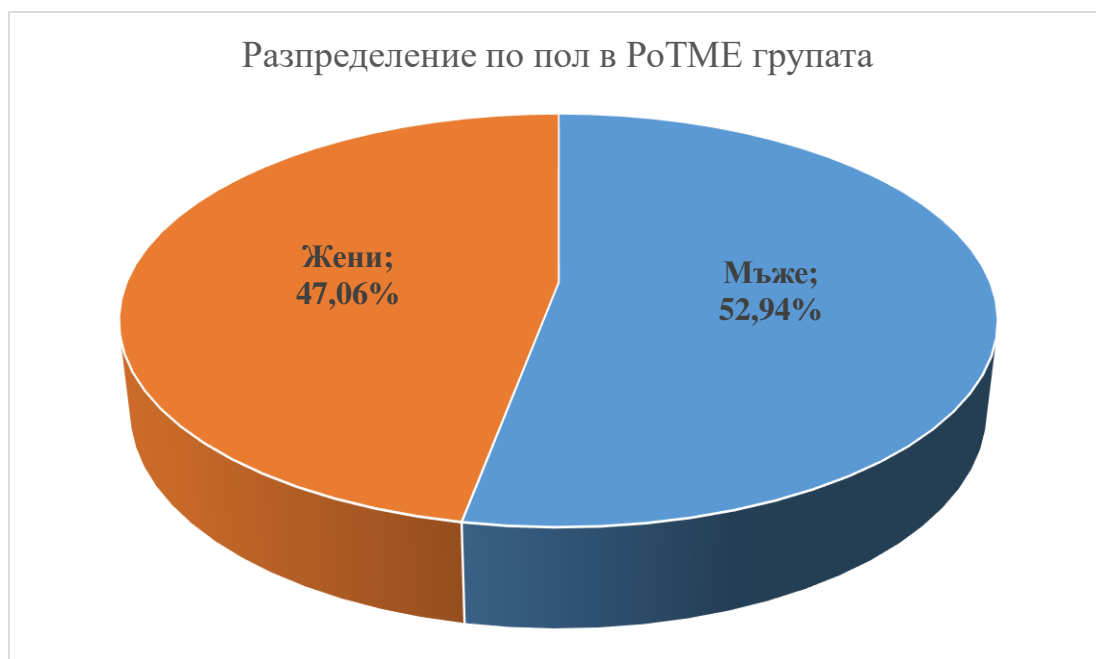
Качеството на резектата по Quirke беше определено от патологоанатом като “complete” при 14 пациенти (87,5%) и „near-complete“ при 2 пациенти (12,5%). При нито един пациент качеството на резектата не беше определено като “incomplete”.

При един пациент (6,25%) се отчете инсуфициенция на анастомозата, изразена с малкотазов абсцес установен с клинични, лабораторни и КТ данни. Пациентът беше с протективна илеостома, а абсцесът се дренира под обща анестезия трансанално (Clavien-Dindo III). Не се наблюдаваха други постоперативни усложнения до 30-ти ден следоперативно. Като късни усложнения се наблюдаваха вентрална херния в областта на възстановяването на илеостомията при един пациент, при който е извършена отворена херниопластика с платно. При друг пациент се наблюдава инфекция на раната след възстановяване на илеостомията, лекувана консервативно (Clavien-Dindo II).

2. *Резултати по задача 3: Да сравним пред-, интра- и постоперативните показатели на пациентите подложени на трансанална тотална мезоректална ексцизия с тези на съответния брой от първите случаи на роботизирана тотална мезоректална ексцизия.*

2.1. PoTME група

Разпределението по пол в PoTME групата е представено на фиг. 29.



Фиг. 29. Разпределение по пол в PoTME групата

Претерапевтичното клинично стадиране (клиничен преглед и образни данни) на пациентите от PoTME групата по T и N стадия е представено на фиг. 30 и фиг. 31. Всички болни са в неметастатичен стадий на заболяването (M0).

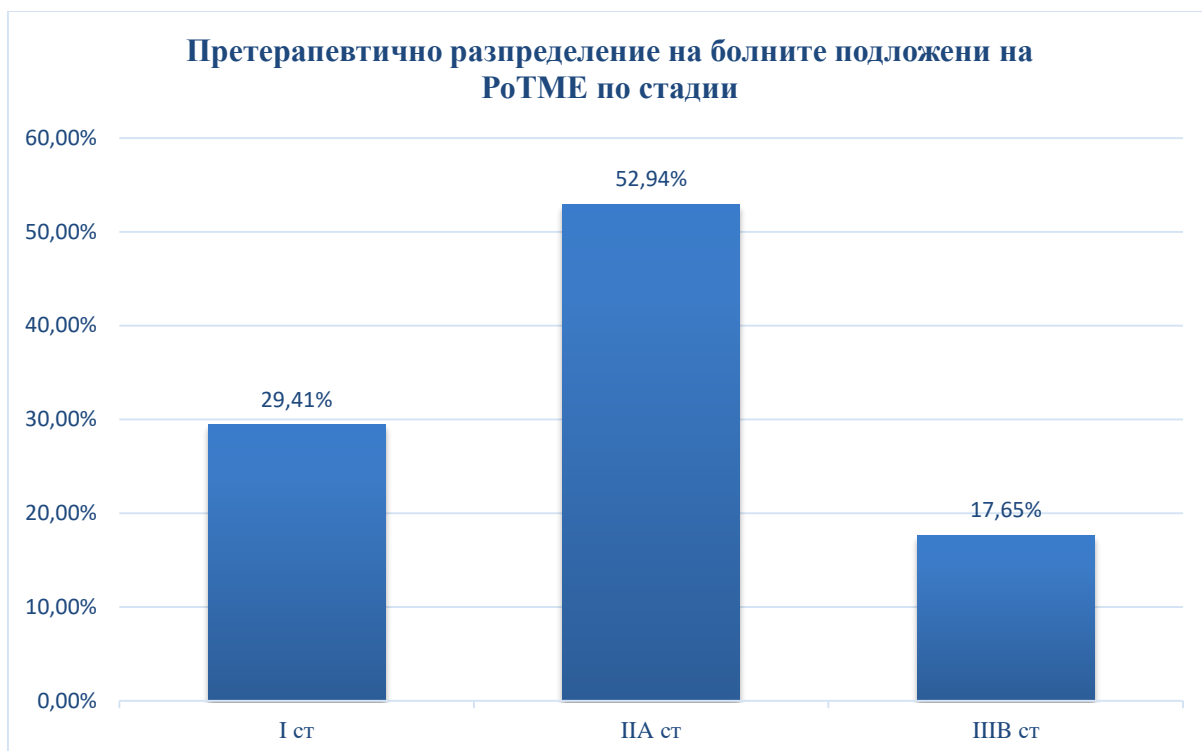


Фиг. 30. Претерапевтично клинично разпределение на болните подложени на PoTME по T стадии



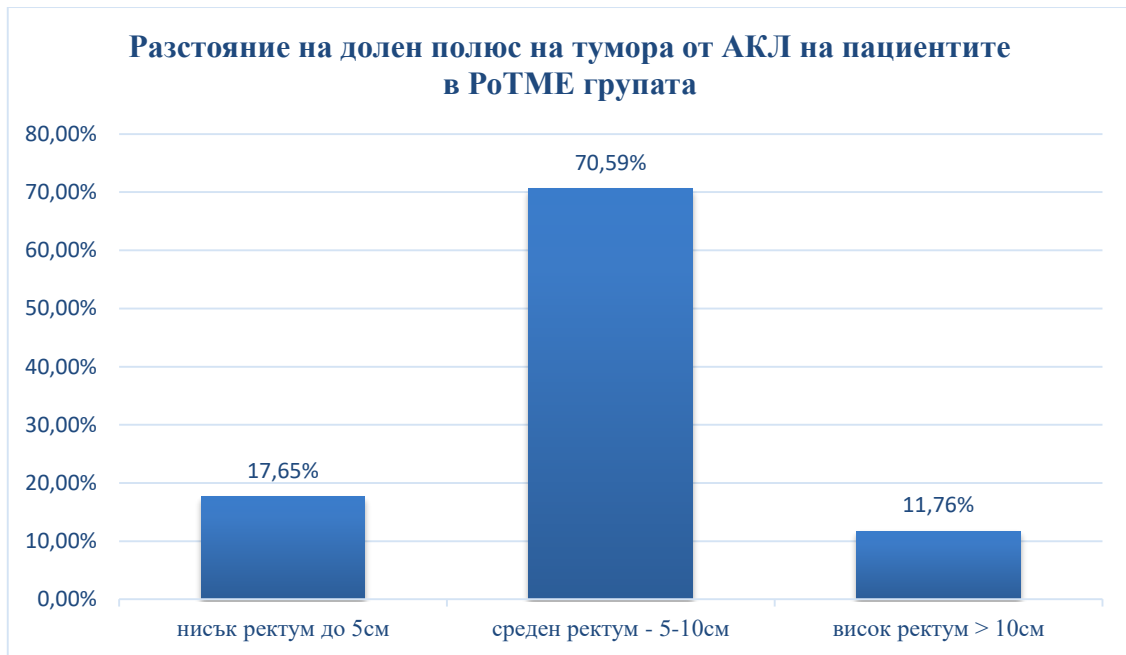
Фиг. 31. Претерапевтично клинично разпределение на болните подложени на PoTME по N стадии

Класифицирането на пациентите по TNM класификацията поставя пациентите в съответния стадии представен на фиг. 32.



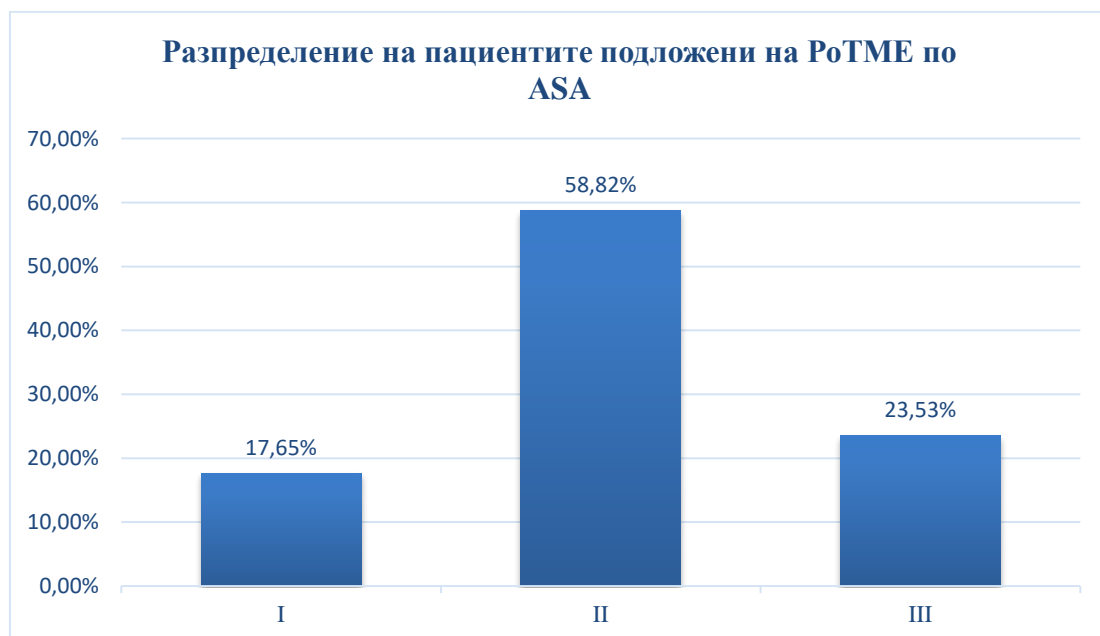
Фиг. 32. Претерапевтично разпределение на болните подложени на PoTME по стадии

Спрямо актуалните гайдлайни за мениджмънт на пациентите с ректален карцином, пациентите попадащи в стадии над IIА подлежат на неoadювантно лечение. Общо 12 пациенти (70,59%) бяха подложени на неoadювантно лечение – 9 пациенти проведоха дълъг курс (дребнофракционирана) лъчетерапия и 3 пациенти проведоха лъчехимиотерапия (дълъг курс лъчетерапия в комбинация с таблетки Капецитабин р.о.). Средното време от завършване на неoadювантното лечение до оперативната интервенция беше 56,3 дни. Разпределението по локализация на тумора в нисък, среден и висок ректум е представено на фиг. 33.



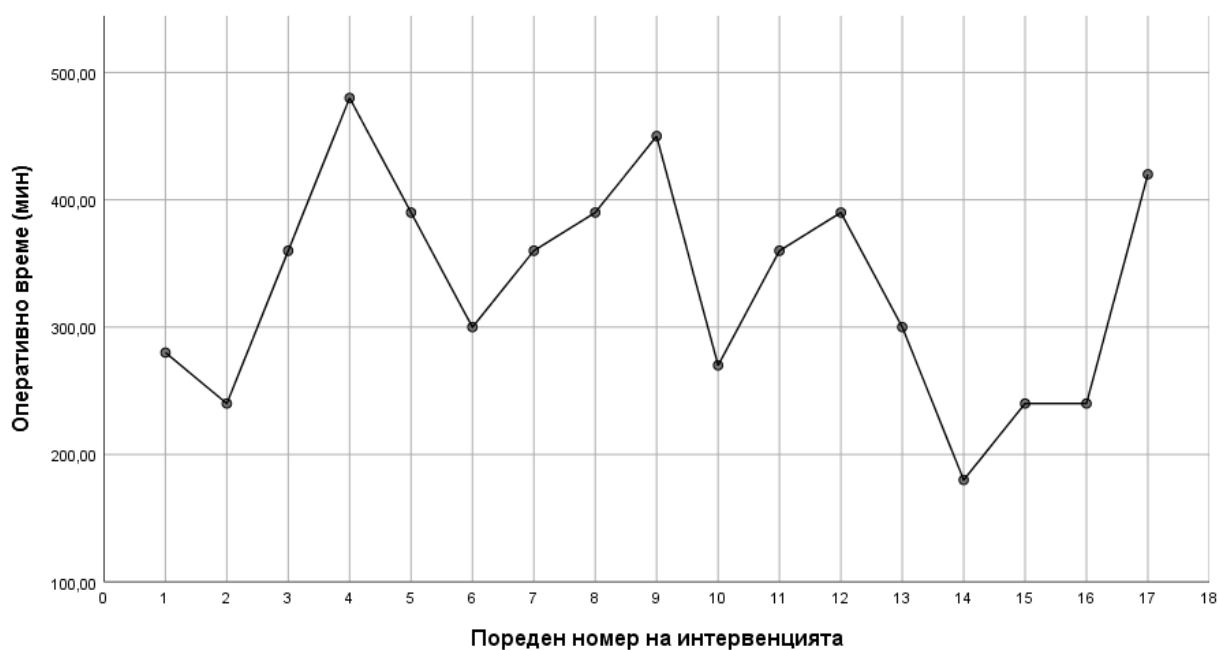
Фиг. 33. Разстояние на долен полюс на тумора от АКЛ на пациентите в RoTME групата

Средният БМИ на пациентите в групата е 28,35 кг/м² (в граници от 21,16 до 37,22 кг/м²). Разпределението на пациентите в групата по ASA стадии е представено на фиг. 34.



Фиг. 34. Разпределение на пациентите в RoTME групата по ASA стадии

Средното оперативно време в групата беше 332,35 мин. (в граници от 180 до 480 мин.). В тематиката на подобряването на оперативното време с напредване в обучителната крива средното оперативно време за първите 5 случая е 350мин, а за последните 5 случая – 276 мин. Забелязва се тенденция за намаляване на оперативното време, която обаче при ANOVA вариационен анализ не показва статистическа значимост ($df=1$, $p=0,458$) вероятно поради малкия брой на случаите. На фиг. 35 е показана промяната на оперативното време в групата спрямо поредността на случаите.

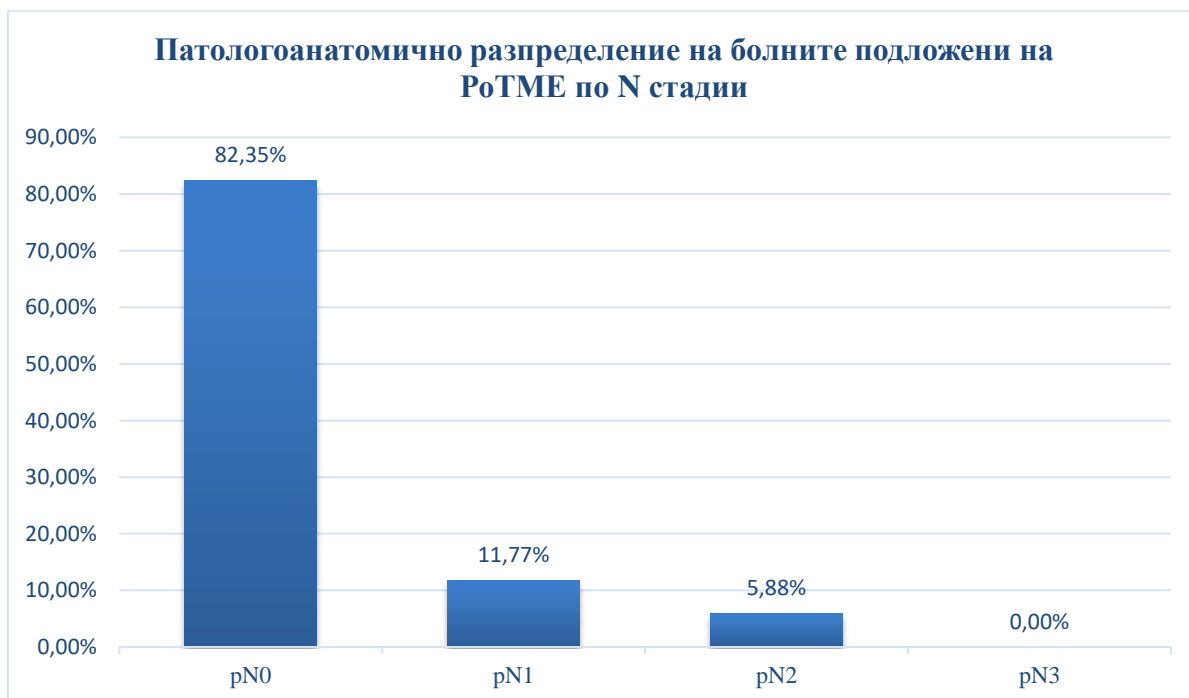


Фиг. 35. Оперативно време в RoTME групата отнесено към поредността на случаите.

След провеждане на адювантна терапия при индицираните пациенти се осъществиха задоволителни нива на т.нар. downsizing и downstaging, което ясно личи от промяната в T и N стадирането оценено патологоанатомично следоперативно. Патологоанатомичното разпределение на болните по T и N стадия е предствено на фиг. 36 и фиг. 37. Пълен патологичен отговор се достигна при един пациент (8,33% от провелите неoadювантна терапия).



Фиг. 36. Патологоанатомично разпределение на болните подложени на РоТМЕ по Т стадии



Фиг. 37. Патологоанатомично разпределение на болните подложени на РоТМЕ по N стадии

В РоТМЕ групата се наблюдаваха конверсии към отворена хирургия при трима пациенти (17,65%). И в трите случая (двама мъже и една жена) се извършиха стратегически конверсии поради висок БМИ

(над 35 кг/м² и при тримата пациенти) с тесен таз и невъзможност за добра тъканна експозиция в мобилизацията около тумора и в последните сантиметри в хоризонталната част на ректума. Решението за извеждане или не на протективна илеостомия се преценяваше индивидуално с оглед възраст, пол, наличие на неаодювантна терапия, тютюнопушене, нива на общ серумен белтък и албумин, разстояние на анастомозата от АКЛ и след оценка на риска с калкулатор за риска от инсуфициенция на анастомозата. При 8 пациенти (47,06%) се изведе протективна илеостома. Илеостомата се възстанови при всички пациенти. Средното време до възстановяване на илеостомата беше 129,5 дни. Общата кръвозагуба при 16 пациенти (94,12%) беше 0-50мл, а при един пациент (5,88%) – 150мл. Интраоперативно усложнение, кървене от пресакрални съдове, се наблюдава при един пациент (5,88%). Извърши се щателна хемостаза и се постави хемостатична резорбируема мрежа. В следоперативния период не се наложи кръвопреливане (Хемоглобин – 110 г/л). Не се наблюдаваха други интраоперативни усложнения. Колоанална термино-терминална анастомоза на ръка беше извършена при 1 пациент (5,88%), колоректална термино-терминална анастомоза с 31мм кръгов съшивател – при 14 пациенти (82,35%), а при двама пациенти не се извърши анастомоза (резекция по Хартман)(Фиг. 38).



Фиг. 38. Извършени типове анастомоза след PoTME

Качеството на резектата по Quirke беше определено от патологоанатом като “complete” при 15 пациенти (88,24%) и „near-complete“ при 2 пациенти (11,76%). При нито един пациент качеството на резектата не беше определено като “incomplete”.

При двама пациенти (мъже) се отчете инсуфициенция на анастомозата. При единият пациент беше изразена с малкотазов абсцес установен с клинични, лабораторни и КТ данни и разкъсване на колоректална анастомоза над 50%. Извърши се реанастомоза под обща анестезия (Clavien-Dindo III). При вторият пациент се установи клинично разкъсване на колоанална анастомоза с ректракция на проксимален колон, без КТ данни за абсцес. Извърши се реанастомоза под обща анестезия (Clavien-Dindo III). И двамата пациенти бяха с протективна илеостома. И двамата пациенти бяха провели неoadювантна лъчехимиотерапия. Не се наблюдаваха други постоперативни усложнения до 30-ти ден следоперативно.

2.2. Сравнителен анализ между ТаТМЕ и РоТМЕ групите

Основните характеристики на пациентите в двете групи са представени на табл. 4.

Табл. 4. Основни характеристики на пациентите в ТаТМЕ и РоТМЕ групите

	ТаТМЕ	РоТМЕ
Средна възраст (год)	69,94	66,53
Мъже/ жени, n (%)	11 (68,75%) / 5 (31,25%)	9 (52,94%) / 8 (47,06%)
Среден БМИ	26,98	28,35
pT стадии		
T0	2 (12,5%)	1 (5,88%)
T1	1 (6,25%)	0
T2	9 (56,25%)	8 (47,06%)
T3	3 (18,75%)	7 (41,18%)
T4	0	0
pN стадии		
N0	16 (100%)	14 (82,35%)
N1	0	2 (11,77%)
N2	0	1 (5,88%)
N3	0	0
pM стадии		
M0	16 (100%)	17 (100%)
M1	0	0
Неoadювантно лечение, n (%)	13 (81,25%)	12 (70,59%)
Разстояние от АКЛ		
нисък ректум до 5см, n (%)	5 (31,25%)	3 (17,65%)
среден - 5-10см, n (%)	10 (62,5%)	12 (70,59%)
висок > 10см, n (%)	1 (6,25%)	2 (11,76%)
Средно оперативно време (мин)	263,75	332,35
Конверсии (абд)	2 (12,5%)	3 (17,65%)

ЦРЛ позитивна	0	0
Позитивна дистална граница, n (%)	1 (6,25%)	1 (5,88%)
Протективна илеостома, n (%)	12 (75%)	8 (47,06%)
Кръвозагуба 0-50 мл, n (%)	16 (100%)	16 (94,12%)
Кръвозагуба 50-100 мл n (%)	0	0
Кръвозагуба > 100 мл n (%)	0	1 (5,88%)
Качество на резектата		
complete, n (%)	14 (87,5%)	15 (88,24%)
near-complete, n (%)	2 (12,5%)	2 (11,76%)
incomplete, n (%)	0	0
Анастомоза		
на ръка (колоанална), n (%)	6 (37,5%)	1 (5,88%)
съшивател (колоректална), n (%)	8 (50%)	14 (82,35%)
без анастомоза, n (%)	2 (12,5%)	2 (11,76%)
Инсуфициенция на анастомоза, n (%)	1 (6,25%)	2 (11,76%)
Средно време до затваряне на протективна стома (дни)	92,44	129,5
Средно време от завършване на лъчетерапия до оперативна интервенция (дни)	64,1	56,3

Хомогенността между двете групи се оцени чрез Levene's тест. ТаТМЕ и РоТМЕ групите са хомогенно разпределени по пол ($p=0.131$), възраст ($p=0.975$), ASA score ($p=0.877$), BMI ($p=0.052$), T стадии ($p=0.877$), N стадии ($p=0.000$), M стадии ($p=0.000$), наличие на неoadювантна терапия ($p=0.166$) и разстояние на тумора от АКЛ ($p=0.638$). Групите са нехомогенно разпределени по извеждане на протективна илеостома ($p=0.004$).

При търсене на статистически значими разлики между двете групи не се откриха такива по отношение на нива на усложнения ($p=0.692$), честота на позитивни циркумференциални резекционни граници ($p=0.000$), честота на инсуфициенция на анастомозата ($p=0.596$), време

от завършване на лъчетерапия до оперативна интервенция ($p=0.229$) и време до възстановяване на илеостомата ($p=0.880$). Установи се статистически значимо по-кратко оперативно време в ТаТМЕ групата ($p=0.008$).

3. Резултати по задача 4: Да проучим и проследим промяната в качеството на живот на пациентите преди и след трансанална тотална мезоректална ексцизия.

15 пациенти (93,75%) попълниха анкетите за качество на живот в график определен от гореописания алгоритъм. Последните двама пациенти от групата са попълнили анкетите за качество на живот само предоперативно поради факта, че не са изминали 3 месеца следоперативно за попълване на следваща анкета. Всички останали (13 пациенти) имат данни предоперативно и поне еднократно следоперативно. Най-дългия период следоперативно е анкета попълнена 36 месеца след възстановяване на илеостома, а най-краткия – 3 месеца следоперативно.

Данните от VAS за оценка на пациента за собственото си здраве и нива на болката в EuroQol-5D, физическо и социално функциониране, финансови проблеми и глобално здраве в QLQ-C30, фекална инконтиненция и нива на депресия в QLQ-CR29, IPSS score, нива на LARS и Vaizey score се тестваха за нормално разпределение на данните с тестовете на Kolmogorov-Smirnov и Shapiro-Wilk. Всички данни са ненормално разпределени ($p<0,05$)(Фиг. 38).

Tests of Normality						
	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
VAS	,326	26	,000	,643	26	,000
PAIN	,436	26	,000	,583	26	,000
PhysFunc	,354	26	,000	,585	26	,000
SocialFunc	,344	26	,000	,799	26	,000
FinancialProb	,376	26	,000	,630	26	,000
GlobalHealthC30	,338	26	,000	,632	26	,000
FIC2R9	,229	26	,001	,863	26	,003
AnxCR29	,222	26	,002	,856	26	,002
IPSS	,209	26	,005	,872	26	,004
LARS	,159	26	,089	,902	26	,017
Vaizey	,227	26	,001	,777	26	,000

a. Lilliefors Significance Correction

Фиг. 38. Kolmogorov-Smirnov и Shapiro-Wilk тестове за нормално разпделение на данните от оценка качеството на живот в ТаТМЕ групата

5.1. EuroQol-5D

5.1.1. Визуална аналогова скала за оценка на собственото здраве

При анализиране на данните от EuroQol-5D въпросника обект на най-голям интерес е Визуалната аналогова скала (ВАС) (Visual analogue scale - VAS) за оценка на пациента за собственото си здраве с възможност за избиране от 0 (възможно най-лошо здраве) до 100 (възможно най-добро здраве). За анализа се сравниха данните предоперативно с последната попълнена анкета следоперативно. Средната стойност предоперативно е 64.85 ± 10.86 (mean \pm SD), а следоперативно 86.23 ± 5.49 (mean \pm SD). При K-related sample анализ (Friedman test и Kendall's W test) на непараметрични данни (поради

ненормално разпределение на данните) тези разлики не достигат статистическа значимост ($p=0.114$). Забелязва се тенденцията към подобряване на здравето оценено от пациента (Фиг. 39).

N	13
df	1
Asymp. Sig.	,114

a. Friedman Test

			N	Correlation	Sig.
Pa	VASpreop	&	13	,460	,114
ir	VASposop				
1					

Фиг. 39. Friedman test и Paired samle test за VAS от EuroQol-5D

5.1.2. Болка/дискомфорт

В частта за болка/дискомфорт от EuroQol-5D въпросника са възможни три позиции: 1-без болка/дискомфорт, 2-средна болка/дискомфорт и 3-силна болка/дискомфорт. За анализа се сравниха данните предоперативно с последната попълнена анкета следоперативно. Средната стойност предоперативно е 1.73, а следоперативно 1.27. При K-related sample анализ (Friedman test и Kendall's W test) на непараметрични данни (поради ненормално разпределение на данните) тези разлики достигат статистическа значимост ($p=0.014$, $df=1$) (Фиг. 40).

Test Statistics^a	
N	13
Chi-Square	6,000
df	1
Asymp. Sig.	,014

a. Friedman Test

Test Statistics	
N	13
Kendall's W ^a	,462
Chi-Square	6,000
df	1
Asymp. Sig.	,014

a. Kendall's Coefficient of Concordance

Фиг. 40. Friedman test и Kendall's W test за болка/дискомфорт от EuroQol-5D

5.2. QLQ-C30

5.2.1. Физическо функциониране в QLQ-C30

Точките за физическо функциониране са от 0 (най-лошо възможно) до 100 (най-добро възможно). Елементите (въпросите) са пет и имат по три степени на свобода. За анализа се сравниха данните предоперативно с последната попълнена анкета следоперативно. Средната стойност предоперативно е 89.77 ± 15.82 (mean \pm SD), а следоперативно 97.46 ± 5.03 (mean \pm SD). При K-related sample анализ (Friedman test и Kendall's W test) на непараметрични данни (поради ненормално разпределение на данните) тези разлики достигат статистическа значимост ($p=0.046$, $df=1$) (Фиг. 41).

Test Statistics^a

N	13
Chi-Square	4,000
df	1
Asymp. Sig.	,046

a. Friedman Test

Test Statistics

N	13
Kendall's W ^a	,308
Chi-Square	4,000
df	1
Asymp. Sig.	,046

a. Kendall's Coefficient of
Concordance

Фиг. 41. Friedman test и Kendall's W test за физическо функциониране в QLQ-C30

5.2.2. Социално функциониране в QLQ-C30

Точките за социално функциониране са от 0 (най-лошо възможно) до 100 (най-добро възможно). Елементите (въпросите) са два и имат по три степени на свобода. За анализа се сравниха данните предоперативно с последната попълнена анкета следоперативно. Средната стойност предоперативно е 69.38 ± 9.05 (mean \pm SD), а следоперативно 73.15 ± 12.62 (mean \pm SD). При K-related sample анализ (Friedman test и Kendall's W test) на непараметрични данни (поради ненормално разпределение на данните) тези разлики не достигат статистическа значимост ($p=0.705$, $df=1$) (Фиг. 42).

N	13
Chi-Square	,143
df	1
Asymp. Sig.	,705

a. Friedman Test

N	13
Kendall's W ^a	,011
Chi-Square	,143
df	1
Asymp. Sig.	,705

a. Kendall's Coefficient of Concordance

Фиг. 42. Friedman test и Kendall's W test за социално функциониране в QLQ-C30

5.2.3. Финансови проблеми в QLQ-C30

Точките за създадени финансови проблеми свързани с лечението и заболяването са от 0 (най-лошо възможно) до 100 (най-добро възможно). Елементите (въпросите) е един и има три степени на свобода. За анализа се сравниха данните предоперативно с последната попълнена анкета следоперативно. Средната стойност предоперативно е 25.38 ± 14.47 (mean \pm SD), а следоперативно 12.69 ± 16.71 (mean \pm SD). При K-related sample анализ (Friedman test и Kendall's W test) на непараметрични данни (поради ненормално разпределение на данните) тези разлики достигат статистическа значимост ($p=0.025$, $df=1$) (Фиг. 43).

N	13
Chi-Square	5,000
df	1
Asymp. Sig.	,025

a. Friedman Test

N	13
Kendall's W ^a	,385
Chi-Square	5,000
df	1
Asymp. Sig.	,025

a. Kendall's Coefficient of Concordance

Фиг. 43. Friedman test и Kendall's W test за финансови проблеми в QLQ-C30

5.2.4. Глобално здраве в QLQ-C30

Точките за глобален здравен статус са от 0 (най-лошо възможно) до 100 (най-добро възможно). Елементите (въпросите) са два и имат по шест степени на свобода. За анализа се сравниха данните предоперативно с последната попълнена анкета следоперативно. Средната стойност предоперативно е 64.15 ± 8.7 (mean \pm SD), а следоперативно 82.08 ± 8.29 (mean \pm SD). При K-related sample анализ (Friedman test и Kendall's W test) на непараметрични данни (поради ненормално разпределение на данните) се наблюдава статистически значимо подобряване на глобалния здравен статус следоперативно ($p=0.001$, $df=1$) (Фиг. 44).

N	13
Chi-Square	12,000
df	1
Asymp. Sig.	,001

a. Friedman Test

N	13
Kendall's W ^a	,923
Chi-Square	12,000
df	1
Asymp. Sig.	,001

a. Kendall's Coefficient of Concordance

Фиг. 44. Friedman test и Kendall's W test за глобално здраве в QLQ-C30

5.3. QLQ-CR29

5.3.1. Фекална инконтиненция за пациенти без стома в QLQ-CR29

Точките за фекална инконтиненция за пациенти без стома са от 0 (пълна инконтиненция) до 100 (най-добра възможна континенция). Елементите (въпросите) са шест и имат по четири степени на свобода. За анализа се сравниха данните предоперативно с последната попълнена анкета следоперативно. Средната стойност предоперативно е 15.38 ± 13.87 (mean \pm SD), а следоперативно 14.08 ± 15.73 (mean \pm SD). При K-related sample анализ (Friedman test и Kendall's W test) на непараметрични данни (поради ненормално разпределение на данните)

между двете групи няма статистическа значима разлика в континенцията ($p=0.317$, $df=1$) (Фиг. 45).

Test Statistics^a

N	13
Chi-Square	1,000
df	1
Asymp. Sig.	,317

a. Friedman Test

Test Statistics

N	13
Kendall's W ^a	,077
Chi-Square	1,000
df	1
Asymp. Sig.	,317

a. Kendall's Coefficient of Concordance

Фиг. 45. Friedman test и Kendall's W test за фекална инконтиненция за пациенти без стома в QLQ-CR29

5.3.2. Тревожност/депресия в QLQ-CR29

Точките за степен на тревожност/депресия са от 0 (най-лошо възможно състояние) до 100 (най-добро възможно състояние). Елементите (въпросите) са два и имат по четири степени на свобода. За анализа се сравниха данните предоперативно с последната попълнена анкета следоперативно. Средната стойност предоперативно е 35.85 ± 24.33 (mean \pm SD), а следоперативно 19.15 ± 24.24 (mean \pm SD). При K-related sample анализ (Friedman test и Kendall's W test) на непараметрични данни (поради ненормално разпределение на данните)

се наблюдава статистически значимо подобрене в нивата на тревожност и депресия следоперативно ($p=0.020$, $df=1$) (Фиг. 46).

Test Statistics^a

N	13
Chi-Square	5,444
df	1
Asymp. Sig.	,020

a. Friedman Test

Test Statistics

N	13
Kendall's W ^a	,419
Chi-Square	5,444
df	1
Asymp. Sig.	,020

a. Kendall's Coefficient of Concordance

Фиг. 46. Friedman test и Kendall's W test за тревожност/депресия в QLQ-CR29

5.4. LARS

Състои се от пет въпроса с три или четири степени на свобода и дава общ резултат между 0 (без LARS) и 42 (мажор/висока степен на LARS). Разделението на подгрупи е: 0-20 точки – без LARS, 21-29 точки – ниска степен на LARS, 30-42 точки – висока степен на LARS. За анализа се сравниха данните предоперативно с последната попълнена анкета следоперативно. Средната стойност предоперативно е 15.46 ± 14.08 (mean \pm SD), а следоперативно 16.31 ± 16.04 (mean \pm SD). При K-related sample анализ (Friedman test и Kendall's W test) на непараметрични данни (поради ненормално разпределение на данните) не се наблюдава статистически значима разлика в нивата на LARS

($p=0.763$, Chi-Square=0.091, $df=1$) (Фиг. 47). Предоперативно 7 пациенти са без LARS, 4 пациенти с ниска степен на LARS и 2 пациенти с висока степен на LARS. Следоперативно 8 пациенти са без LARS, 2 пациенти с ниска степен на LARS и 3 пациенти с висока степен на LARS.

N	13
Chi-Square	,091
df	1
Asymp. Sig.	,763

a. Friedman Test

N	13
Kendall's W ^a	,007
Chi-Square	,091
df	1
Asymp. Sig.	,763

a. Kendall's Coefficient of Concordance

Фиг. 47. Friedman test и Kendall's W test за LARS score

5.5. Vaizey

Съдържа седем въпроса (4 въпроса с пет степени на свобода и 3 въпроса с две степени на свобода) и дава общо между 0 (перфектна континенция) и 24 точки (пълна инконтиненция). За анализа се сравниха данните предоперативно с последната попълнена анкета следоперативно. Средната стойност предоперативно е 2.62 ± 3.33 (mean \pm SD), а следоперативно 1.85 ± 1.82 (mean \pm SD). При K-related sample анализ (Friedman test и Kendall's W test) на непараметрични данни (поради ненормално разпределение на данните) не се наблюдава статистически значима разлика в нивата на инконтиненция оценени с

Vaizey score пред- и следоперативно ($p=0.782$, Chi-Square=0.077, $df=1$) (Фиг. 48).

N	13
Chi-Square	,077
df	1
Asymp. Sig.	,782

a. Friedman Test

N	13
Kendall's W ^a	,006
Chi-Square	,077
df	1
Asymp. Sig.	,782

a. Kendall's Coefficient of Concordance

Фиг. 48. Friedman test и Kendall's W test за Vazey score

5.6. IPSS

Съдържа седем въпроса с шест степени на свобода на отговорите за специфични симптоми и цялостно качество на живот свързани с уринирането. Резултатът от IPSS варира от 0 (безсимптомно) до 35 (тежко симптоматично). 1-7: лека степен, 8-19: средна степен и 20-35: тежка степен. За анализа се сравниха данните предоперативно с последната попълнена анкета следоперативно. Средната стойност предоперативно е 2.00 ± 1.22 (mean \pm SD), а следоперативно 0.69 ± 0.85 (mean \pm SD). При K-related sample анализ (Friedman test и Kendall's W test) на непараметрични данни (поради ненормално разпределение на данните) се наблюдава статистически значимо подобрение в

качеството на живот на пациентите свързано с уринирането оценени с IPSS score пред- и следоперативно ($p=0.011$, Chi-Square=6.40, $df=1$) (Фиг. 49).

Test Statistics ^a	
N	13
Chi-Square	6,400
df	1
Asymp. Sig.	,011

a. Friedman Test

N	13
Kendall's W ^a	,492
Chi-Square	6,400
df	1
Asymp. Sig.	,011

a. Kendall's Coefficient of Concordance

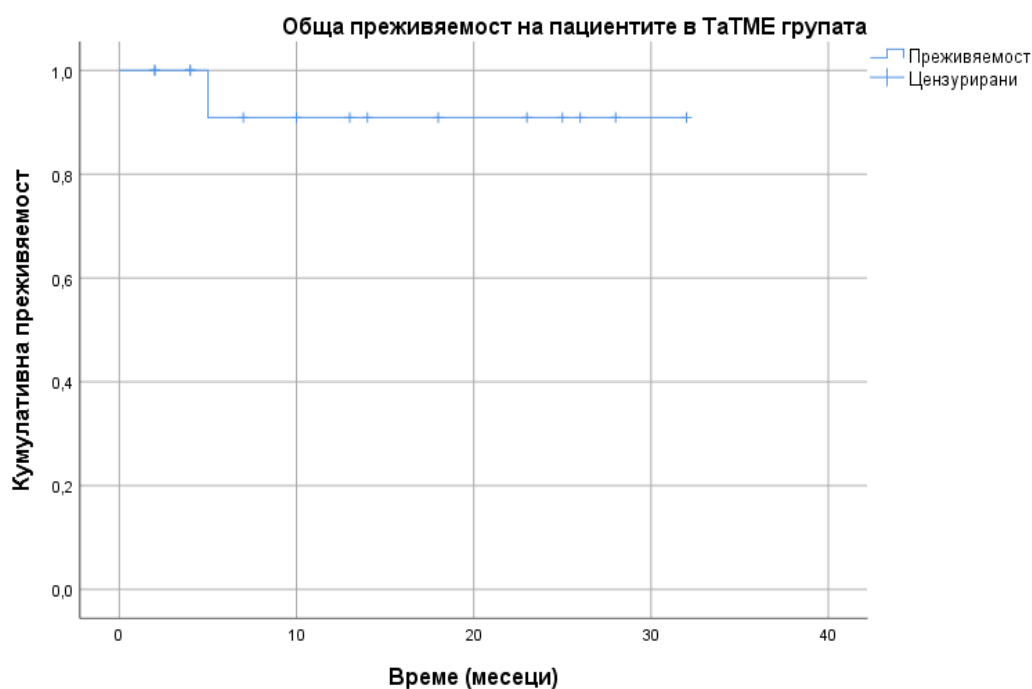
Фиг. 49. Friedman test и Kendall's W test за IPSS score

4. *Резултати по задача 5: Да проучим общата и свободна от рецидив преживяемост на пациентите след трансанална тотална мезоректална екцизия и роботизирана тотална мезоректална екцизия.*

4.1. *Обща и свободна от рецидив преживяемост на пациентите след трансанална тотална мезоректална екцизия.*

Общата преживяемост на пациентите е представена на фиг. 50 и е оценена към 12.08.2021, когато е и времето на последния контакт с всички болни и последното попълване на анкети за качеството на живот. От проследените пациенти един е починал от причина

несвързана със заболяването (катастрофа). Периодът на проследяване е средно 14 месеца (в граници от 2 до 32 месеца).

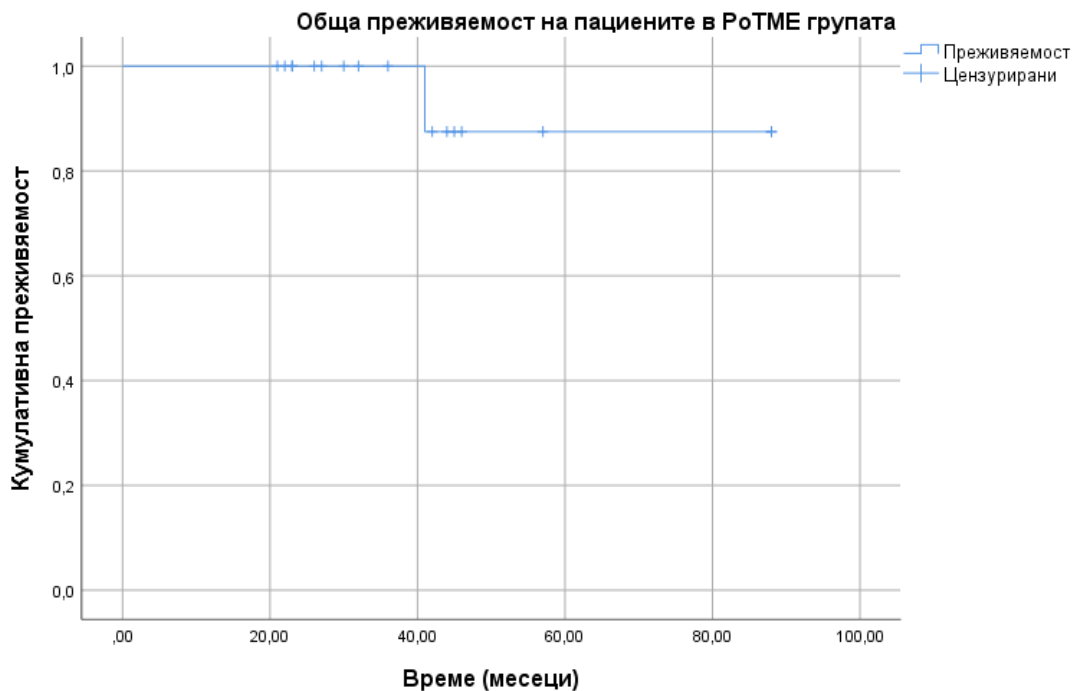


Фиг. 50. Обща преживяемост на пациентите в групата

Нито един пациент не е развил локален или системен рецидив в периода на проследяването.

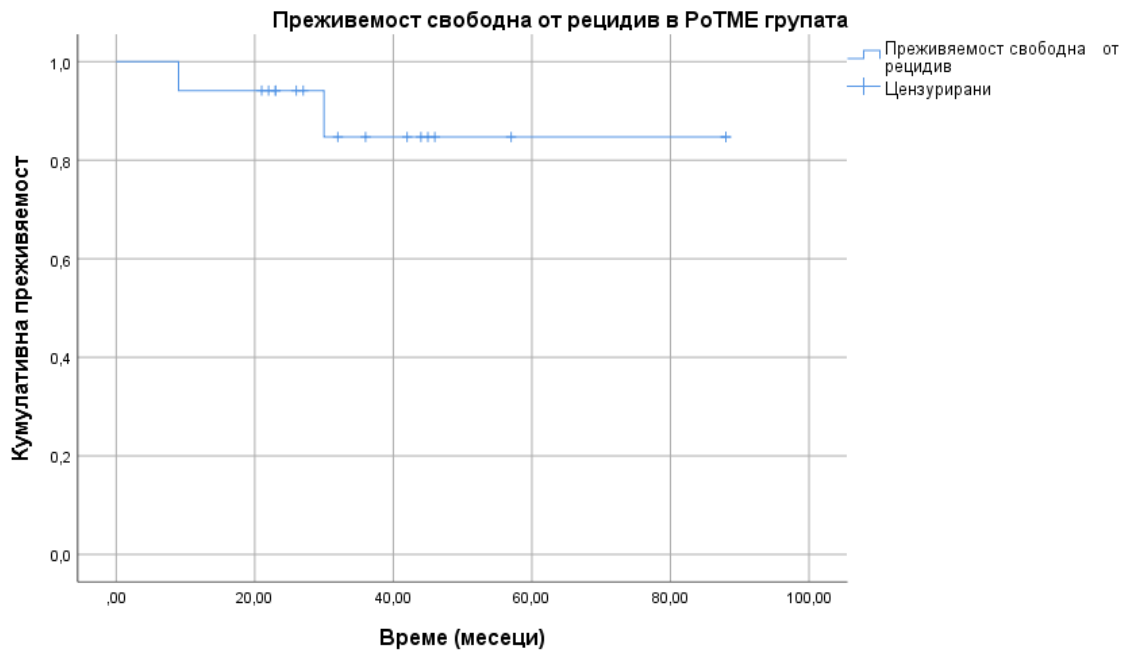
4.2. Обща и свободна от рецидив преживяемост на пациентите след роботизирана тотална мезоректална ексцизия.

Общата преживяемост на пациентите е представена на фиг. 51 и е оценена към 12.08.2021, когато е и времето на последния контакт с всички болни. От проследените пациенти един е починал във връзка с рецидив на заболяването. Периодът на проследяване е средно 40 месеца (в граници от 21 до 88 месеца).



Фиг. 51. Обща преживяемост на пациентите в PoTME групата

Един пациент разви локален рецидив 9 месеца след интервенцията, системен рецидив (чернодробни метастази) 22 месеца след интервенцията и загина 41 месеца след PoTME. Един пациент разви локален рецидив 30 месеца след интервенцията. Данните за преживяемост свободна от рецидив (Disease-free survival) са представени на фиг. 52.



Фиг. 52. Преживяемост свободна от рецидив в RoTME групата

VI. Изводи

1. Въведен е методът трансанална тотална мезоректална ексцизия (TaTME) в клиничната практика без значими усложнения (6,25% инсуфициенция на анастомоза) и само 2 случая (12,5%) на стратегически конверсии.
2. Клинико-патологичните характеристики на пациентите в TaTME групата следват нормалното разпределение на случаите по пол, БМИ и стадии. Не се наблюдава статистически значимо намаляване на оперативното време с напредване в обучителната крива до 16-ти случай ($p=0.438$).
3. Постигна се отлично качество на резектатите определени като “complete” (87,5%) и “near-complete” (12,5%) при всички пациенти.
4. При търсене на статистически значими разлики между TaTME и RoTME групите не се откриха такива по отношение на нива на усложнения ($p=0.692$), честота на позитивни циркумференциални резекционни граници ($p=0.000$), честота на инсуфициенция на анастомозата ($p=0.596$), време от завършване на лъчетерапия до оперативна интервенция ($p=0.229$) и време до възстановяване на илеостомата ($p=0.880$). Установи се статистически значимо по-кратко оперативно време в TaTME групата ($p=0.008$).
5. При проучване на качеството на живот в TaTME групата се установи статистически значимо подобрение в следните показатели следоперативно сравнено с предоперативните нива: болка/дискомфорт в EuroQol-5D ($p=0.014$), физическо функциониране ($p=0.046$), финансови проблеми ($p=0.025$) и глобално здраве в QLQ-C30 ($p=0.001$), степен на тревожност/депресия в QLQ-CR29 ($p=0.020$) и специфичното качество на живот в IPSS въпросника ($p=0.011$). Не се установиха статистически разлики във: визуална аналогова скала за оценка на

собственото здраве в EuroQol-5D ($p=0.114$), социално функциониране в QLQ-C30 ($p=0.705$), фекална инконтиненция за пациенти без стома в QLQ-CR29 ($p=0.317$), степен на LARS ($p=0.763$) и Vaziey score ($p=0.782$).

- б. Общата и свободната от рецидив преживяемост на пациентите включени в проучването в ТаТМЕ и РоТМЕ групите корелират със световните проучвания, като само при двама пациенти в РоТМЕ групата са доказани локални и системни рецидиви на заболяването.

VII. Обобщение

Внедрихме метода трансанална тотална мезоректална ексцизия (TaTME) в клиничната практика. Проучихме проспективно характеристиките на първите ни 16 последователни пациенти подложени на TaTME. Сравнихме ретроспективно характеристиките на пациентите подложени на TaTME с първите 17 последователни пациенти подложени на роботизирана тотална мезоректална ексцизия (RoTME). Проучихме и анализирахме качеството на живот на пациентите в TaTME групата пред- и следоперативно и установихме съответните корелации. Проучихме общата и свободна от рецидив заболяемост на пациентите в TaTME и RoTME групите.

VIII. Приноси (по преценка на автора)

1. Приноси от теоретично-научен характер
 - 1.1. Проучиха се обучителните криви на методите трансанална тотална мезоректална ексцизия и роботизирана тотална мезоректална ексцизия
 - 1.2. Проучихме и проследим промяната в качеството на живот на пациентите преди и след трансанална тотална мезоректална ексцизия и установихме обнадеждаващи данни за високо ниво на качество на живот следоперативно при тези пациенти.
2. Приноси от научно-практичен характер
 - 2.1. Внедри се метода трансанална тотална мезоректална ексцизия за лечение на пациенти с карцином на ректума в практиката на клиника по онкологична хирургия към УМБАЛ „Г. Странски“ ЕАД, Плевен
 - 2.2. Проучиха се клинично-патологичните характеристики на пациентите подложени на трансанална мезоректална ексцизия.
 - 2.3. Сравнихме пред-, интра- и постоперативните показатели на пациентите подложени на трансанална тотална мезоректална ексцизия с тези на съответния брой от първите случаи на роботизирана тотална мезоректална ексцизия и открихме наличните статистически зависимости между двете групи.
 - 2.4. Проучихме общата и свободна от рецидив преживяемост на пациентите след трансанална тотална мезоректална ексцизия и роботизирана тотална мезоректална ексцизия и установихме съпоставими резултати между двете групи и висока преживяемост на пациентите в двете групи

IX. Приложения

Приложение 1

ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИ ФИШ ЗА ПАЦИЕНТИ ПОДЛОЖЕНИ НА ТАТМЕ

1. Инициали:
2. Пол
 - a. Мъж
 - b. Жена
3. БМИ:
4. WHO performance:
5. ASA grade:
6. Tumour height from AV:
7. Tumour height from ARJ:
8. Location tumour:
 - a. Anterior
 - b. Posterior
 - c. Lateral
 - d. Antero-lateral
 - e. Postero-lateral
9. Circumferential extent:
 - a. 1 квадрант
 - b. 2 квадранта
 - c. 3 квадранта
 - d. 4 квадранта
10. Metastatic disease:
 - a. Да
 - b. не
11. Направен ЯМР:
 - a. Да
 - b. не
12. T стадии от ЯМР
13. N стадии от ЯМР
14. Циркумференциална резекционна граница (CRM) от ЯМР
15. Екстрамурална васкуларна инвазия от ЯМР:
 - a. Да
 - b. Не
 - c. Не се докладва
16. Минимално разстояние до CRM (мм):
17. Отстояние от ано-ректалната линия (АРЛ) от ЯМР (см):
18. Неоадювантно лечение:
 - a. Да
 - b. не
32. Абдоминална дисекция:
 - a. Лапароскопски
 - b. Отворена
 - c. Робот-асистирана
33. Абдоминална конверсия:
 - a. Стратегическа
 - b. реактивна
 - c. не
34. Енергиен дивайс за мобилизация от абдоминален екип:
 - a. Монополярен
 - b. ултразвук
35. Дефункционалираща стома:
 - a. Не
 - b. Илеостома
 - c. колостома
36. Инсуфлатор:
 - a. AirSeal
 - b. стандартен
37. Перинеална дисекция:
 - a. Мукозектомия
 - b. Интерсфинктерна
 - c. Налагане на кесиен шев
38. Разстояние на кесиен шев от АКЛ (см):
39. Перинеална конверсия:
 - a. Не
 - b. Стратегическа
 - c. реактивна
40. Енергиен дивайс за мобилизация от трансанален екип:
 - a. Монополярен
 - b. ултразвук
41. интраоперативни проблеми при перинеална фаза:
 - a. кръвене
 - b. нестабилен пневмоперитонеум
 - c. перфорация на ректум
 - d. увреда на уретра
 - e. неправилен план
19. Тип неоадювантно лечение:
 - a. Лъчелечение
 - b. Лъчехимиолечение
 - c. химиолечение
20. Отговор от TGR (tumor growth rate)
 - a. TGR-1
 - b. TGR-2
 - c. TGR-3
 - d. TGR-4
 - e. TGR-5
21. Интервал между приключване на лъчетерапия и операция (дни, седмици):
22. Кръвозагуба:
 - a. 0-99мл
 - b. 100-499мл
 - c. 500-1000мл
 - d. >1000мл
23. Симултантна работа на трансанален и абдоминален екип:
 - a. Да
 - b. Не
24. Оперативно време трансанален екип (мин):
25. Оперативно време абдоминален екип (мин):
26. Място на екстракция на спесимена:
 - a. Трансанално
 - b. Pfannenstiel
 - c. Долно срединна лапаротомия
27. Разстояние на анастомоза от АКЛ (см):
28. Конфигурация на съшивател:
 - a. T-T
 - b. L-L
 - c. L-T
29. Диаметър на стаплер (мм):
30. Дренаж в малък таз:
 - a. Да
 - b. не
31. Мобилизация на спленична флексура:
 - f. лоша евакуация на дим
 - g. развързване на кесиен шев
42. Следоперативни усложнения:
 - a. Не
 - b. Clavien-Dindo I
 - c. Clavien-Dindo II
 - d. Clavien-Dindo III
 - e. Clavien-Dindo IV
 - f. Clavien-Dindo V
43. Качество на резектата:
 - a. Complete mesocolic excision
 - b. Near-complete
 - c. Incomplete
44. Перфорация:
 - a. Да, разстояние от АКЛ
 - b. не
45. T-стадии (патологоанатомично)
 - a. 0
 - b. 1
 - c. 2
 - d. 3
 - e. 4
46. N-стадии
 - a. 0
 - b. 1
 - c. 2
 - d. 3
47. M-стадии
 - a. 0
 - b. 1
48. Ly
 - a. 0
 - b. 1
49. V:
 - a. 0
 - b. 1
50. Резекция:
 - a. R0
51. Общ брой събрани лимфни възли:
52. Размер на тумор (мм):
53. Дистална резекционна граница (мм):
54. CRM (mm):
55. Затворена отбремяваща стома:
 - a. Да
 - b. не
56. Период от операция до затваряне на стома (дни):
57. Адювантна лъчетерапия:
 - a. Неиндицирана
 - b. Индицирана, но непроведена
 - c. проведена
58. Адювантна химиотерапия:
 - a. Неиндицирана
 - b. Индицирана, но непроведена
 - c. проведена
59. Период до рецидив (мес):
60. Период до метастатично заболяване (мес):

Приложение 2

КОМИСИЯ ПО ЕТИКА НА НАУЧНО-ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКАТА ДЕЙНОСТ
МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ - ПЛЕВЕН
Ул. "Климент Охридски" № 1
Телефон: 884 196 / 884 197



РЕШЕНИЕ НА КОМИСИЯТА ПО ЕТИКА НА НАУЧНО-ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКАТА ДЕЙНОСТ ПРИ МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – ПЛЕВЕН

Спонсор	<i>Оперативна програма „Наука и образование за интелигентен растеж“, съфинансирана от Европейския съюз чрез Европейските структурни и инвестиционни фондове.</i>
Главен изследовател	Доц. д-р Добромир Димитров, дм
Изследователски център(ове)	УМБАЛ „Д-р Георги Странски“, Клиника по онкологична хирургия, Плевен, България
Заглавие на проекта	<i>„Проучване на ефективността, приложението и клиничното значение на лапароскопската трансанална тотална мезоректална ексцизия при пациенти с рак на правото черво ” Към Проект BG05M2OP001-1.002-0010-SO1, Център за компетентност по персонализирана медицина, 3Д и телемедицина, роботизирана и минималноинвазивна хирургия.</i>
Протокол № 46	
Получени, разгледани и одобрени от КЕНИД документи	<ul style="list-style-type: none">✓ Форма-заявление за разглеждане и даване на решение за извършване на научни изследвания върху човешки същества✓ План-проект на научното изследване✓ Информация за пациента✓ Информационен лист за пациента.✓ Формуляр за информирано съгласие✓ Изследователски фиш при пациенти подложени на TaTME✓ Писмено съгласие на Ръководителя на лечебното заведение✓ Автобиографии на изследователския екип

Комисията по етика на научно-изследователската дейност при Медицински Университет - Плевен реши да разреши провеждането на научно изследване на тема: *„Проучване на ефективността, приложението и клиничното значение на лапароскопската трансанална тотална мезоректална ексцизия при пациенти с рак на правото черво ”* с главен изследовател доц. д-р Добромир Димитров, дм и определя периодичен надзор 12 месеца от началото на проучването (Приложение №1).

юни 2019 г.

Гр. Плевен

Секретар на КЕНИД:

(доц. Макрета Драганова)



Приложение 3



Формуляр за информирано съгласие

Проект: ПРОУЧВАНЕ НА ЕФЕКТИВНОСТТА, ПРИЛОЖЕНИЕТО И КЛИНИЧНОТО ЗНАЧЕНИЕ НА ЛАПАРОСКОПСКАТА ТРАНСАНАЛНА ТОТАЛНА МЕЗОРЕКТАЛНА ЕКСЦИЗИЯ ПРИ ПАЦИЕНТИ С РАК НА ПРАВОТО ЧЕРВО.

Моля, подчертайте **ДА** или **НЕ** за всички посочени по-долу твърдения (подчертава се вярното твърдение).

Бях помолен да се съглася сам ДА НЕ

Прочетох информацията за пациента ДА НЕ

Получих удовлетворяващи ме отговори на всички мои въпроси ДА НЕ

Получих достатъчна информация относно проекта ДА НЕ

Проектът ми беше обяснен, зададох въпросите си и получих отговори на тях от

.....
(Име на изследвателя)

.....
(Подпис на изследвателя)

Разбирам, че съм свободен да се откажа от участие в проекта по всяко време, без да давам обяснение за отказа си и без това да повлияе на полагащите ми се в бъдеще медицински грижи.

Моля, с подписа си да потвърдите, че Ви е разяснена същността на проучването и че сте съгласна/ен да участвате в него.

Име, презиме и фамилия на пациента:

.....

Подпис на пациента:.....

Дата:.....

..... www.eufunds.bg

Проект BG05M2OP001-1.002-0010-C01 „Център за компетентност по персонализирана медицина, 3D и телемедицина, роботизирана и минимално инвазивна хирургия“, финансиран от Оперативна програма „Наука и образование за интелигентен растеж“ и Европейски фонд за регионално развитие

Приложение 4

Under each heading, please tick the ONE box that best describes your health TODAY

MOBILITY

- I have no problems in walking about
- I have slight problems in walking about
- I have moderate problems in walking about
- I have severe problems in walking about
- I am unable to walk about

SELF-CARE

- I have no problems washing or dressing myself
- I have slight problems washing or dressing myself
- I have moderate problems washing or dressing myself
- I have severe problems washing or dressing myself
- I am unable to wash or dress myself

USUAL ACTIVITIES (e.g. work, study, housework, family or leisure activities)

- I have no problems doing my usual activities
- I have slight problems doing my usual activities
- I have moderate problems doing my usual activities
- I have severe problems doing my usual activities
- I am unable to do my usual activities

PAIN / DISCOMFORT

- I have no pain or discomfort
- I have slight pain or discomfort
- I have moderate pain or discomfort
- I have severe pain or discomfort
- I have extreme pain or discomfort

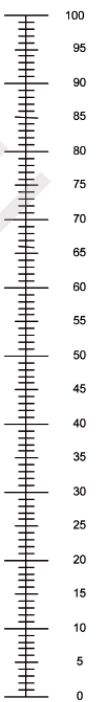
ANXIETY / DEPRESSION

- I am not anxious or depressed
- I am slightly anxious or depressed
- I am moderately anxious or depressed
- I am severely anxious or depressed
- I am extremely anxious or depressed

- We would like to know how good or bad your health is TODAY.
- This scale is numbered from 0 to 100.
- 100 means the best health you can imagine.
- 0 means the worst health you can imagine.
- Mark an X on the scale to indicate how your health is TODAY.
- Now, please write the number you marked on the scale in the box below.

YOUR HEALTH TODAY =

The best health you can imagine



The worst health you can imagine

Приложение 5

EORTC QLQ-C30 (version 3)

We are interested in some things about you and your health. Please answer all of the questions yourself by circling the number that best applies to you. There are no "right" or "wrong" answers. The information that you provide will remain strictly confidential.

Please fill in your initials:

Your birthdate (Day, Month, Year):

Today's date (Day, Month, Year): 31

	Not at All	A Little	Quite a Bit	Very Much
1. Do you have any trouble doing strenuous activities, like carrying a heavy shopping bag or a suitcase?	1	2	3	4
2. Do you have any trouble taking a long walk?	1	2	3	4
3. Do you have any trouble taking a short walk outside of the house?	1	2	3	4
4. Do you need to stay in bed or a chair during the day?	1	2	3	4
5. Do you need help with eating, dressing, washing yourself or using the toilet?	1	2	3	4

During the past week:

	Not at All	A Little	Quite a Bit	Very Much
6. Were you limited in doing either your work or other daily activities?	1	2	3	4
7. Were you limited in pursuing your hobbies or other leisure time activities?	1	2	3	4
8. Were you short of breath?	1	2	3	4
9. Have you had pain?	1	2	3	4
10. Did you need to rest?	1	2	3	4
11. Have you had trouble sleeping?	1	2	3	4
12. Have you felt weak?	1	2	3	4
13. Have you lacked appetite?	1	2	3	4
14. Have you felt nauseated?	1	2	3	4
15. Have you vomited?	1	2	3	4
16. Have you been constipated?	1	2	3	4

During the past week:

	Not at All	A Little	Quite a Bit	Very Much
17. Have you had diarrhoea?	1	2	3	4
18. Were you tired?	1	2	3	4
19. Did pain interfere with your daily activities?	1	2	3	4
20. Have you had difficulty in concentrating on things, like reading a newspaper or watching television?	1	2	3	4
21. Did you feel tense?	1	2	3	4
22. Did you worry?	1	2	3	4
23. Did you feel irritable?	1	2	3	4
24. Did you feel depressed?	1	2	3	4
25. Have you had difficulty remembering things?	1	2	3	4
26. Has your physical condition or medical treatment interfered with your family life?	1	2	3	4
27. Has your physical condition or medical treatment interfered with your social activities?	1	2	3	4
28. Has your physical condition or medical treatment caused you financial difficulties?	1	2	3	4

For the following questions please circle the number between 1 and 7 that best applies to you

29. How would you rate your overall health during the past week?	1	2	3	4	5	6	7
Very poor							Excellent
30. How would you rate your overall quality of life during the past week?	1	2	3	4	5	6	7
Very poor							Excellent

Приложение 6

EORTC QLQ-CR29

Пациентите понякога съобщават, че имат следните симптоми или проблеми. Моля, посочете до каква степен сте се сблъскали с тези симптоми или проблеми през изминалата седмица. Моля, отговорете като оградите най-добрата цифрата, която най-точно се отнася за Вас.

През изминалата седмица:	Изобщо не	малко	малко повече	много
31. Често ли сте уринирали през деня?	1	2	3	4
32. Често ли сте уринирали през нощта?	1	2	3	4
33. Имали ли сте някакво неволно освобождаване (изтичане) на урината?	1	2	3	4
34. Имали ли сте болка, когато уринирате?	1	2	3	4
35. Имали ли сте болки в корема?	1	2	3	4
36. Имали ли сте болка в задните части / аналната област / ректума?	1	2	3	4
37. Имали ли сте чувство на подуване на корема?	1	2	3	4
38. Имали ли сте кръв в изпражненията си?	1	2	3	4
39. Имали ли сте слуз в изпражненията си?	1	2	3	4
През изминалата седмица:				
40. Имали ли сте сухота в устата?	1	2	3	4
41. Загубили ли сте коса в резултат на лечението ви?	1	2	3	4
42. Имали ли сте проблеми с вкуса си?	1	2	3	4
43. Били ли сте притеснен/а за здравето си в бъдеще?	1	2	3	4
44. Загрижени ли сте за телото си?	1	2	3	4
45. Чувствали ли сте се физически по-малко привлекателни като резултат на вашето заболяване или лечение?	1	2	3	4
46. Чувствате ли се по-малко женствени / мъжествени като резултат от вашето заболяване или лечение?	1	2	3	4
47. Били ли сте недоволни от тялото си?	1	2	3	4
48. Имате ли стомна торбичка (стома) [колостома / илеостома]?	ДА		НЕ	

През изминалата седмица:

Отговорете на тези въпроси САМО АКО ИМАТЕ ТОРБИЧКА (СТОМА), ако не, моля, продължете по-долу:

	Изобщо не	малко	малко повече	много
49. Имали ли сте неволно освобождаване на газове от Вашата стомна торбичка?	1	2	3	4
50. Имали ли сте изтичане на изпражнения от стомната торбичка?	1	2	3	4
51. Имали ли сте болки в кожата около СТОМАТА?	1	2	3	4
52. Чести ли са смените на торбичката през деня?	1	2	3	4
53. Чести ли са смените на торбичката през нощта?	1	2	3	4
54. Чувствате ли се неудобно заради СТОМАТА?	1	2	3	4
55. Имали ли сте проблеми с грижата за СТОМАТА си?	1	2	3	4
Отговорете на тези въпроси САМО АКО НЯМАТЕ ТОРБИЧКА (СТОМА)				
49. Имали ли сте неволно освобождаване на газове от ануса?	1	2	3	4
50. Имали ли сте изтичане на изпражнения от ануса?	1	2	3	4
51. Имали ли сте болки в кожата около ануса?	1	2	3	4
52. Чести ли са движенията на червата (къркорене) през деня?	1	2	3	4
53. Чести ли движения на червата (къркорене) през нощта?	1	2	3	4
54. Чувствате ли се неудобно заради движението на червата?	1	2	3	4
През последните 4 седмици:				
Само за мъже:				
56. До каква степен се интересувате от (имахте желание за) секс?	1	2	3	4
57. Имали ли сте трудности при получаване или поддържане на ерекция?	1	2	3	4
Само за жени:				
58. До каква степен се интересувате от (имахте желание за) секс?	1	2	3	4
59. Имали ли сте болка или дискомфорт по време на полов акт?	1	2	3	4

Приложение 7

	Not at all	Less than 1 time in 5	Less than half the time	About half the time	More than half the time	Almost always	Your score
Incomplete emptying Over the past month, how often have you had a sensation of not emptying your bladder completely after you finish urinating?	0	1	2	3	4	5	
Frequency Over the past month, how often have you had to urinate again less than two hours after you finished urinating?	0	1	2	3	4	5	
Intermittency Over the past month, how often have you found you stopped and started again several times when you urinated?	0	1	2	3	4	5	
Urgency Over the last month, how difficult have you found it to postpone urination?	0	1	2	3	4	5	
Weak stream Over the past month, how often have you had a weak urinary stream?	0	1	2	3	4	5	
Straining Over the past month, how often have you had to push or strain to begin urination?	0	1	2	3	4	5	

	None	1 time	2 times	3 times	4 times	5 times or more	Your score
Nocturia Over the past month, many times did you most typically get up to urinate from the time you went to bed until the time you got up in the morning?	0	1	2	3	4	5	

Add Your scores and write total in the box to the right.	
--	--

Total score: 0-7 Mildly symptomatic; 8-19 moderately symptomatic; 20-35 severely symptomatic.

Quality of life due to urinary symptoms	Delighted	Pleased	Mostly satisfied	Mixed: Equally satisfied / dissatisfied	Mostly dissatisfied	Unhappy	Terrible
If you were to spend the rest of your life with your urinary condition the way it is now, how would you feel about that?	0	1	2	3	4	5	6

Приложение 8

Въпросник

Отбележете Вашият отговор с X :

1. Случва ли Ви се да не можете да контролирате газовете си?

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Не, никога | 0 |
| <input type="checkbox"/> Да, по-рядко от веднъж на седмица | 4 |
| <input type="checkbox"/> Да, поне веднъж в седмицата | 7 |

2. Имали ли сте неволни диарични изхождания?

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Не, никога | 0 |
| <input type="checkbox"/> Да, по-рядко от веднъж на седмица | 3 |
| <input type="checkbox"/> Да, най-малко веднъж в седмицата | 3 |

3. Колко пъти ходите до тоалетната по голяма нужда?

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Повече от 7 пъти на ден (24 часа) | 4 |
| <input type="checkbox"/> 4-7 пъти на ден (24 часа) | 2 |
| <input type="checkbox"/> 1-3 пъти на ден (24 часа) | 0 |
| <input type="checkbox"/> По-рядко от веднъж на ден (24 часа) | 5 |

4. Случвало ли Ви се е да ходите до тоалетна по голяма нужда след по-малко от един час от последното изхождане?

- | | |
|--|----|
| <input type="checkbox"/> Не, никога | 0 |
| <input type="checkbox"/> Да, по-рядко от веднъж на седмица | 9 |
| <input type="checkbox"/> Да, най-малко веднъж в седмицата | 11 |

5. Случвало ли Ви се е да „тичате“ до тоалетната, поради нужда от изхождане?

- | | |
|--|----|
| <input type="checkbox"/> Не, никога | 0 |
| <input type="checkbox"/> Да, по-рядко от веднъж на седмица | 11 |
| <input type="checkbox"/> Да, най-малко веднъж в седмицата | 16 |

ОБЩО:

0-20 Без LARS

21-29 Ниска степен на LARS

30-42 Висока степен на LARS

Приложение 9

	Never	Rarely	Sometimes	Weekly	Daily
How often do you have incontinence (accidents) with solid stool?					
How often do you have incontinence (accidents) with liquid stool?					
How often do you lose control of gas/wind?					
How often do your bowel symptoms affect your lifestyle?					
				No	Yes
Do you use a Pad or anal plug?					
Do you take medications that make you constipated?					
Do you have to rush to the toilet as soon as you have an urge to go?					

Х. Публикации свързани с дисертацията

1. **Karamanliev M**, Dimitrov D. Transanal total mesorectal excision (TaTME): a literature review. *J Biomed Clin Res*. 2020;13(1):3-7.
2. **Karamanliev M**, Ivanov Ts, Gorchev G, Tomov S, Deliyski T, Dimitrov D. Novel Application of the EK Glove Port for Single Incision Diverting Sigmoid Loop Colostomy in Advanced Rectal Cancer. *JSLs*. 2020;24(2):e2020.00001.
3. EuroSurg Collaborative (**Karamanliev M**). Safety and efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs to reduce ileus after colorectal surgery. *Br J Surg*. 2020 Jan;107(2):e161-e169.
4. EuroSurg Collaborative (**Karamanliev M**) Safety of hospital discharge prior to the return of bowel function. *Br J Surg*. 2020 Apr;107(5):552-559.
5. **Karamanliev M**, Ivanov Ts, Yotsov Ts, Emil Filipov, Deliyski T, Dimitrov D. Purse-string failure at the beginning of the learning curve in transanal total mesorectal excision. *EJSO*. 2021 Feb;47(2):e49.
6. GlobalSurg Collaborative (**Karamanliev M**). Global variation in postoperative mortality and complications after cancer surgery: a multicentre, prospective cohort study in 82 countries. *The Lancet*. 2021. 397(10272):387–397.
7. **Karamanliev M**, Yotsov T, Dimitrov D. Complications in transanal total mesorectal excision (TATME) – early experience. *J Biomed Clin Res*. – *под печат*