



**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – ПЛЕВЕН
ФАКУЛТЕТ „МЕДИЦИНА“
КАТЕДРА „НЕФРОЛОГИЯ, ХЕМАТОЛОГИЯ
И ГАСТРОЕНТЕРОЛОГИЯ”**

Д-Р ДИЛЯНА СТЕФАНОВА ПЕТРОВА

**КОЛОРЕКТАЛЕН КАРЦИНОМ –
КЛИНИКОМОРФОЛОГИЧНИ,
ЛАБОРАТОРНИ И ОБРАЗНИ КОРЕЛАЦИИ
С ПРОГНОСТИЧНА СТОЙНОСТ
ПРИ РАЗЛИЧНА ЛОКАЛИЗАЦИЯ**

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

НА ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД

**за присъждане на образователна и научна степен
„ДОКТОР”**

**Професионално направление: 7.1 Медицина
Докторска програма: Гастроентерология**

Научен ръководител: Доц. д-р Зорница Горчева, д.м.

Плевен, 2026 г.

**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – ПЛЕВЕН
ФАКУЛТЕТ „МЕДИЦИНА“
КАТЕДРА „НЕФРОЛОГИЯ, ХЕМАТОЛОГИЯ
И ГАСТРОЕНТЕРОЛОГИЯ”**

Д-Р ДИЛЯНА СТЕФАНОВА ПЕТРОВА

**КОЛОРЕКТАЛЕН КАРЦИНОМ –
КЛИНИКОМОРФОЛОГИЧНИ,
ЛАБОРАТОРНИ И ОБРАЗНИ КОРЕЛАЦИИ
С ПРОГНОСТИЧНА СТОЙНОСТ
ПРИ РАЗЛИЧНА ЛОКАЛИЗАЦИЯ**

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

НА ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД

**за присъждане на образователна и научна степен
„ДОКТОР”**

**Професионално направление: 7.1 Медицина
Докторска програма: Гастроентерология**

Научен ръководител: Доц. д-р Зорница Горчева, д.м.

Официални рецензенти

**Проф. д-р Росен Евгениев Маджов, д.м.н.
Проф. д-р Владимир Николов Андонов, д.м.**

Плевен, 2026 г.

Дисертационният труд е написан на 196 страници и е онагледен с 25 таблици и 51 фигури. Библиографската справка съдържа 296 заглавия, от които 22 на кирилица и 274 на латиница.

Дисертационният труд е обсъден и предложен за защита на заседание на разширен катедрен съвет на катедра **„НЕФРОЛОГИЯ, ХЕМАТОЛОГИЯ И ГАСТРОЕНТЕРОЛОГИЯ”**, състоял се на 11.08.2026 г.

Официалната защита на дисертационния труд ще се състои на 10.11.2026 г. от 13.00 ч. в зала „Амброаз Паре“ на Медицински университет - Плевен съгласно Заповед на Ректора на МУ-Плевен № 2872/15.09.2026 г., пред научно жури в състав:

Вътрешни за МУ – Плевен:

1. Проф. д-р Сергей Димитров Илиев, д.м.

2. Проф. Пенчо Тончев Тончев, д.м.

Резервен член: Проф. д-р Савелина Любенова Поповска, д.м.н.

Външни за МУ-Плевен:

1. Проф. д-р Росен Евгениев Маджов, д.м.н. – МУ – Варна

2. Проф. д-р Владимир Николов Андонов, д.м. – МУ – Пловдив

3. Проф. д-р Александър Крумов Кацаров, д.м. – ВМА, гр. София

Резервен член: Проф. д-р Петко Иванов Карагъзов, д.м. – „Аджибадем сити клиник“ УМБАЛ Токуда, гр. София

Материалите по защитата са публикувани на интернет страницата на МУ-Плевен www.mu-pleven.bg

СЪДЪРЖАНИЕ

Въведение.....	6
Цел, задачи, дизайн, материали и методи.....	7

РЕЗУЛТАТИ

Глава I. Резултати от проучвания на демографски, топографски, клинични, лабораторни, образни и хистологични характеристики на пациенти с колоректален карцином (обща група).....	11
---	-----------

Глава II. Проучвания на демографски, топографски, клинични и лабораторни характеристики на пациенти с колоректален карцином (таргетна група) и контролни групи

1. Проучвания на демографски показатели при пациенти от таргетна група с колоректален карцином ($N_0=30$).....	20
2. Проучвания на демографски показатели на пациенти с болест на Crohn (БК) и улцерозен колит (УК) (група 2 = контролна група 1).....	21
3. Проучвания на демографски показатели на пациенти с colon irritable (група 3 = контролна група 2).....	23
4. Сравнително проучване на демографски показатели в таргетна ($N_1 = 30$) и контролни групи ($N_2 = 30$; $N_3 = 30$).....	25
5. Проучване на стадии, локализация на КРК и клинични симптоми при пациенти в таргетната група ($N_1 = 30$).....	26

Глава III. Проучвания на лабораторни показатели

1. Проучване на лабораторни показатели при пациенти с колоректален карцином – таргетна група ($N_1 = 30$).....	30
2. Проучване на лабораторни показатели при пациенти с болест на Crohn и улцерозен колит – контролна група 1 ($N_2 = 30$).....	31
3. Проучвания на демографски показатели на пациенти с colon irritable (група 3 = контролна група 2).....	32
4. Сравнително проучване на лабораторни показатели при пациенти с колоректален карцином (таргетна група; $N_1 = 30$) с пациенти от двете контролни групи ($N_2 = 30$; $N_3 = 30$).....	34

Глава IV. Клиникоморфологични, лабораторни и образни корелации с прогностична стойност при различна локализация на колоректален карцином.....	36
--	-----------

Обсъждане.....	50
Изводи.....	58
Приноси.....	59

Съкращения

KPK	– колоректален карцином
IARC	– Международна агенция за изследване на рака
СЗО	– Световна здравна организация
ИЧР	– индекс на човешко развитие
ACS	– American Cancer Society – Американско онкологично дружество
FAP	– фамилна аденоматозна полипоза
ДНК	– дезоксирибонуклеинова киселина
РНК	– рибонуклеинова киселина
PJS	– синдром на Peutz-Jeghers
MAP	– MYH-асоциирана полипоза
ИТМ	– индекс на телесна маса
FIT	– фекален имунохимичен тест
FOBT	– тест за фекална окултна кръв
ВБЧ	– възпалителни болести на червата
ХВБЧ	– хронични възпалителни болести на червата
ДКРК	– десностранен колоректален карцином
ЛКРК	– левостранен колоректален карцином
MSI	– микросателитна нестабилност
CIN	– хромозомна нестабилност
AJCC	– American Joint Committee on Cancer – Американски съвместен комитет по рака
КТ	– компютърна томография
ЯМР	– ядрено-магнитен резонанс
TRUS	– трансректална ехография (трансректален ултразвук)
УК	– улцерозен колит
БК	– болест на Crohn
ГИТ	– гастроинтестинален тракт
СУЕ	– скорост на утаяване на еритроцитите
CRP	– С-реактивен протеин
ФКП	– фекален калпротектин
M2-PK	– M2-пируваткиназа
МПО	– миелопероксидаза
ММПи	– матриксметалопротеинази
ФЛ	– фекален лактоферин
ЧБД2	– човешки β -дефенсин-2

ВЪВЕДЕНИЕ

Колоректалният карцином (КРК) е втория най-смъртоносен и третия най-често диагностициран рак в световен мащаб. КРК е значително предизвикателство за общественото здраве. През 2020 г. КРК е причина за 9.4% от смъртните случаи, свързани с рак. Поради значителното увеличение на случаите сред възрастното население се прогнозира, че глобалната честота на КРК ще се увеличи повече от два пъти до 2035 г., като най-голямо увеличение се очаква в по-слабо индустриализираните страни. До 2040 г. тежестта на КРК ще се увеличи до 3.2 милиона нови случая годишно (увеличение от 63%) и 1.6 милиона смъртни случая годишно (увеличение от 73%). Честотата на случаите на КРК прогресивно ескалира в световен мащаб. Генетичните и екологичните фактори оказват значително влияние върху предразположеността на индивида към КРК. Освен това рискът от КРК се увеличава с напредване на възрастта и при хора, страдащи от хроничен улцерозен колит и болест на Crohn. Проучванията показват, че факторите, предразполагащи индивидите към колоректален рак, включват хранителни навици, начин на живот, фамилна медицинска предразположеност и персистиращо възпаление. Развитието на КРК е постепенен процес, като обикновено продължава повече от десет години, за да се трансформира полип в злокачествен тумор. Следователно, ранното откриване и отстраняване на полипи чрез редовен скрининг са от съществено значение за предотвратяване на колоректалния рак. Понастоящем съществуващите диагностични методи могат да открият по-малко от 30-40% от случаите в началните фази, с риск от рецидив след операция и лечение. Въпреки че химиотерапевтичните лекарства са насочени към раковите клетки, те увреждат и здрави клетки. Това може да доведе до резистентност при повечето пациенти с КРК, намалявайки ефективността на противораковите лекарства и в крайна сметка до неуспех на химиотерапията. Следователно е от изключителна важност да се участва в цялостен диалог относно епидемиологията, рисковите фактори и превантивните мерки за колоректален рак, като се вземат предвид най-новите знания, основани на доказателства. Това ще ни позволи ефективно да се справим с предстоящите предизвикателства, свързани с това заболяване.

За да се минимизира ефективно възникването на КРК и да се намали смъртността в по-голям мащаб, скринингът на индивиди със среден риск е най-успешният подход. Инициативи за скрининг, базиран на населението, са въведени в редица европейски държави, Канада и части от Азия, Океания, Северна и Южна Америка. Допустимостта за скрининг за КРК се определя от възрастта и географското положение. Чрез скрининг, базиран на населението (популационно базиран скрининг), става възможно да се идентифицират лица със среден риск (със скрити заболявания), което позволява своевременно лечение и намаляване на рисковете както за отделните лица, така и за общностите.

Скринингът на хора със среден риск е най-ефективният начин за предотвратяване на КРК и по-ниска смъртност като цяло. В резултат на това някои европейски държави, Канада и определени райони на Азия, Океания, Северна и Южна Америка са стартирали програми за подбор, базирани на населението. Пригодността за участие в скрининг за КРК зависи от продължителността на живота и географското местоположение. Резултати от микросимулационно моделиране показват спад в заболяемостта и смъртността от КРК в Съединените щати, което се дължи на прилагането на схеми за скрининг. Освен това, популационно базираният скрининг се стреми да открие латентни заболявания сред населението със среден риск, улеснявайки навременните интервенции и смекчавайки рисковете за отделните лица и общностите. Най-ефективният начин за намаляване на КРК и по-ниска смъртност в по-голям мащаб е чрез оценка на индивидите. Целта на популационния скрининг е да се идентифицират неоткрити заболявания при индивиди със среден риск, което позволява бързи интервенции и минимизиране на рисковете както за индивидите, така и за обществото. Освен това, от съществено значение е да се приемат допълнителни успешни подходи, които включват идентифициране и наблюдение на групи с висок риск. Тези групи обхващат пациенти с възпаление в червата, семейства с наследствени синдроми на КРК, индивиди с фамилна предразположеност към КРК, но без идентифицируеми генетични маркери, и тези с фенотипни маркери, показващи повишен риск. Установено е, че метаболомът на пациенти, страдащи от рак и рецидивиращи инфекции, показва значително по-високи съотношения хомоцистеин/ метионин и хомоцистеин/ тиодигликолова киселина в сравнение със здрави контроли, съответстващи на

възрастта. Следователно, метаболомът е изиграл решаваща роля в разкриването на ключови биологични процеси, засегнати от генетични вариации. Важно е също да се има предвид, че метаболомът варира с времето, патологията, стадия на развитие, прогресията, лекарственото лечение, диетичната интервенция, факторите на околната среда и дори микробиома. Признава се, че едновременното и точно аналитично количествено определяне на метаболома остава предизвикателство.

В момента лечението на рака е значително трансформирано от имунотерапевтични подходи, използващи инхибитори на имунните контролни точки и адоптивна клетъчна терапия (АСТ), освен химиотерапия. Неоадювантната терапия включва прилагане на лъчетерапия, химиотерапия и комбинация от различни методи на лечение преди операцията. Адювантната системна терапия може да намали рецидивите и да подобри преживяемостта, като убива клетки, които са избягали от първичното туморно легло през лимфните и кръвоносните съдове. Това е накарало изследователите да предположат, че прилагането на системна терапия преди операцията (неoadювантна) може да подобри резултатите, тъй като би унищожила неоткриваеми микроскопични циркулиращи клетки. Този подход има за цел да намали стадия на тумора, като по този начин намали вероятността от локален рецидив и подобри общата прогноза.

През последните години се наблюдава неблагоприятна тенденция в епидемиологичните показатели за КРК. Скринингът за КРК е една от превантивните мерки, насочени към намаляване на смъртността. От решаващо значение за създаването на ефективна програма за превенция на КРК е нейният всеобхватен характер, включващ информация за рисковите фактори за КРК и оптимизиране начина на живот и храненето, за да се предотврати развитието на заболяването. Скринингът за КРК се развива бързо, като все повече се основава на иновативни технологии, изискващи значителни организационни и финансови разходи, но може значително да намали смъртността от КРК. **На темата за ранен скрининг за КРК (удобен за клиничната практика), целящ подобряване на прогнозата е посветен и настоящият труд.**

ЦЕЛ:

Да се проучат клиниколабораторни, морфологични и образни характеристики на колоректален карцином и установят корелации с прогностична стойност при различни локализации.

ЗАДАЧИ:

1. Проучване на **демографски и клинични** характеристики на пациенти с колоректален карцином с различни локализации.
2. Проучване на базисни **лабораторни показатели** при пациенти с колоректален карцином с различни локализации (ПКК – хемоглобин, левкоцити; С-реактивен протеин).
3. Проучване на фекален калпротектин и фекална М2-пируваткиназа при пациенти с колоректален карцином с различни локализации.
4. Проучване на резултати от морфологични, инструментални и образни диагностични методи при пациенти с колоректален карцином с различни локализации.
5. Да се анализират резултатите от посочените проучвания с оглед установяване на корелации с прогностична стойност при различни локализации.
6. Изработване на диагностичен алгоритъм за скрининг на пациенти с колоректален карцином, прецизиращ необходимостта от извършване на фиброколоноскопия и улесняващ ранната диагноза и прогноза.

ДИЗАЙН:

1. Ретро-проспективно проучване на демографски, клинични, лабораторни показатели, резултати от морфологични, инструментални и образни диагностични методи при пациенти с колоректален карцином с различни локализации (група 1 – таргетна група), пациенти с болест на Crohn и улцерозен колит (група 2) и пациенти със синдром на раздразненото черво (colon irritable) (група 3). Пациентите от група 2 и група 3 са използвани като контролни на пациентите от група 1.

1.1. Ретро-проспективно проучване на демографски, клинични, лабораторни показатели, резултати от морфологични, инструментални и образни диагностични методи при пациенти с колоректален карцином с различни локализации (група 1 – таргетна група)

1.2. Ретро-проспективно проучване на демографски и клинични показатели при пациенти от група 2 и група 3

1.3. Ретро-проспективно проучване на лабораторни показатели (ПКК – хемоглобин, левкоцити; С-реактивен протеин) при пациенти от трите групи

1.4. Проспективно проучване на резултати от изследвания на фекален калпротектин и фекална М2-пируваткиназа при пациенти от трите групи

2. Сравнителни проучвания на демографски, клинични, лабораторни показатели (ПКК – хемоглобин, левкоцити; С-реактивен протеин; фекален калпротектин, фекална М2-пируваткиназа) в таргетната група:

2.1. По възраст и пол

2.2. По локализации на колоректалния карцином

2.3. По стадии на колоректалния карцином

3. Сравнителни проучвания на лабораторни показатели (ПКК – хемоглобин, левкоцити; С-реактивен протеин; фекален калпротектин, фекална М2-пируваткиназа) при пациенти с колоректален карцином (група 1) с

3.1. пациенти от група 2

3.2. пациенти от група 3

МАТЕРИАЛИ

1. Обекти на проучване – 90 пациенти, разпределени в 3 групи (посочени по-горе) по 30 пациенти в група.

Периодът на проучването е 3-годишен – обхваща 2018-2020 година. Проучването е ретро-проспективно, като ретроспективната част обхваща период от две години – 2018-2019 вкл., а проспективната – едногодишен период – 2020 година. Проучването е **моноцентрично** и обхваща пациенти на възраст над 18 години, хоспитализирани по спешност или планово в клиники по Гастроентерология, Хематология, Онкохирургия, Първа хирургична клиника на Университетска болница за активно лечение „Д-р Г. Странски“ ЕАД – гр. Плевен и преминали през диагностична фиброколоноскопия в Гастро-диагностично отделение към Клиника по Гастроентерология на УМБАЛ „Д-р Г. Странски“ ЕАД – гр. Плевен. За провеждане на проучването колективът има разрешение от болничната етична комисия, като не е констатиран етичен проблем, касаещ дизайна на проучването и включените в проучването пациенти.

2. Критерии за включване в проучването:

2.1. Проучвана (таргетна) група – пациенти с колоректален карцином с различни стадии и локализации: 30 лица

- възраст над 18 години;
- хоспитализирани по спешност или планово в клиники по Гастроентерология, Хематология, Онкохирургия, Първа хирургична клиника на Университетска болница за активно лечение „Д-р Г. Странски“ ЕАД – гр. Плевен;
- преминали през диагностична фиброколоноскопия в Гастро- диагностично отделение към Клиника по Гастроентерология на УМБАЛ „Д-р Г. Странски“ ЕАД – гр. Плевен;
- липса на установена текуща бременност сред проучваните лица от женски пол в репродуктивна възраст;

2.2. Контролни групи – група 2 (30 пациенти) и група 3 (30 пациенти) – общо 60

- възраст над 18 години;
- липса на установена текуща бременност сред проучваните лица от женски пол в репродуктивна възраст.

3. Проучвани демографски, клинични и лабораторни показатели; образни и патоанатомични характеристики.

Анамнеза и обективен статус – събиране на информация относно начало, ход и развитие на заболяването и наличие на фамилна обремененост. Основни източници на тази информация са болнична история на заболяването, епикризи и болнична информационна система Gamma Code master. Използвали сме въпросник, създаден според класификацията на Rasmussen S (2015), като симптомите, които пациентът е съобщил, сме разделили на две групи: специфични и неспецифични. Като **специфични симптоми** са определени коремна болка, промяна в консистенцията на изпражненията, честотата на изпражненията, ректално кървене. Като **неспецифични тревожни**

симптоми са определени: диария, запек, подуване на корема, редукция на телесно тегло, умора. Пациентите са анкетирани дали имат един или повече от тези симптоми през последните 4 седмици. При интерпретиране на резултатите спрямо клинична характеристика за десен колон сме приели следните анатомични отдели на дебелото черво – цекум, колон асценденс и флексура хепатика; напречен колон (колон транзверзум) и ляв колон – обхваща лява флексура, колон десценденс и сигма, а ректумът остава самостоятелен анатомичен завършек на долния интестинален тракт.

В звената по клинична лаборатория, микробиологична лаборатория, образна диагностика, патоанатомия, разположени на територията на УМБАЛ „Д-р Георги Странски“ ЕАД – гр. Плевен се извършват всички необходими основни лабораторни, образно-диагностични и патоанатомични изследвания, предвидени в методичните указания на МЗ според характеристиките и нуждите на пациента в конкретна ситуация. Те включват изследване на общи клинично-лабораторни, образни и имунологични показатели: ПКК, чернодробни (АСАТ, АЛАТ), бъбречни показатели (урея, креатинин), липиден профил, CRP, глюкоза, урина; микробиологично изследване на фекална проба за патогенни бактерии и гъби; инструментални изследвания – фиброколоноскопия, ехография на коремни органи, КТ на коремни органи; патоанатомични изследвания – спесимени в стандартни парафинови блокчета, оцветени с хематоксилин и еозин, имунохистохимични изследвания. Финансирането на рутинните лабораторни показатели и инструменталните изследвания е по съответните клинични пътеки в рамките на болничното лечение на пациентите.

Финансирането на изследванията на фекален калпротектин и фекална М2-пируваткиназа в трите групи пациенти е след одобрен научно-изследователски проект № D2/ 2024 г. на Медицински университет – Плевен, а изследванията са извършени в Клинична лаборатория на УМБАЛ „Д-р Георги Странски“ – ЕАД, гр. Плевен.

3.1. Изследвани показатели и характеристики в трите групи:

3.1.1. Пол

3.1.2. Възраст

3.1.3. Регистриране на субективни оплаквания

3.1.4. Стойности на пълна кръвна картина

3.1.5. Стойности на С-реактивен протеин

3.1.6. Стойности на фекален калпротектин и фекална М2-пируваткиназа

3.1.7. Описания на резултати от абдоминални ехографии

3.1.8. Описания на резултати от фиброколоноскопии

3.1.9. Морфологични характеристики на колоректалните тумори, установени чрез хистологични изследвания

3.2. Изследвани показатели и характеристики само в групата с колоректален карцином:

3.2.1. Морфологични характеристики на колоректалните тумори, установени чрез хистологични изследвания

МЕТОДИ:

1. Социологичен метод за набиране на информация.

1.1. Интервю – разработен е допълнително приложен въпросник за набиране на данни за демографски характеристики на проучваните лица. Оформени са анкетни карти и формуляр за информирано съгласие, съобразени с пациентите от трите проучвани групи (**Приложения 1, 2, 3**).

2. Документален метод (медицински документи) за набиране на данни за здравното състояние на пациентите – попълване на демографски, клинични, лабораторни показатели и фамилна обремененост в анкетните карти от пациентите в трите изследвани групи.

3. Клиничен метод – проучваните пациенти са клинично изследвани (снемане на подробна анамнеза и физикален преглед).

4. Лабораторни методи – изследване на венозна кръв за неспецифични хематологични и биохимични показатели (пълна кръвна картина, С-реактивен протеин, фекален калпротектин и фекална М2-пируваткиназа) по съответни лабораторни методи – за таргетната и контролните групи.

4.1. Пълна кръвна картина (ПКК) – чрез хематологичен анализатор MEDONIC M32, Boule. *Референтни стойности:* хемоглобин (Hg) – м. 135-180 g/L; ж. 120-160 g/L] еритроцити (Er) – м. $4.4-5.9 \times 10^{12}/L$; ж. $3.7-5.3 \times 10^{12}/L$] левкоцити (WBC) – $3.5-10.5 \times 10^9/L$; тромбоцити (PLT) – 130-360

х 10^9 /L. По отношение дефиниране критериите за анемия сме се придържали към дефинициите на Световната здравна организация за анемия- при жени (небременни) – ниво на хемоглобин под 120 г/л, а за мъжете – под 130 g/L. Хемограмите са изработвани на хематологичен анализатор Advia/Simens/.

4.2. Биохимични показатели – изследвани с биохимичен анализатор Cobas 6000, Roche.

4.2.1. С-реактивен протеин – чрез имунотурбидиметричен тест. Човешки CRP аглутинира с латексови частици, обвити в анти-CRP антитела. Преципитатът се определя турбидиметрично и абсорбцията е пропорционална на концентрацията на CRP. **Референтни стойности: 0.00-5.00 mg/L**

4.2.2. Фекален калпротектин – чрез латекс-турбидиметрично изследване за количествено определяне в проби от човешки фецес **Референтни стойности: 0-50 U/mL – отрицателен резултат; 50-200 U/mL – граничен резултат; >200 U/mL – наличие на възпаление на гастроинтестиналния тракт.**

4.2.3. Фекална M2-пируваткиназа – чрез ензимно-свързан имуносорбентен анализ (ELISA). **Референтни стойности: норма <4 U/mL.**

4.3. Патоанатомични изследвания на спесимени в стандартни парафинови блокчета, оцветени с хематоксилин и еозин, имунохистохимични изследвания.

4.4. Инструментални и образни методи: абдоминална ехография, фиброколоноскопия с биопсия, кат на коремни органи с контраст.

4.4.1. Абдоминална ехография (при всички пациенти) Използвани са два апарата Aloka ProSound Alpha 7 с конвексен трансдюсер с честота 3,5-5 mHz.

4.4.2. Фиброколоноскопия – осъществена е с ендоскоп модел TYPE CF-Q165L на фирма „Olimpys”.

4.3 Компютърна аксиална томография (КАТ) – осъществена с два апарата Мултидетекторен /4 rows/ компютърен томограф “CT Bright Speed SE“, General Electric.

5. Статистически методи

Данните са въведени и обработени със статистическите пакети IBM SPSS Statistics 21.0 и MS Excel v. 2010. Използвани са следните методи на медицинската статистика:

5.1. Дескриптивни статистически методи

5.1.1. Определяне на относителни дялове на качествени признаци;

5.1.2. Определяне на показатели за централни тенденции при количествени променливи – изчисляване на средни аритметични величини (mean); изчисляване на мода (mode) и медиана (median) при неравномерни вариационни редове.

5.1.3. Определяне на показатели за разсейване – стандартни отклонения (sd) и доверителни интервали (CI);

5.2. Сравнителни статистически анализи

5.2.1. Сравняване на средни величини и качествени признаци (t-критерий). Статистическа достоверност – при $p < 0.05$.

5.2.2. Тест на Kruskal–Wallis – 3-групово сравняване

5.2.3. Еднофакторен дисперсионен анализ при неравномерен комплекс (ANOVA). Статистическа достоверност – при $p < 0.05$.

5.2.4. Тест на Mann-Whitney U, Bonferroni corrected – сравняване на групи по двойки

5.2.5. Корелационна топлинна карта (Pearson).

5.2.6. Boxplot по групи

5.2.7. Виолинови плотове по групи

5.2.8. Bland–Altman: Калпротектин vs CRP (log10); M2-пируваткиназа vs CRP (log10) и калпротектин vs M2-пируваткиназа (log10)

5.2.9. Тест на Spearman_r

5.2.10. Тест на Spearman_p

5.2.11. Dunn пост-hoc

5.14. За онагледяване на статистическите резултати са използвани таблици и графики.

РЕЗУЛТАТИ

Глава I. Проучвания на демографски, топографски, клинични, лабораторни, образни и хистологични характеристики на пациенти с колоректален карцином (обща група)

За периода 2018-2020 г. през гастродиагностично отделение (ГДО) за диагностична фиброколоноскопия са преминали 3795 пациенти. При 206 от тях е доказан колоректален карцином (КРК) и те представляват 5.4 % от всички ендоскопирани болни (*Таблица 1*).

Таблица 1. Находки от фиброколоноскопии

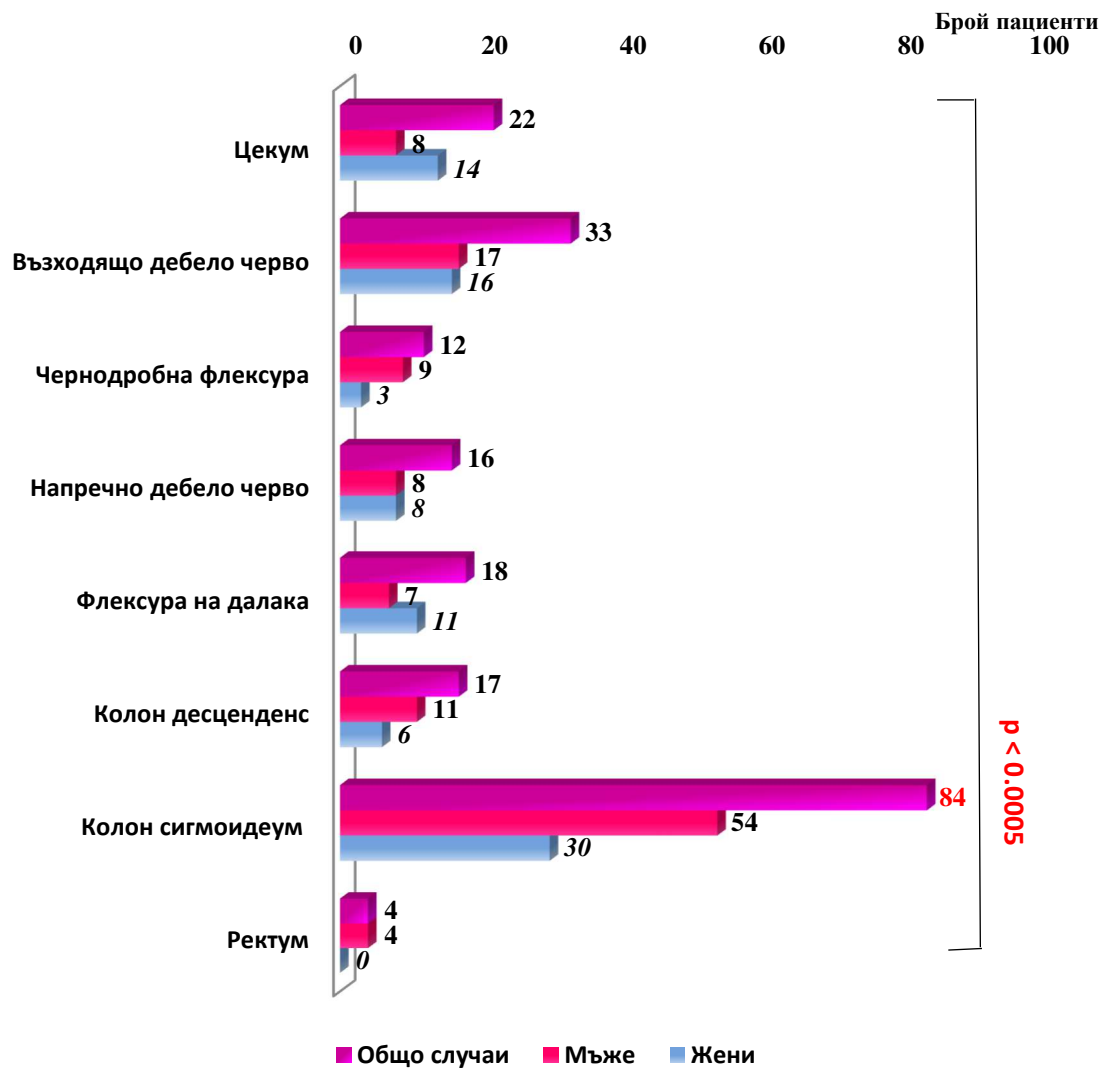
	Вид патология при ФКС	Брой пациенти (n)	%
1	Полипи на дебелото черво	1025	27%
2	Улцерозен колит	165	4.4%
3	Болест на Crohn	53	1.4%
4	Дивертикулоза	873	23%
5	Colon irritable	702	18.5%
6	Колоректален карцином	206	5.4%
7	Нормална ФКС	771	20.3%
	Общо	3795	100%

От пациентите с доказано малигнено заболяване на колон и ректум, най-младият е на 39 години, а най-възрастния на 89 години. Средната възраст на проучените болни с КРК е 67 ± 5.7 години.

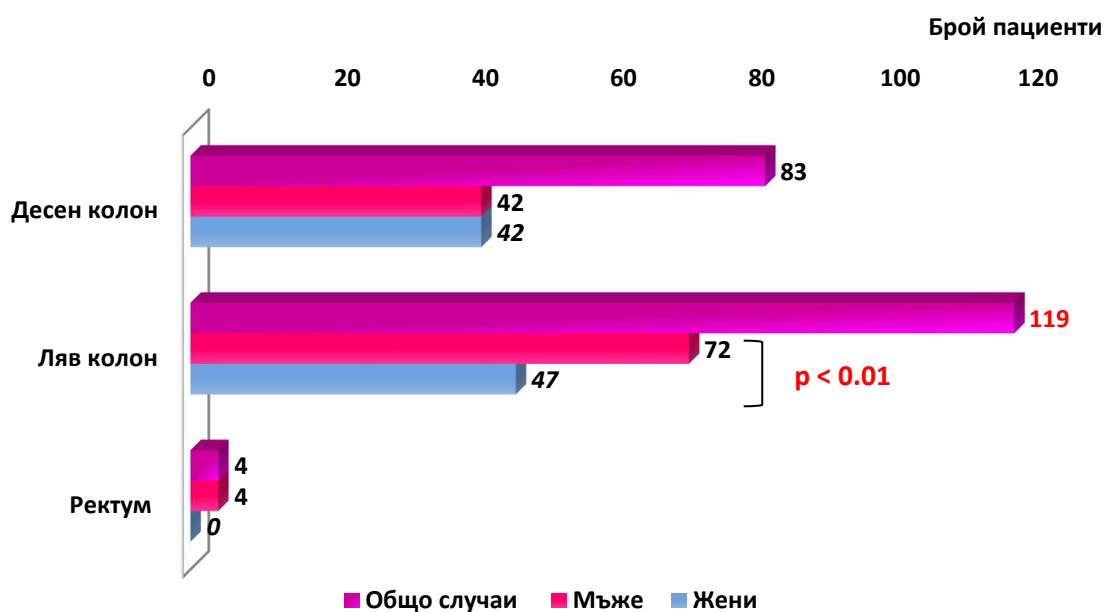
По отношение на половата структура мъжете с доказан КРК са 118 (57.3%), а жените – 88 (42.7%).

Относно локализацията на туморния процес по хода на долен интестинален тракт разпределението е следното – карцином на цекум – 22 пациенти (10.6%); карцином на колон асценденс – 33 (16.0%); карцином на флексура хепатика – 12 (5.8%); на колон транзверзум – 16 (7.8%); флексура лиеналис – 18 (8.7%); колон десценденс – 17 (8.2%); сигма – 84 (40.8%); ректум – 4 (1.9%) ($p < 0.0005$). Разпределението на съответната локализация на туморния процес по хода на дебелото черво сред двата пола е показано на *Фиг. 1* и *Фиг. 2*.

По топографски критерий, мъжкият пол преваляра над женския по отношение локализацията на КРК в левия колон, като резултатът е статистически значим ($p < 0.01$). Тази връзка на преваляване на мъжки над женски пол е най-силно изявена по отношение на локализация на туморния процес в сигмовидното черво ($p < 0.01$). При жените по-честа локализация на КРК се установява в цекум и във флексура лиеналис, но резултатът няма статистически значима стойност ($p > 0.05$). С равно дялово засягане при двата пола е локализацията на КРК в колон транзверзум и ректум ($p > 0.05$).



Фиг. 1. Разпределение на пациенти с КРК по локализация в долен интестинален тракт и по пол



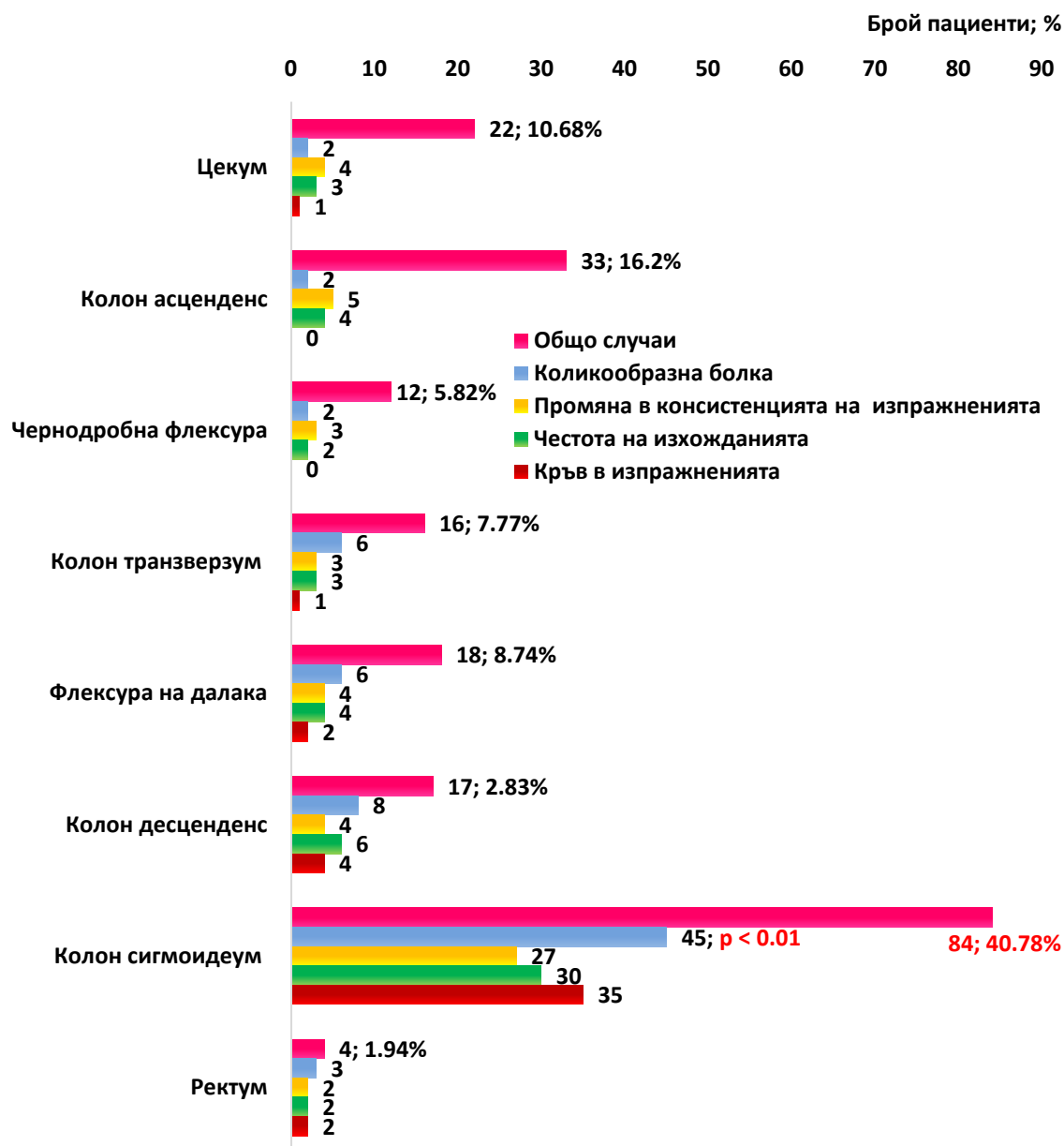
Фиг. 2. Разпределение на КРК по локализация в долен интестинален тракт и по пол – обобщена топограма

По отношение на анамнестичните данни най-честите симптоми, които са довели пациентите до болнично лечение, са включени в специален въпросник, акцентиращ върху наличие на следните специфични и неспецифични симптоми:

✚ Специфични симптоми: коликообразна болка в корема, промяна в консистенцията на изпражненията, честота на дефекациите, наличие на кръв в изпражненията.

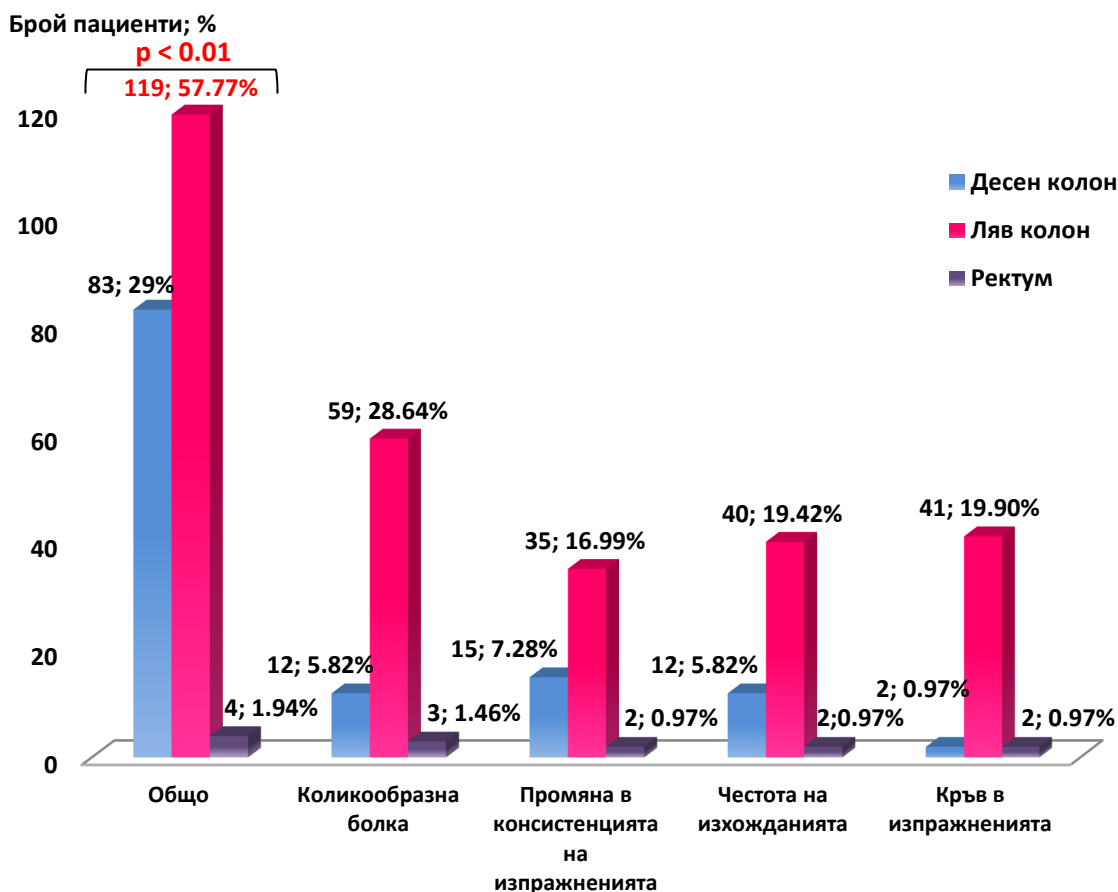
✚ Неспецифични симптоми: запек, диария, метеоризъм, редукция на тегло, адинамия, усещане за непълно изпразване на червата, диспептичен синдром с прояви на гадене и повръщане.

Резултатите относно локализацията на процеса по хода на дебелото черво и изявите на специфични и неспецифични симптоми сред пациентите са представени на **Фиг. 3**, **Фиг. 4** и **Фиг. 5**.

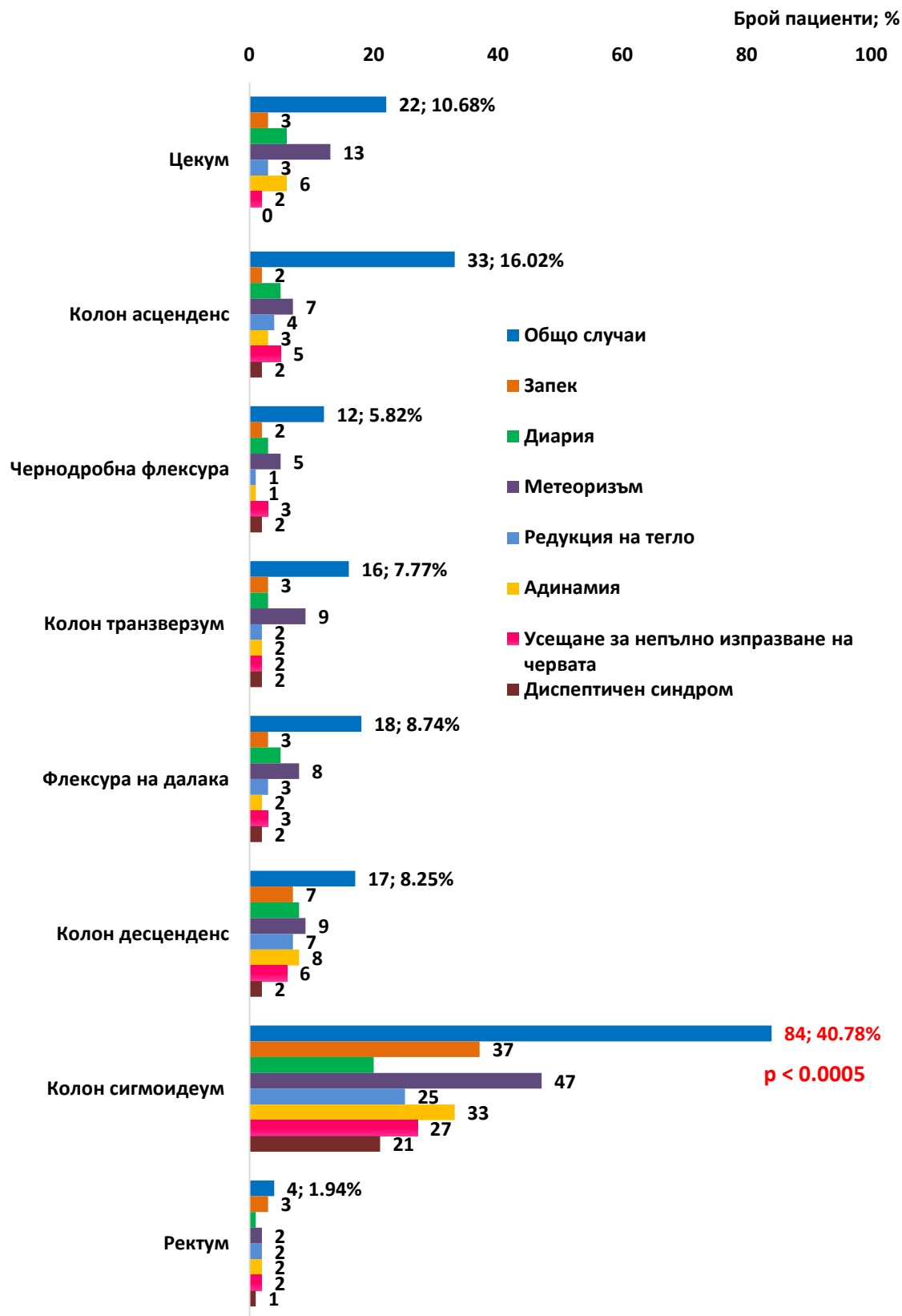


Фиг. 3. Специфични симптоми при различна локализация на колоректален карцином

По топографски критерий, най-честите специфични симптоми, довели пациентите до диагностична ФКС са били с локализация в левия колон, като резултатът е статистически значим в нашето проучване ($p < 0.01$). Коликообразната болка и появата на кръв в изпражненията са водещи и статистически значими данни от анамнезата на пациентите с КРК от левите отдели на дебелото черво ($p < 0.01$), а промяната в консистенцията на изпражненията и измененията в интервалите и честотата на изхожданията са най- често съобщените при локализация на КРК в десните отдели ($p < 0.02$). При локализациите на КРК в ректума еднакво често и в комбинация са съобщени симптоми като наличие на ректорагия, промени в консистенцията на изпражненията, тенезми.

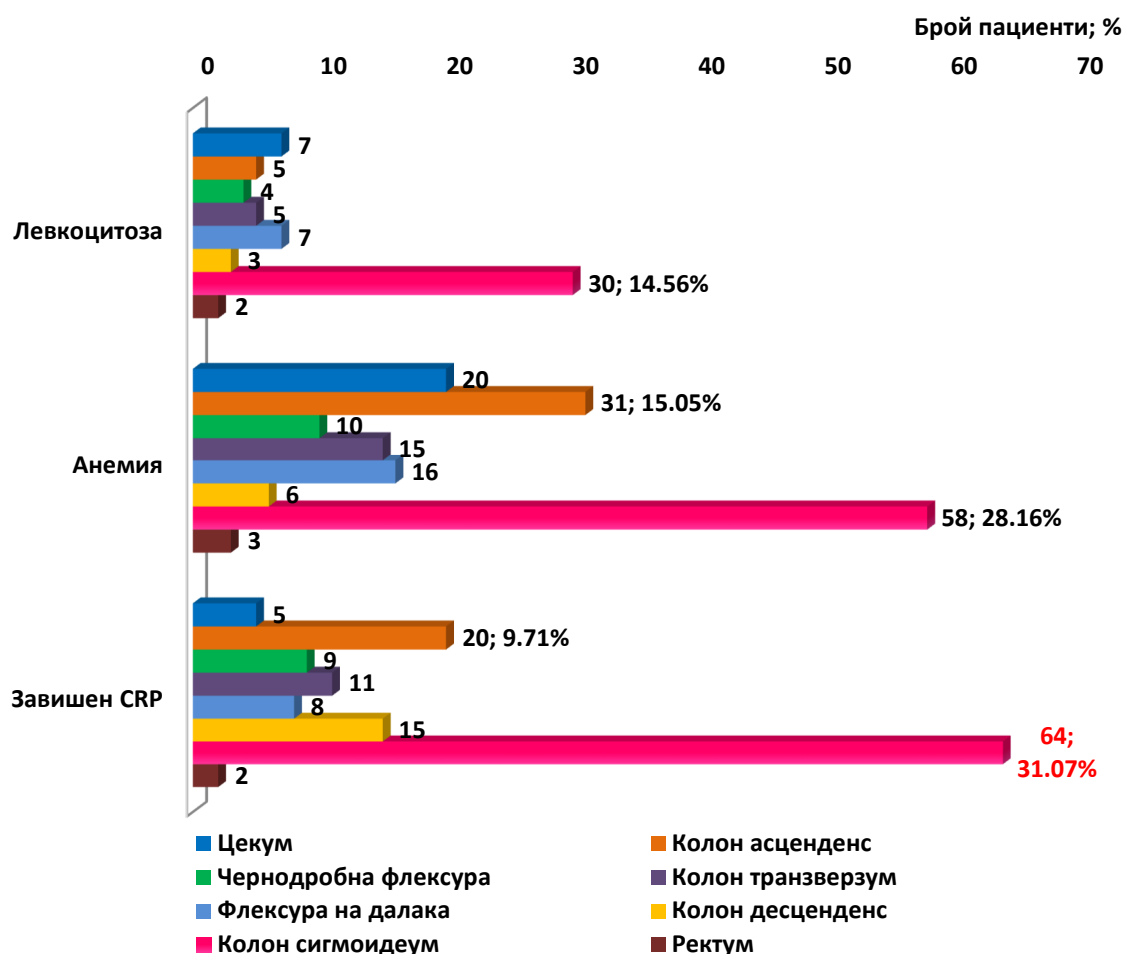


Фиг. 4. Специфични симптоми при различна локализация на КРК – обобщена топограма



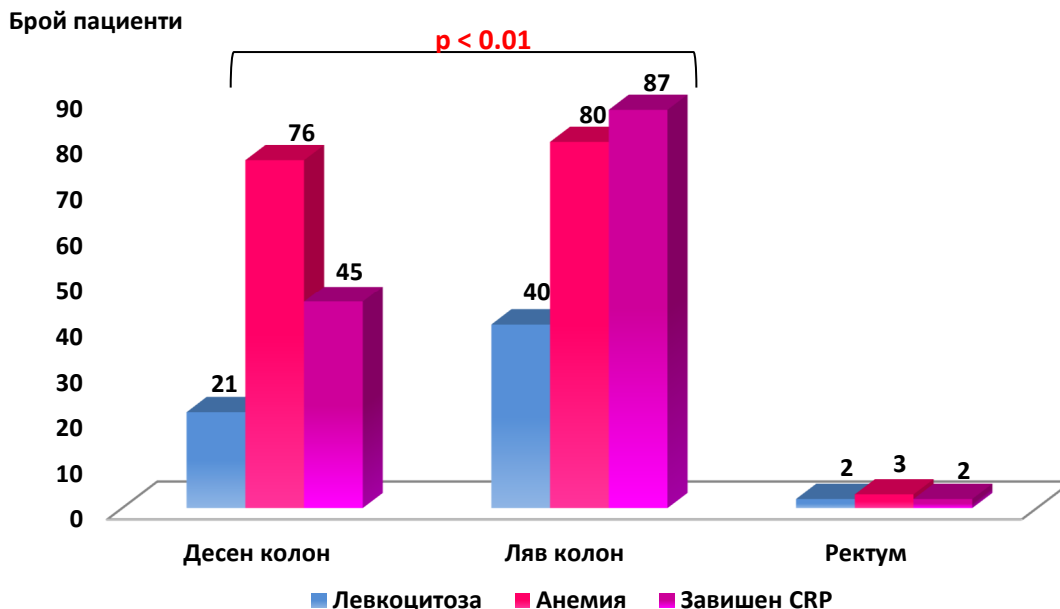
Фиг. 5. Неспецифични симптоми при различна локализация на КРК по хода на дебелото черво

Лабораторният мониторинг, който сме осъществили, е при всички пациенти с доказан КРК, като сме изследвали ПМК. Установено е наличие на левкоцитоза (най-висок относителен дял в сигмата) и различно изявен анемичен синдром (най-високи относителни дялове в сигмата), а по отношение на маркер за неспецифична инфламаторна реакция сме изследвали С-реактивен протеин (CRP) (също най-висок относителен дял в сигмата) ($p < 0.02$) (*Фиг. 6*).



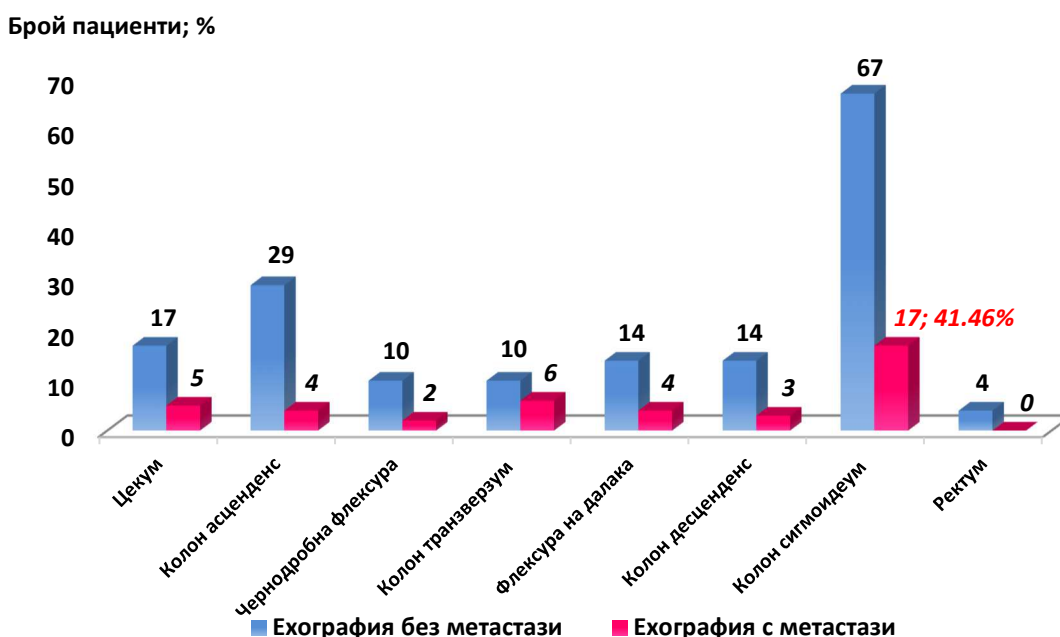
Фиг. 6. Лабораторни характеристики при различна локализация на КРК по хода на долен интестинален тракт

По отношение на изява на лабораторни данни за левкоцитоза, анемия и завишени стойности на CRP – и трите лабораторни показатели превалират и проявяват своята най-висока стойност в групата на пациенти с КРК в ляв колон, което е статистически значим резултат ($p < 0.01$). При тази локализация, най-често засегнато е сигмовидното черво ($p < 0.01$). При локализация на КРК в десен колон най-често лабораторно отклонение е анемичен синдром ($p < 0.01$), последван от завишени нива на CRP ($p < 0.02$) и в по-слаба степен изява на левкоцитоза ($p < 0.03$) (*Фиг. 7*).



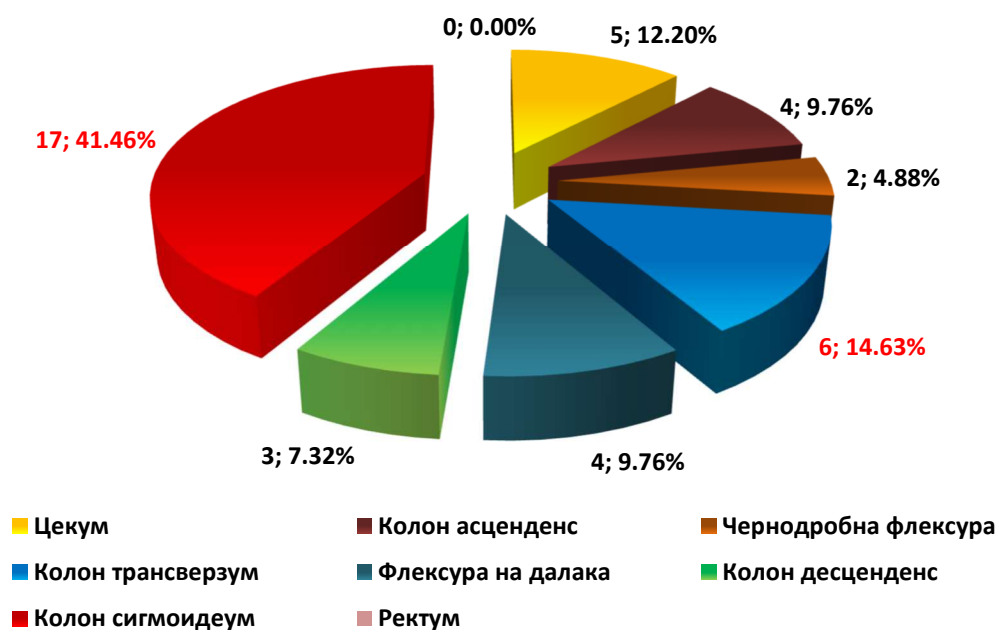
Фиг. 7. Лабораторни характеристики при различна локализация на КРК по хода на долен интестинален тракт – обобщена топограма

При всички пациенти с КРК сме провели абдоминална ехография, като при различните локализации на туморния процес по хода на колона сме отчели случаите с нормална ехография и такава, доказваща дисеминации на основния процес в чернодробния паренхим. От общо извършени 206 абдоминални ехографии, при 41 от тях (19.9%) са визуализирани метастатични лезии в черен дроб. При детайлен анализ, спрямо различната локализация на КРК получихме следните резултати – при туморите на цекума делът на положителните за метастази находки от абдоминалната ехография са 12.2%; при туморите на колон асценденс – 9.76%; на флексура хепатика – 4.88%; на колон транзверзум – 14.63%, на флексура лиеналис – 9.76%; на колон десценденс – 7.32%; колон сигмоидеум – 41.46%. При всички диагностицирани случаи с рак на правото черво не са установени чрез ехограф чернодробни метастази (**Фиг. 8**). Структурата на ехографиите с метастази относно локализации на КРК е представена на **Фиг. 9**.



Фиг. 8. Находки от абдоминалната ехография при различна локализация на КРК по хода на дебелото черво

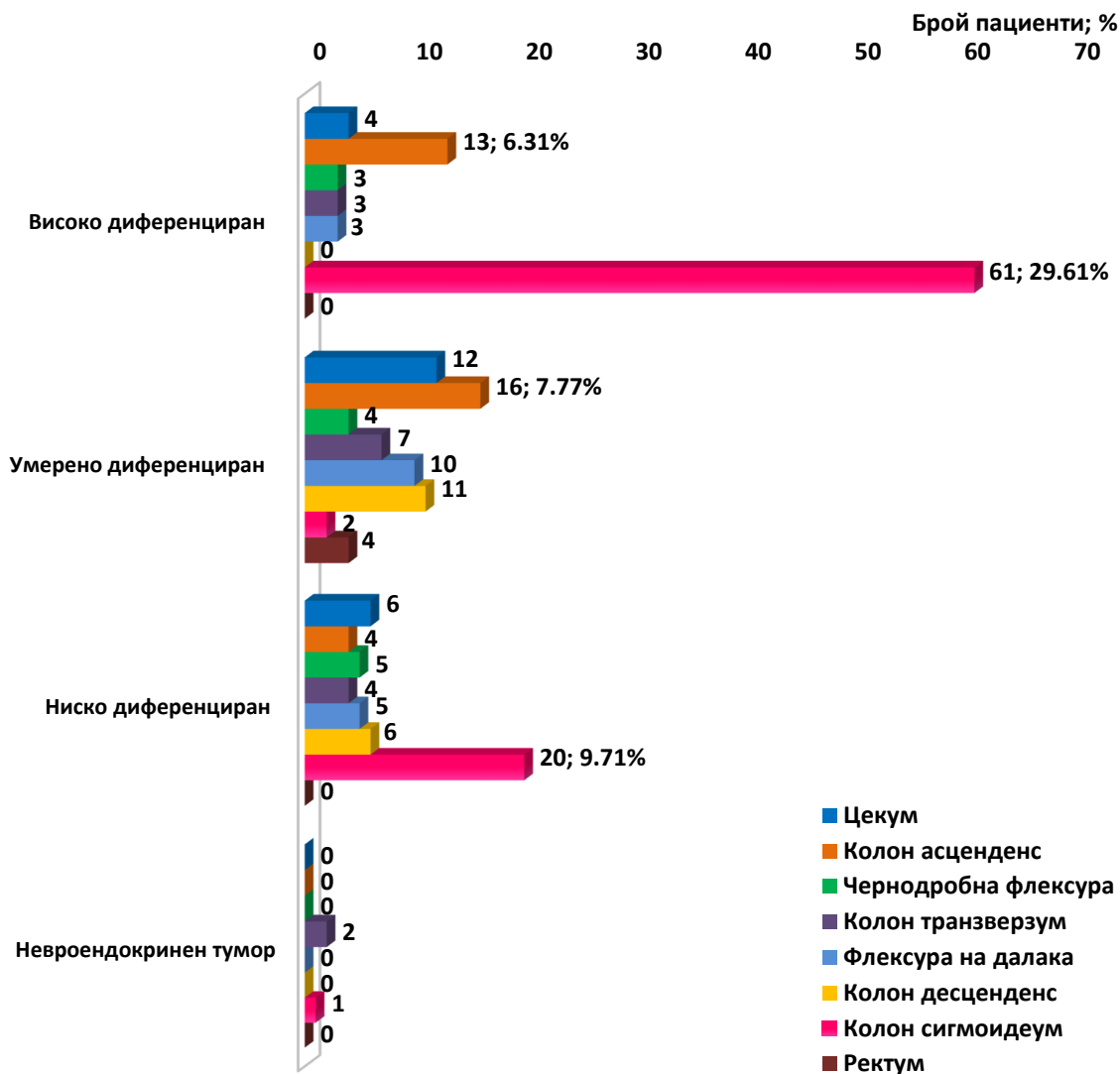
По отношение на резултатите от проведените ехографии на десен колон 11 от 56 ехографии са с метастази в черен дроб (19.6%). При карциномите на колон транзверзум 6 от 10 ехографии доказват метастази (60%), на ляв колон 24 от 95 ехографии са с положителна находка за чернодробни дисеминации (21.3%) .



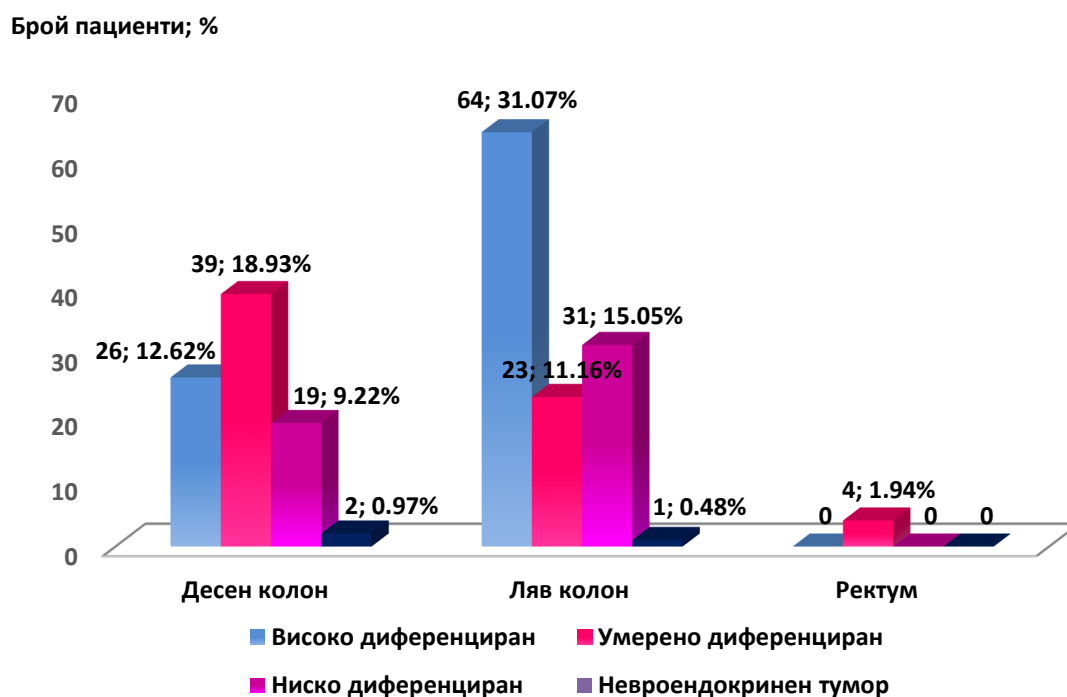
Фиг. 9. Структура на абдоминалните ехографии с установени метастази

От всички 206 случаи с доказана неоплазия на долен интестинален тракт, 203 (99%) са с колоректален аденокарцином. По отношение на диференциацията му, получихме следните резултати – при 87 пациенти е доказан високодиференциран аденокарцином – 42.2%, при 66 – умерено диференциран (32.0%), при 50 – нискодиференциран (24.3%). При трима пациенти е доказан невроендокринен злокачествен тумор (1.5%). Детайлна картина на хистологичните резултати и сублокализация на аденокарцинома по хода на дебелото черво е показана на **Фиг. 10** и **Фиг. 11**.

При обобщение на данните по топографски принцип, статистически значим резултат получаваме в групата на карциномите с локализация в левия колон, където относителните дялове на случаите с високо и ниско диференцирани аденокарциноми превалират значително в сравнение с групите КРК с друга локализация ($p < 0.01$). При КРК с дясна локализация, с най – висок относителен дял са умерено диференцираните и високо диференцираните хистологични варианти ($p < 0.01$). При КРК с лява локализация най – висок е относителния дял на високо диференцираните тумори, следват ниско диференцираните. Туморите на ректум са само умерено диференцирани G2.



Фиг. 10. Хистологичен тип на аденокарцином при различни локализации по хода на долен интестинален тракт

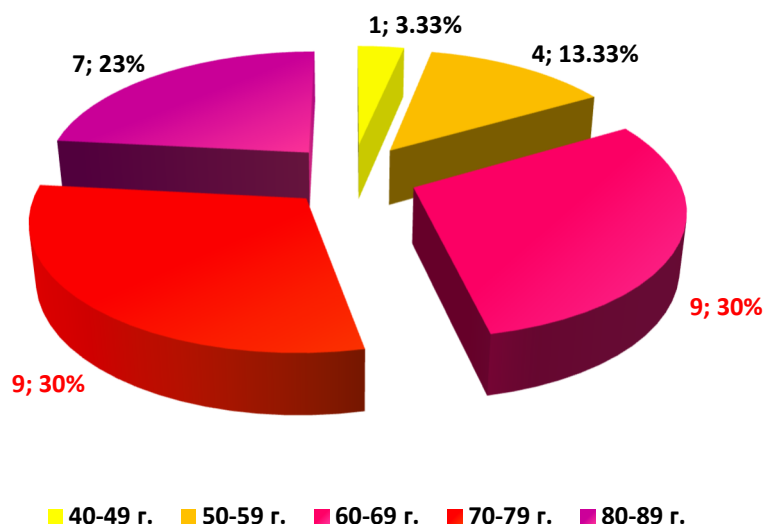


Фиг. 11. Хистологичен тип на аденокарцином при различни локализации по хода на долен интестинален тракт – обобщена топограма

Глава II. Проучвания на демографски, топографски, клинични и лабораторни характеристики на пациенти с колоректален карцином (таргетна група) и контролни групи

1. Проучвания на демографски показатели при пациенти от таргетна група с колоректален карцином ($N_0=30$)

Възрастта на проучените е от 48 до 89 години (средно 70.57 ± 10.11 години; медианна възраст 71 години). Разпределението по възрастови групи е неравномерно – най-голям е броят на лицата на възраст 60-69 години (9/30; 30%) и 70-79 г. (9/30; 30%), следват лицата на възраст 80-89 г. (7/30; 23.33%), 50-59 г. (4/30; 13.33%) и 40-49 г. (1/30; 3.33%) ($p < 0.05$). Възрастовата структура е представена на **Фиг. 12**.

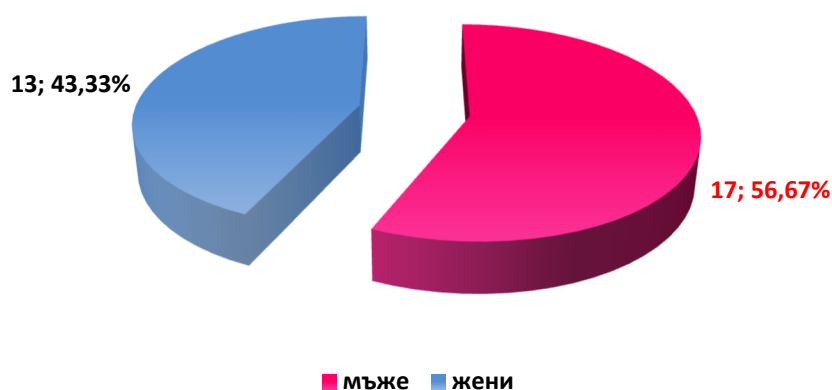


Фиг. 12. Възрастова структура на пациенти с колоректален карцином ($N_1=30$)

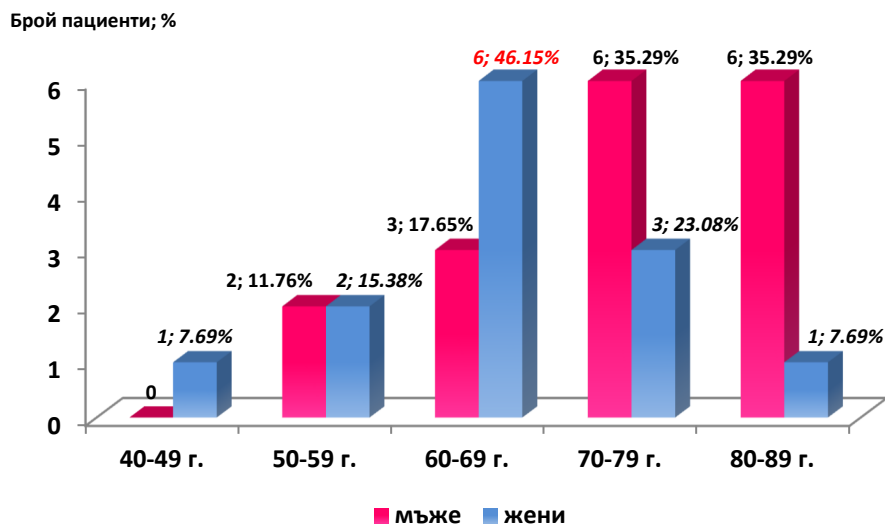
Полова структура – преобладават мъжете (17/30; 56.67%); жените са 13 (43.33%) ($p < 0.05$) (**Фиг. 13**).

Възрастовото разпределение по пол е следното: възрастта на мъжете с КРК е от 56 до 89 години (средно 74.12 ± 9.68 години; медианна възраст 75 години). Преобладаваща е възрастта 70-89 г. (общо 12/17; 70.59%) ($p < 0.05$), следват 60–69 г. (3/17; 17.65%) и 50-59 г. (2/17; 11.76%).

Жените с КРК са на възраст от 48 до 81 години (средно 65.92 ± 8.99 години; медианна възраст 67 години). Най-голям относителен дял при жените е на възраст 60-69 г. (6/13; 46.15%) ($p > 0.05$), следват 70-79 г. (3/13; 23.08%); 50-59 г. (2/13; 15.38%). Във възрастовите интервали 40-49 г. и 80-89 г. са по 1 жена (съответно по 7.69%) (**Фиг. 14**).



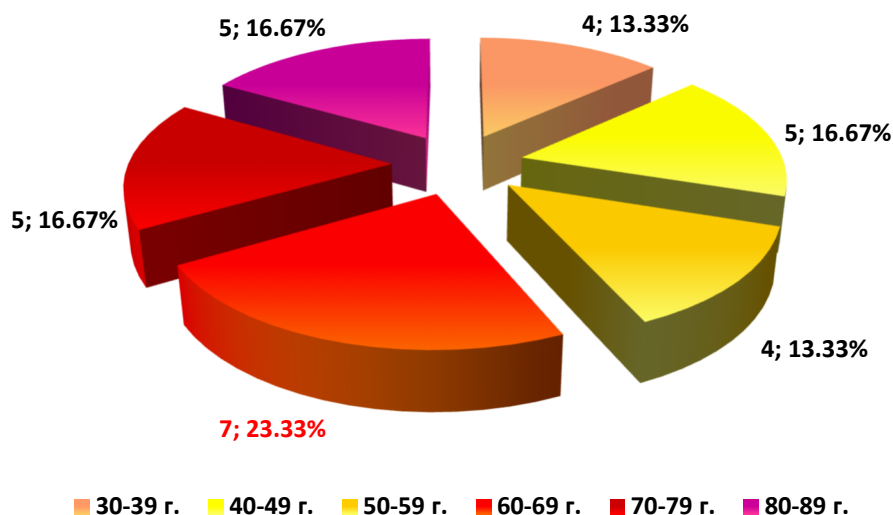
Фиг. 13. Полова структура на пациенти с колоректален карцином ($N_1=30$)



Фиг. 14. Разпределение по пол и възраст в таргетната група ($N_1=30$)

2. Проучвания на демографски показатели на пациенти с болест на Crohn (БК) и улцерозен колит (УК) (група 2 = контролна група 1)

Възрастта на пациентите в група 2 е от 33 до 89 години (средно 61.3 ± 16.35 години; медианна възраст 63 години). Разпределението по възрастови групи е неравномерно – най-голям е броят на лицата на възраст 60-69 години (7/30; 23.33%), следват възрастовите групи 40-49 г., 70-79 г. и 80-89 г. (по 5/30; по 16.67%, съответно), 50-59 г. (4/30; 13.33%) и 30-39 г. (4/30; 13.33%, съответно) ($p > 0.05$). Възрастовата структура е представена на Фиг. 15.

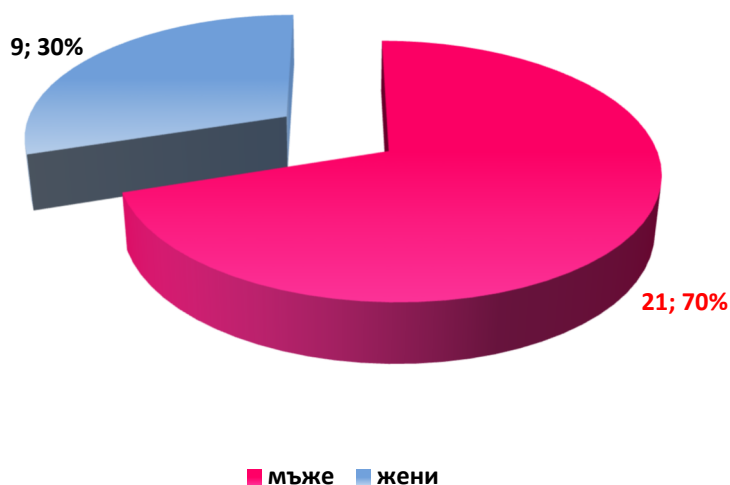


Фиг. 15. Възрастова структура на пациенти от група 2 ($N_2=30$)

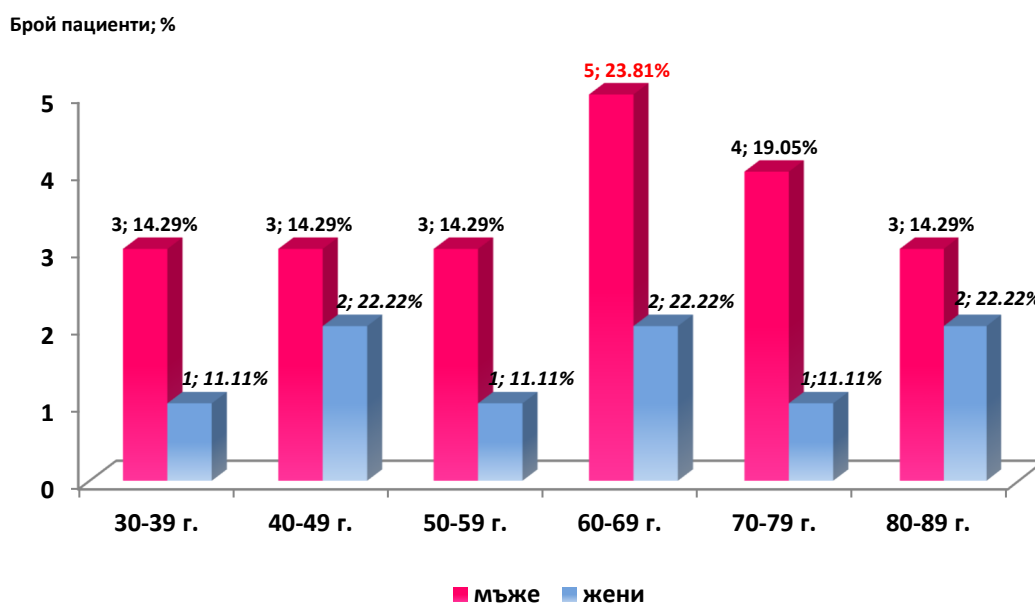
Полова структура – преобладават мъжете (21/30; 70.00%); жените са 9 (30.00%) ($p < 0.025$) (Фиг. 16).

Възрастовото разпределение по пол е следното: възрастта на мъжете с БК и УК е от 33 до 89 години (средно 61.10 ± 16.18 години; медианна възраст 64 години). Възрастовото разпределение при мъжете е както следва: 60-69 г. (5/21; 23.81%), следват 70-79 г. (4/21; 19.05%), групите 80-89 г., 50-59 г. 40-49 г. и 30-39 г. (съответно по 3/21; по 14.29%) ($p > 0.05$).

Жените с БК и УК са на възраст от 37 до 88 години (средно 61.78 ± 17.72 години; медианна възраст 62 години). При жените възрастовото разпределение е както следва: в групите 60-69 г., 80-89 г. и 40-49 г. са общо 6 (съответно по 2/13; общо 57.15%), следват 70-79 г. (3/13; 23.08%); 50-59 г. и 30-39 г. – общо 3 болни (по 1/13; общо 33.33%) ($p > 0.05$) (**Фиг. 17**).



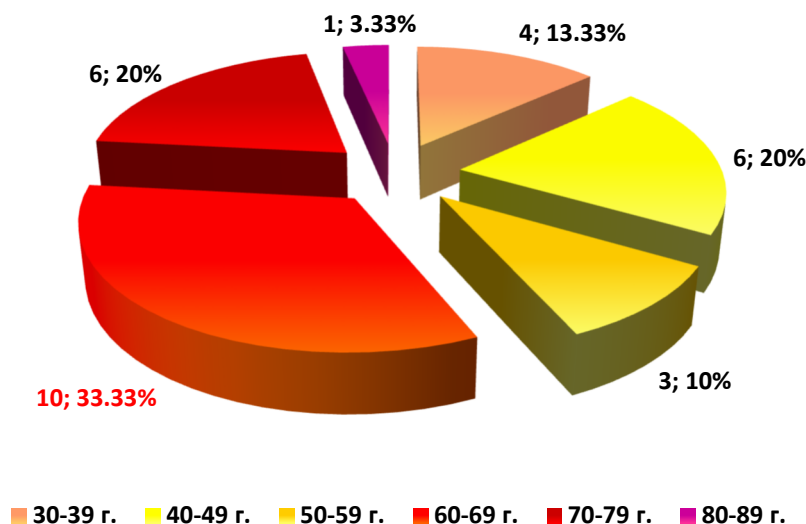
Фиг. 16. Полова структура на пациенти от група 2 ($N_2=30$)



Фиг. 17. Разпределение по пол и възраст в таргетната група ($N_1=30$)

3. Проучвания на демографски показатели на пациенти с colon irritabile (група 3 = контролна група 2)

Възрастта на пациентите в група 3 е от 35 до 80 години (средно 58.2 ± 13.61 години; медианна възраст 61 години). Разпределението по възрастови групи е неравномерно – най-голям е броят на лицата на възраст 60-69 години (10/30; 33.33%), следват възрастовите групи 40-49 г. и 70-79 г. (по 6/30; по 20%, съответно), 30-39 г. (4/30; 13.33%), 50-59 г. (3/30; 10%) и 80-89 г. (1/30; 3.33%, съответно) ($p < 0.05$). Възрастовата структура е представена на **Фиг. 18**.

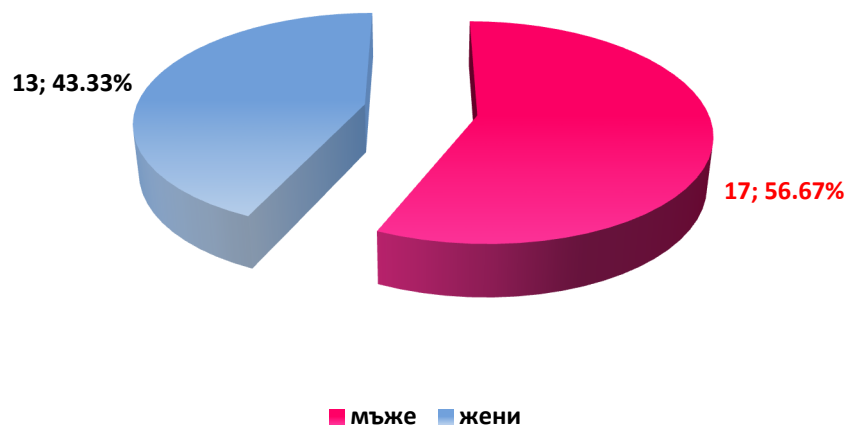


Фиг. 18. Възрастова структура на пациенти от група 3 ($N_3=30$)

Полова структура – преобладават мъжете (17/30; 56.67%); жените са 13 (43.33%) ($p > 0.05$) (**Фиг. 19**).

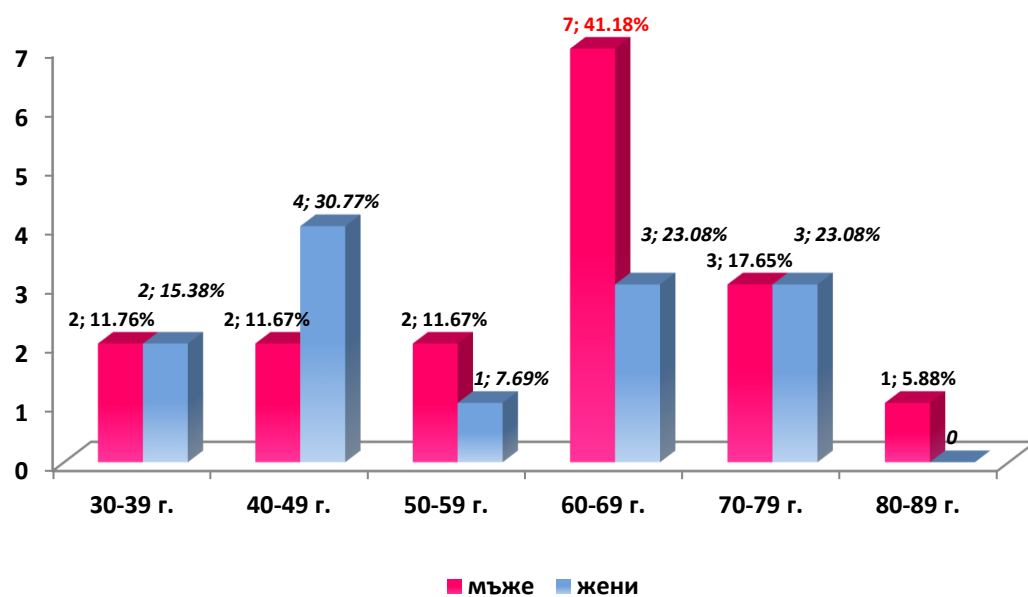
Възрастовото разпределение по пол е следното: възрастта на мъжете с colon irritabile е от 38 до 80 години (средно 60.24 ± 12.96 години; медианна възраст 62 години). Мъжете са на преобладаваща възраст 60-69 г. (7/17; 41.18%), следват 70-79 г. (3/17; 17.65%), 50-59 г., 40-49 г. и 30-39 г. (по 2/17; общо 35.29%) и 80-89 г. (1/17; 5.88%) ($p > 0.05$).

Жените с colon irritabile са на възраст от 35 до 78 години (средно 55.54 ± 14.49 години; медианна възраст 59 години). Най-голям относителен дял при жените е на възраст 40-49 г. (4/13; 30.77%), следват 60-69 г. и 70-79 г. (по 3/13; общо 46.15%), следват 30-39 г. (2/13; 15.38%); 50-59 г. (1/13; 7.69%) ($p > 0.05$) (**Фиг. 20**).



Фиг. 19. Полова структура на пациенти от група 3 ($N_3=30$)

Брой пациенти; %

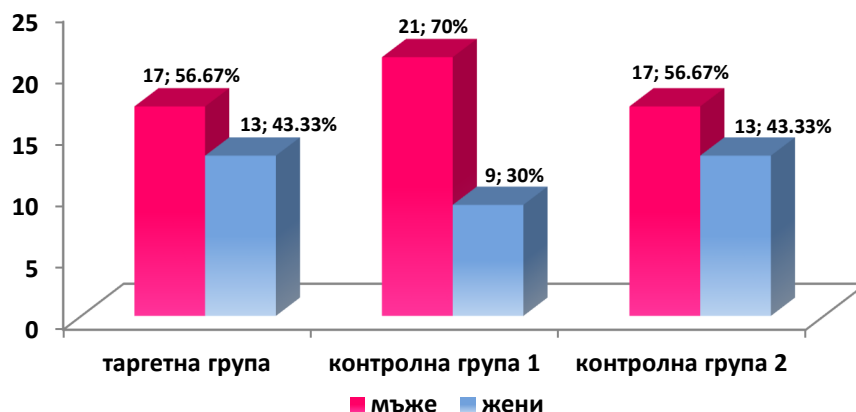


Фиг. 20. Разпределение по пол и възраст в група 3 ($N_3=30$)

4. Сравнително проучване на демографски показатели в таргетна ($N_1 = 30$) и контролни групи ($N_2 = 30$; $N_3 = 30$)

Сравнителното проучване установява превалиране на мъжкия пол в трите групи без сигнификантни разлики ($p > 0.05$) (*Фиг. 21*).

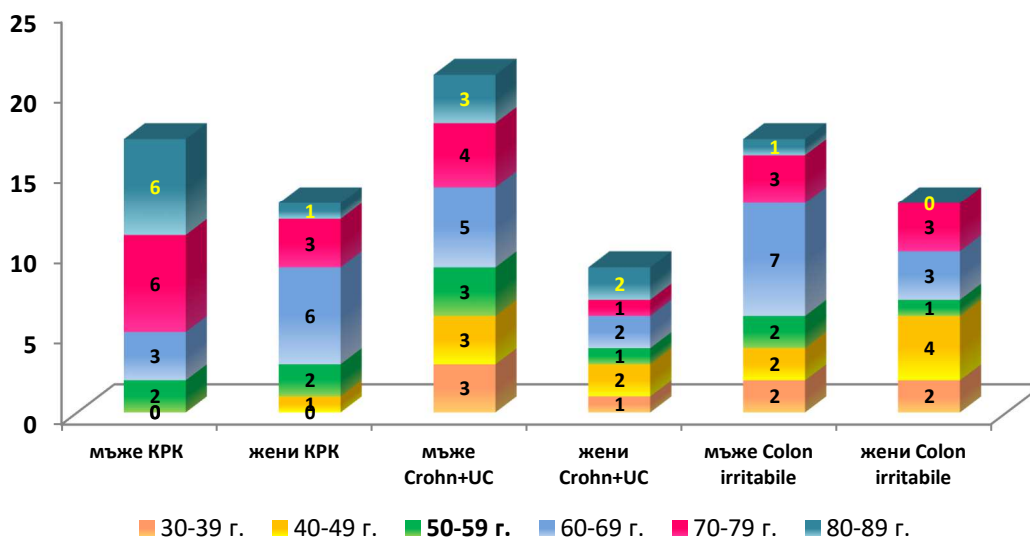
Брой пациенти; %



Фиг. 21. Полова структура на пациентите от трите групи

Пациентите от таргетната група са достоверно по-възрастни от пациентите с colon irritable (група 3) ($p < 0.05$), но липсва сигнификантна разлика с пациентите с болест на Crohn и улцерозен колит (група 2) ($p > 0.05$) (*Фиг. 22*).

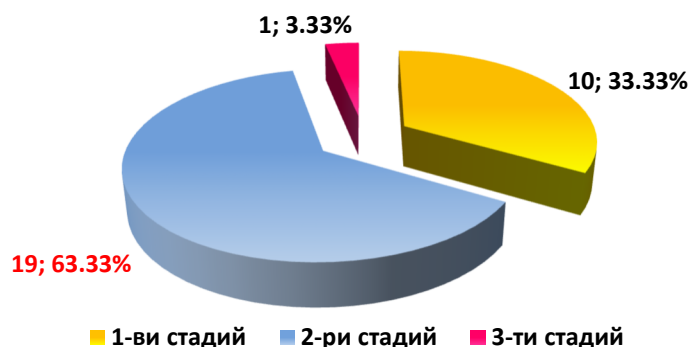
Брой пациенти



Фиг. 22. Разпределение по пол и възраст на пациентите от трите групи

5. Проучване на стадии, локализация на КРК и клинични симптоми при пациенти в таргетната група ($N_1 = 30$)

5.1. Относно стадия на КРК най-голям е относителният дял на пациентите във II-ри стадий на заболяването (19/30; 63.33%) ($p < 0.05$) (*Фиг. 23*). Десет болни са в I-ви стадий, една болна – в III-ти стадий на КРК.



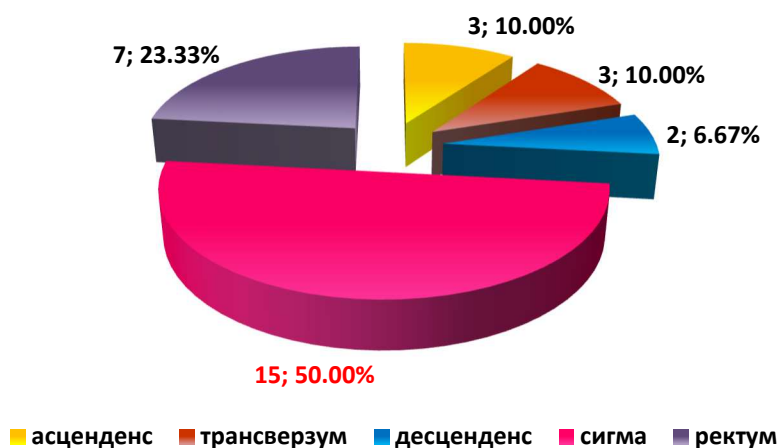
Фиг. 23. Разпределение по стадии на пациентите от таргетната група ($N_1 = 30$)

Разпределението на мъжете с КРК по стадии е следното: I-ви стадий – седем мъже (7/17; 41.18%); II-ри стадий – десет (10/17; 58.82%). Разпределение на жените по стадии: I-ви стадий – три (3/13; 23.08%), II-ри стадий – девет (9/13; 69.23%), III-ти стадий – една жена (1/13; 7.69%).

Разпределение на стадии по възраст: *I-ви стадий* ($n = 10$) – възраст от 56 до 89 години (средно 69.7 ± 10.66); медианна възраст 67 год.; *II-ри стадий* ($n = 19$) – възраст от 48 до 87 г. (средно 71 ± 10.35); медианна възраст 71 години; *III-ти стадий* – $n = 1$ жена на възраст 71 години.

Разпределение на стадии по възраст и пол: *I-ви стадий* ($n = 10$) – седем мъже (70%) на възраст от 56 до 89 г. (средно 73 ± 11.18); медианна възраст 75 г.; три жени (30%) на възраст от 59 до 65 г. (средно 62 ± 3); медианна възраст 62 г.; *II-ри стадий* ($n = 19$) – десет мъже (52.63%) на възраст от 56 до 87 (средно 74.9 ± 9.02); медианна възраст 75 г.; девет жени (47.37%) на възраст от 48 до 81 г. (средно 66.67 ± 10.46); медианна възраст 68 г.; *III-ти стадий* – $n = 1$ жена на възраст 71 години.

5.2. Разпределението по локализации на КРК при пациентите в таргетната група е представено на *Фиг. 24*. Най-висок е относителният дял на пациенти с КРК в сигмовидното черво (15/30; 50%) ($p < 0.05$).



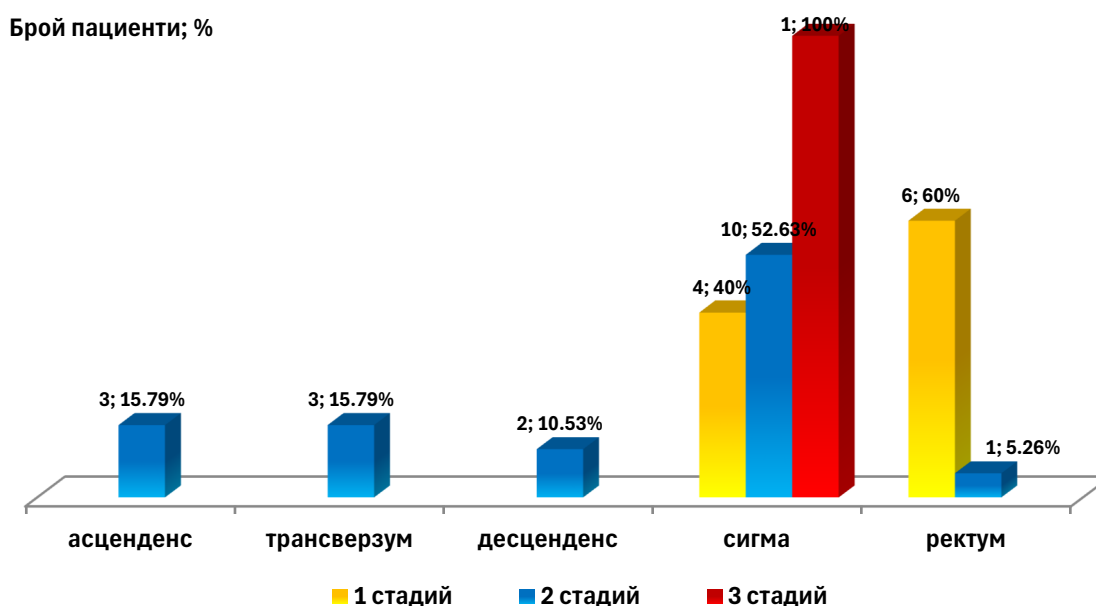
Фиг. 24. Разпределение по локализации на КРК при пациентите в таргетната група ($N_0 = 30$)

Комплексният детайлен анализ по пол, специфични симптоми, стадий и локализация на КРК установява следното: в I-ви стадий на КРК са седем мъже и три жени; във II-ри стадий – десет мъже и девет жени ($p > 0.05$), в III-ти стадий – само една жена.

Относно локализацията на КРК: трима пациенти (само мъже) (3/30; 10%) са с локализация на тумора в colon ascendens, трима (един мъж и две жени) (3/30; 10%) – в colon transversum, двама (един мъж и една жена) – в colon descendens (2/30; 6.67%), петнадесет (седем мъже и осем жени) (15/30; 50%) – в сигмовидното черво и седем (пет мъже и две жени) (7/30; 23.33%) – в ректума.

Разпределението на **локализациите по пол и възраст** е както следва: тримата мъже с локализация на КРК в colon ascendens са на възраст от 56 до 77 г. (средно 66.67 ± 10.5); медианна възраст 67 г.; пациентите (един мъж и две жени) с КРК в colon transversum са на възраст от 53 до 73 г. (средно 64 ± 10.15); медианна възраст 66 г.; пациентите (един мъж и една жена) с КРК в colon descendens са на възраст 83 г. и 69 г., съответно; при пациентите с локализация на КРК в сигмовидното черво (седем мъже и осем жени) мъжете са на възраст от 56 до 87 г. (средно 75 ± 10.44 ; медианна възраст 80 г.), а жените са на възраст от 48 до 81 (средно 68.12 ± 10.03 ; медианна възраст 69.5 г.). В подгрупата с карцином на ректума (пет мъже и две жени) мъжете са на възраст от 63 до 89 г. (средно 75.8 ± 9.45 ; медианна възраст 75), а жените – от 59 до 65 г. (средно 62 ± 4.24 ; медианна възраст 62).

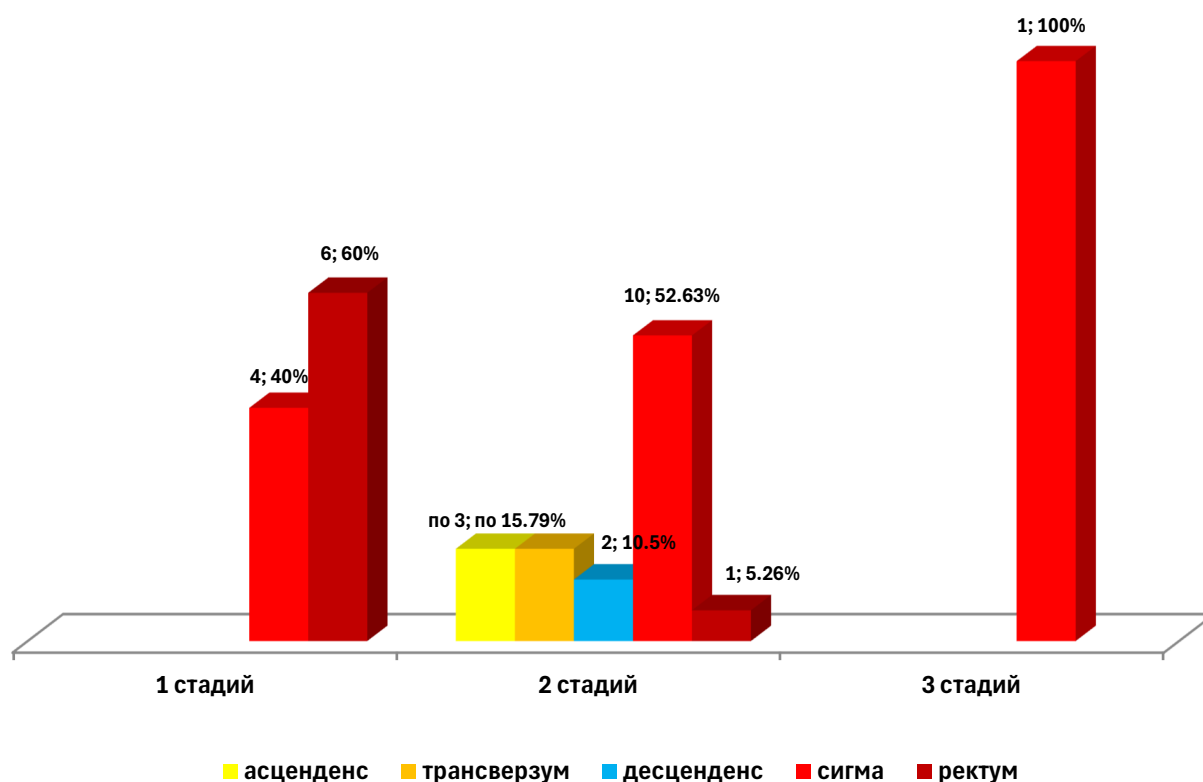
5.3. Стадиите на КРК при различните локализации са както следва: I-ви стадий (десет болни) – четири болни с локализация в сигмоидното черво и двама – с ректален карцином; II-ри стадий (деветнадесет болни) – трима с локализация в colon ascendens, трима с локализация в colon transversum, двама – в colon descendens, десет в сигмовидното черво, един с карцином на ректума. В III-ти стадий е една пациентка с рак на сигмоидното черво (*Фиг. 25*).



Фиг. 25. Разпределение на стадиите на КРК при различни локализации

Разпределението на локализациите при различните стадии на КРК е представено на *Фиг. 26*.

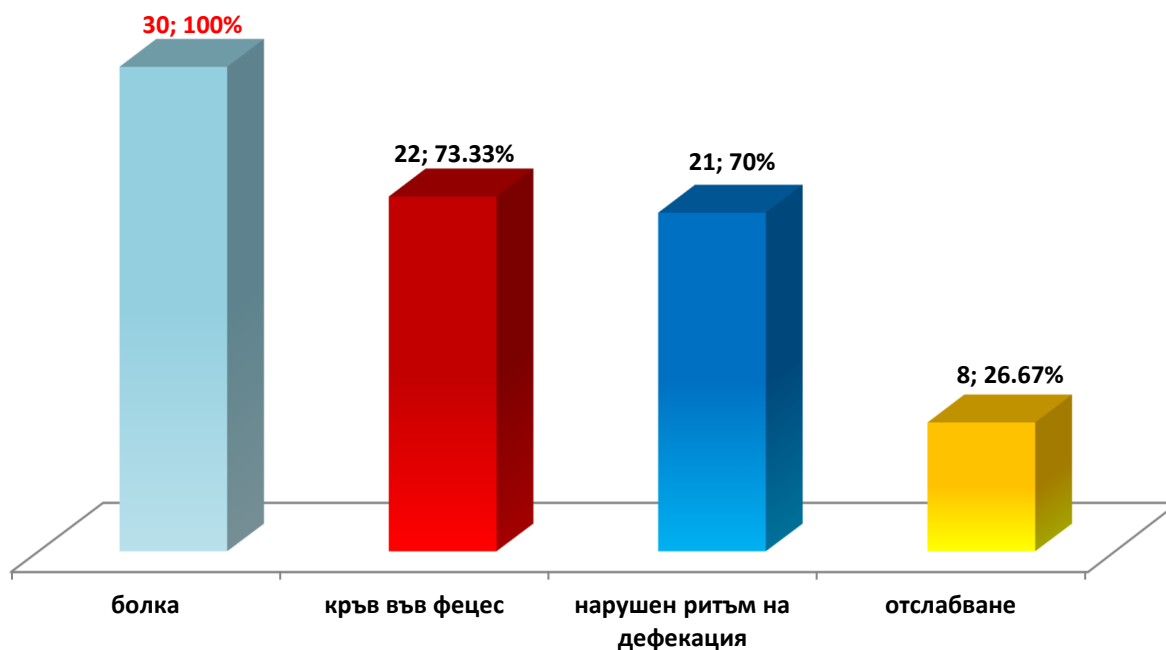
Брой пациенти; %



Фиг. 26. Разпределение на локализацията при различните стадии на КРК

5.4. Относителните дялове на **специфични симптоми за КРК** при пациентите от таргетната група е както следва: наличие на коремна болка при всички пациенти в групата (30; 100%), кръв във фецеса при 22 (22/30; 73.33%), нарушен ритъм на дефекация при 21 (21/30; 70%). Осем пациенти съобщават за отслабване на тегло (8/30; 26.67%) (**Фиг. 27**).

Брой пациенти; %



Фиг. 27. Специфични клинични симптоми при пациентите от таргетната група ($N_1 = 30$)

Относно честотата на специфичните симптоми е установено следното: **коремна болка е налице при всички пациенти от таргетната група (30/30; 100%), независимо от стадия и локализацията на туморния процес.**

Кръв в изпражненията е налице при 22 пациенти в таргетната група (22/30; 73.33%); при всички пациенти в I-ви стадий на КРК (10/10; 100%), при 11 пациенти във II-ри стадий (11/19; 57.89%) – при половината от мъжете в този стадий (5/10; 50%) и при шест от жените в стадия (6/9; 66.67%) и при единствената пациентка в III-ти стадий (100%) ($p < 0.05$). Относно локализацията на КРК, кръв в изпражненията е налице при всички пациенти с КРК на сигмовидното черво (15/15; 100%) и при всички пациенти с КРК на ректума (12/12; 100%). **Симптомът липсва при КРК на colon ascendens, colon transversum и colon descendens** ($p < 0.05$).

Нарушен ритъм на дефекации е налице при 21 пациенти в групата (21/30; 70%); при половината от пациентите в I-ви стадий (5/10; 50%; четири мъже и една жена), при петнадесет от пациентите във II-ри стадий 2 (15/19; 78.95%; седем мъже и осем жени) и при единствената пациентка в III-ти стадий (100%) ($p < 0.05$). Относно локализацията на КРК, нарушен ритъм на дефекации е налице и при тримата пациенти с КРК на colon transversum, при двамата пациенти с КРК на colon descendens, при четиринадесет пациенти с рак на сигмата (14/15; 93.33%) и при двама пациенти с КРК на ректума (2/7; 28.57%). **Симптомът липсва при КРК на colon ascendens** ($p < 0.05$).

Отслабване на тегло е налице при осем пациенти в таргетната група (8/30; 26.67%) – при един пациент в I-ви стадий на КРК (1/10; 10%) и при седем пациенти във II-ри стадий 2 (7/19; 36.84%). Един от тези пациенти е с локализация на тумора в сигмовидното черво и седем – в ректума. **Симптомът липсва в проксималните отдели на дебелото черво** ($p < 0.05$).

Глава III. Проучвания на лабораторни показатели

1. Проучване на лабораторни показатели при пациенти с колоректален карцином – таргетна група ($N_1 = 30$) (Таблица 2).

1.1. Пълна кръвна картина

1.1.1. Хемоглобин (Референтни стойности: м.135-180 g/L; ж. 120-160 g/L)

Стойностите на хемоглобина варират от 79 до 127 g/L (средно 101 ± 10.89). **Всички пациенти в таргетната група са с хемоглобин под долна референтна граница (100%)** ($p < 0.0001$).

1.1.2. Левкоцити (Референтни стойности: $3.5-10.5 \times 10^9/L$)

Стойностите на левкоцитите са в диапазон от 5.7 до $13.2 \times 10^9/L$ (средно 8.74 ± 2.14). С повишен брой левкоцити са 5 пациенти в групата (16.67%), трима от които са мъже и две жени.

Относно стадия на заболяването четирима от пациентите са в стадий 1, един – в стадий 2.

Относно локализацията на КРК с повишен брой левкоцити са трима пациенти с карцином на сигмата (двама мъже и една жена) и двама пациенти с карцином на ректума (също двама мъже и една жена).

1.2. С-реактивен протеин (Референтни стойности: 0.00-5.00 mg/L)

Стойностите на показателя са в диапазон от 18.5 до 67.1 mg/L (средно 38.39 ± 12.25). **Всички пациенти в таргетната група са с повишен С-реактивен протеин (100%)** ($p < 0.0001$).

Относно стадия на заболяването, най-висока е средната стойност на показателя в стадий 1 (39.97 ± 11.72), следва стадий 2 (36.87 ± 12.65), но без сигнификантна разлика ($p > 0.05$).

Относно локализацията на КРК, най-висок е С-реактивният протеин при карцином на colon transversum (44.57 ± 19.59), следват ректум (40.11 ± 12.99), сигмовидно черво (39.18 ± 11.57), colon ascendens (31.13 ± 9.42) и colon descendens (28.0 ± 1.41), но разликите са несигнификантни ($p > 0.05$).

1.3. Фекален калпротектин (Референтни стойности: 0-50 U/mL – отрицателен резултат; 50-200 U/mL – граничен резултат; >200 U/mL – наличие на възпаление на гастроинтестиналния тракт)

Стойностите на показателя са в диапазон от 233.5 до 1305.4 mg/kg (589.81 ± 267.79). **Всички пациенти в таргетната група са с повишени стойности на показателя (100%)** ($p < 0.0001$).

Относно стадия на заболяването, най-висока е средната стойност на показателя в стадий 1 (638.48 ± 204.21), следва стадий 2 (542.33 ± 285.31), но без сигнификантна разлика ($p > 0.05$).

Относно локализацията на КРК, най-висок е фекалният калпротектин при карцином на colon transversum (665.67 ± 183.96), следват ректум (614.01 ± 234.57), сигмовидно черво (601.11 ± 324.46), colon descendens (519.8 ± 185.97) и colon ascendens (447.67 ± 199.57), но разликите са несигнификантни ($p > 0.05$).

1.4. Фекална М2-пируваткиназа (Референтни стойности: норма <4 U/mL)

Стойностите на показателя са в диапазон от 19.7 до 90.2 U/mL (52.30 ± 17.70). **Всички пациенти в таргетната група са с повишени стойности на показателя (100%)** ($p < 0.0001$).

Относно стадия на заболяването, най-висока е средната стойност на показателя в стадий 2 (55.98 ± 17.49), следва стадий 1 (45.18 ± 17.63), но без сигнификантна разлика ($p > 0.05$).

Относно локализацията на КРК, най-висока е фекалната М2-пируваткиназа при карцином на colon transversum (64.50 ± 30.97), следват colon ascendens (59.3 ± 15.77), сигмовидно черво (56.55 ± 16.72), colon descendens (40.8 ± 1.84) и ректум (40.01 ± 15.09), но разликите са несигнификантни ($p > 0.05$).

Таблица 2. Описателна статистика на пациенти с КРК – таргетна група ($N_1 = 30$)

Променлива	n	Mean	SD	Median	F statistic	p	Значимост
Възраст (години)	30	70.57	10.11	71	6.72	0.001933	**
Фекален калпротектин	30	589.81	267.79	559.95	106.8622	0.000000	***
M2-PK	29	52.3	17.7	52.7	214.8067	0.000000	***
CRP	30	38.39	12.25	36.6	239.0889	0.000000	***
Левкоцити	30	8.74	2.14	8.5	22.5673	0.000000	***
Хемоглобин	30	101	10.89	101	139.0514	0.000000	***

*** p <0.0001; ** p <0.01; SD – стандартно отклонение

2. Проучване на лабораторни показатели при пациенти с болест на Crohn и улцерозен колит – контролна група 1 (N₂ = 30) (Таблица 3).

2.1. Пълна кръвна картина

2.1.1. Хемоглобин (Референтни стойности: м.135-180 g/L; ж. 120-160 g/L)

Стойностите на хемоглобина варират от 121 до 162 g/L (средно 144.3 ± 10.21). С хемоглобин под долна референтна граница са пет пациенти (5/30; 16.67%) (p > 0.05).

При мъжете стойностите на хемоглобина варират от 121 до 162 g/L (средно 143.95 ± 10.84). С хемоглобин под долна референтна граница са четири пациенти (4/21; 19.05%). При жените стойностите на хемоглобина варират от 125 до 153 g/L (средно 145.11 ± 9.12). С хемоглобин под долна референтна граница е една пациентка (1/9; 11.11%).

2.1.2. Левкоцити (Референтни стойности: 3.5-10.5 x 10⁹/L)

Стойностите на левкоцитите са в диапазон от 3.8 до 8.9 x 10⁹/L (средно 6.54 ± 1.27). Всички пациенти в групата са с левкоцити в референтния диапазон (30/30; 100%) (p > 0.05).

При мъжете броят на левкоцитите варира от 3.8 до 8.6 x 10⁹/L (средно 6.44 ± 1.22), при жените – от 4.8 до 8.9 x 10⁹/L (средно 6.78 ± 1.40). Липсват сигнификантни полови различия (p > 0.05).

2.2. С-реактивен протеин (Референтни стойности: 0.00-5.00 mg/L)

Стойностите на показателя са в диапазон от 1.5 до 5.0 mg/L (средно 3.46 ± 0.97). Всички пациенти в групата са с нормален С-реактивен протеин (30/30; 100%) (p > 0.05).

При мъжете С-реактивният протеин варира от 1.5 до 5.0 mg/L (средно 3.41 ± 0.93), при жените – от 2.0 до 5.0 mg/L (средно 3.57 ± 1.13). Липсват сигнификантни полови различия (p > 0.05).

2.3. Фекален калпротектин (Референтни стойности: 0-50 U/mL – отрицателен резултат; 50-200 U/mL – граничен резултат; >200 U/mL – наличие на възпаление на гастроинтестиналния тракт)

Стойностите на показателя са в диапазон от 89.7 до 210.5 mg/kg (166.93 ± 29.25). С гранични стойности са 25 пациенти (25/30; 83.33%), с повишени стойности – пет пациенти (5/30; 16.67%) ($p > 0.05$).

При мъжете фекалният калпротектин варира от 118.9 до 210.5 mg/L (средно 168.47 ± 28.49). С гранични стойности са 17 (17/21; 80.95%), с повишени стойности – четирима пациенти (4/21; 19.05%). При жените показателят варира от 89.7 до 203.7 mg/L (средно 163.32 ± 32.42). С гранични стойности са осем жени (8/9; 88.89%), с повишен фекален калпротектин е една жена (1/9; 11.11%). Липсват сигнификантни полови различия ($p > 0.05$).

2.4. Фекална М2-пируваткиназа (Референтни стойности: норма <4 U/mL)

Стойностите на показателя са в диапазон от 2.7 до 12.1 U/mL (5.99 ± 2.51). С повишени стойности на показателя са 21 пациенти (21/30; 70.0%) ($p < 0.05$).

При мъжете фекалната М2-пируваткиназа е в диапазон от 2.7 до 12.1 U/mL (5.86 ± 2.60), като с повишени стойности на показателя са тринадесет пациенти (13/21; 61.90%).

При жените показателят варира от 3.8 до 11.5 U/mL (6.31 ± 2.43), като осем пациентки са с повишен показател (8/9; 88.89%). Липсват сигнификантни полови различия ($p > 0.05$).

Таблица 3. Описателна статистика на пациенти с болест на Crohn и улцерозен колит – контролна група 1 ($N_2 = 30$)

Променлива	n	Mean	SD	Median
Възраст (години)	30	61.3	16.35	63
Фекален калпротектин	30	166.93	29.25	166.8
М2-РК	30	5.99	2.51	5.8
CRP	30	3.46	0.97	3.5
Левкоцити	30	6.54	1.27	6.7
Хемоглобин	30	144.3	10.21	145

SD – стандартно отклонение

3. Проучване на лабораторни показатели при пациенти с colon irritable – контролна група 2 ($N_3 = 30$) (Таблица 4).

1.1. Пълна кръвна картина

1.1.1. Хемоглобин (Референтни стойности: м. 135-180 g/L; ж. 120-160 g/L)

Стойностите на хемоглобина варират от 121 до 161 g/L (средно 139.6 ± 11.94). Всички пациенти са с хемоглобин в референтен диапазон, съответен за пола ($p > 0.05$).

При мъжете стойностите на хемоглобина варират от 140 до 161 g/L (средно 148.76 ± 6.36). Няма мъже с хемоглобин под долна референтна граница. При жените стойностите на хемоглобина варират от 121 до 133 g/L (средно 127.61 ± 3.97). Няма жени с хемоглобин под долна референтна граница.

1.1.2. Левкоцити (Референтни стойности: $3.5-10.5 \times 10^9/L$)

Стойностите на левкоцитите са в диапазон от 3.8 до $8.9 \times 10^9/L$ (средно 6.03 ± 1.43). Всички пациенти в групата са с левкоцити в референтния диапазон (30/30; 100%).

При мъжете броят на левкоцитите варира от 3.5 до 8.5 x 10⁹/L (средно 5.85 ± 1.60), при жените – от 4.8 до 8.6 x 10⁹/L (средно 6.28 ± 1.18). Липсват сигнификантни полови различия (p > 0.05).

1.2. С-реактивен протеин (*Референтни стойности: 0.00-5.00 mg/L*)

Стойностите на показателя са в диапазон от 1.5 до 5.0 mg/L (средно 3.09 ± 1.02). **Всички пациенти в групата са с нормален С-реактивен протеин (30/30; 100%)** (p > 0.05).

При мъжете С-реактивният протеин варира от 1.5 до 4.6 mg/L (средно 2.95 ± 1.03), при жените – от 1.7 до 5.0 mg/L (средно 3.29 ± 1.02). Липсват сигнификантни полови различия (p > 0.05).

1.3. Фекален калпротектин (*Референтни стойности: 0-50 U/mL – отрицателен резултат; 50-200 U/mL – граничен резултат; >200 U/mL – наличие на възпаление на гастроинтестиналния тракт*)

Стойностите на показателя са в диапазон от 12.5 до 47.1 mg/kg (25.38 ± 8.26). Всички пациенти в групата са с нормални стойности на показателя (**30/30; 100%**) (p > 0.05).

При мъжете фекалният калпротектин варира от 12.5 до 41.5 mg/L (средно 25.27 ± 8.37). Всички мъже са с фекален калпротектин в референтния диапазон.

При жените показателят варира от 17.6 до 47.1 mg/L (средно 25.52 ± 8.46). Всички жени в групата са с нормален фекален калпротектин. Липсват сигнификантни полови различия (p > 0.05).

1.4. Фекална М2-пируваткиназа (*Референтни стойности: норма <4 U/mL*)

Стойностите на показателя са в диапазон от 1.0 до 4.7 U/mL (2.95 ± 0.90). **С повишени стойности на показателя са 6 пациенти (6/30; 20.0%)** (p > 0.05).

При мъжете фекалната М2-пируваткиназа е в диапазон от 1.0 до 4.2 U/mL (2.81 ± 0.91), като с повишени стойности на показателя са трима пациенти (3/17; 17.65%).

При жените показателят варира от 1.7 до 4.7 U/mL (3.15 ± 0.88), като три пациентки са с повишен показател (3/13; 23.08%). Липсват сигнификантни полови различия (p > 0.05).

Таблица 4. Описателна статистика на пациенти с colon irritabile – контролна група 2 (N₃=30)

Променлива	n	Mean	SD	Median
Възраст (години)	30	58.2	13.61	61
Фекален калпротектин	30	25.38	8.26	23.35
М2-РК	30	2.95	0.9	2.95
CRP	29	3.09	1.02	3.0
Левкоцити	30	6.03	1.43	5.95
Хемоглобин	30	139.6	11.94	141.5

SD – стандартно отклонение

4. Сравнително проучване на лабораторни показатели при пациенти с колоректален карцином (таргетна група; N₁ = 30) с пациенти от двете контролни групи (N₂ = 30; N₃ = 30)

1. Тест на KRUSKAL-WALLIS (3-групово сравняване) (Таблица 5)

Таблица 5. Сравнително проучване на лабораторни показатели в таргетната и контролните групи

Променлива	Н статистика	p-value	Значимост	Размер на ефекта (η^2)	Ефект
Възраст (години)	11.3844	0.003372	**	0.1079	Среден
Фекален калпротектин	79.1228	0.000000	***	0.8865	Голям
M2-PK	70.9764	0.000000	***	0.8021	Голям
CRP	59.9538	0.000000	***	0.6739	Голям
Левкоцити	24.5945	0.000005	***	0.2597	Голям
Хемоглобин	59.2004	0.000000	***	0.6575	Голям

*** $p < 0.0001$; ** $p < 0.01$

2. Post-hoc сравняване по две групи (тест на Mann-Whitney U, Bonferroni corrected)
(Таблица 6)

Таблица 6. Post-hoc сравняване на групите по две

Променлива	Сравняване	U статистика	p (raw)	p (Bonferroni)	Значимост
Възраст	Ca vs IBD	599	0.027971	0.083914	ns
Възраст	Ca vs IBS	680	0.000685	0.002055	**
Възраст	IBD vs IBS	502,5	0.441701	1.000000	ns
Фекален калпротектин	Ca vs IBD	900	0.000000	0.000000	***
Фекален калпротектин	Ca vs IBS	900	0.000000	0.000000	***
Фекален калпротектин	IBD vs IBS	900	0.000000	0.000000	***
M2-PK	Ca vs IBD	870	0.000000	0.000000	***
M2-PK	Ca vs IBS	870	0.000000	0.000000	***
M2-PK	IBD vs IBS	810	0.000000	0.000000	***
CRP	Ca vs IBD	900	0.000000	0.000000	***

CRP	Ca vs IBS	870	0.000000	0.000000	***
CRP	IBD vs IBS	529	0.155641	0.466923	ns
Левкоцити	Ca vs IBD	706,5	0.000151	0.000454	***
Левкоцити	Ca vs IBS	755	0.000007	0.000020	***
Левкоцити	IBD vs IBS	548	0.148951	0.446853	ns
Хемоглобин	Ca vs IBD	2,5	0.000000	0.000000	***
Хемоглобин	Ca vs IBS	5,5	0.000000	0.000000	***
Хемоглобин	IBD vs IBS	542	0,175520	0.526561	ns

Група 1 (Ca): колоректален карцином, n=30

Група 2 (IBD): Болест на Crohn + улцерозен колит, n=30

Група 3 (IBS): Colon Irritable (Синдром на раздразненото черво), n=30

Нива на значимост: *** p<0.001, ** p<0.01, * p<0.05, ns = not significant

Тест на Kruskal-Wallis, използван като първичен тест (непараметричен, устойчив при ненормално разпределение)

Post-hoc: Mann-Whitney U с корекция на Bonferroni за множествени сравнявания ($\alpha/3$)

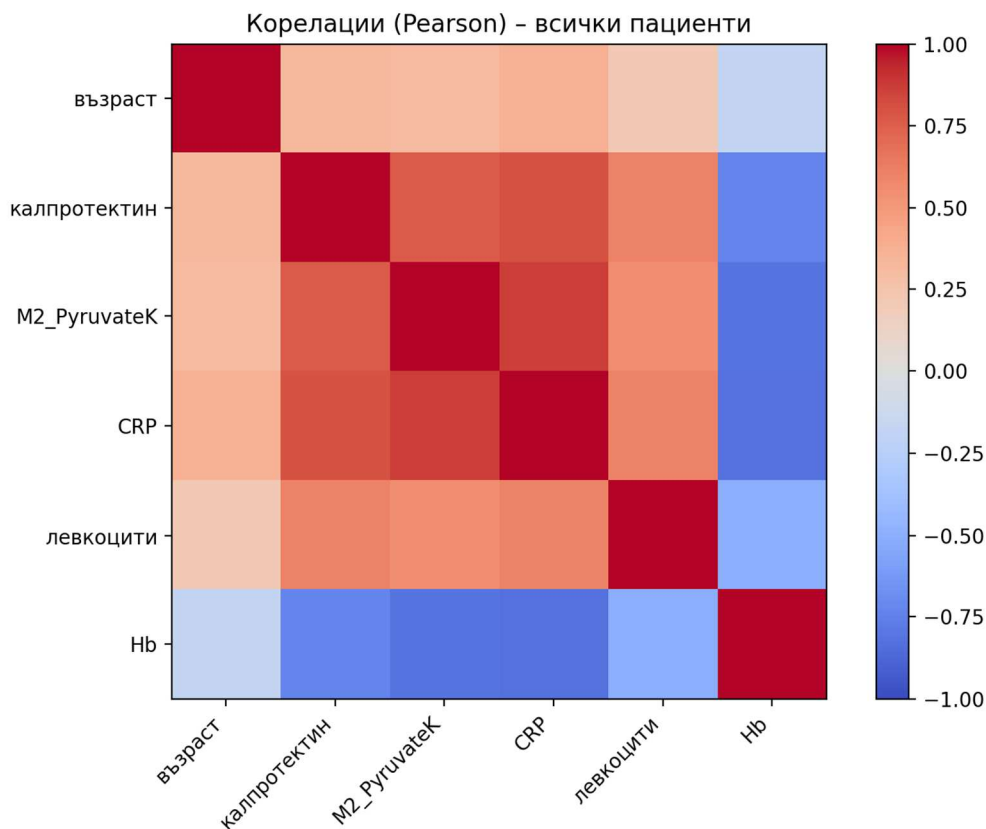
Размер на ефекта: η^2 от Kruskal-Wallis; Малък <0.06, Среден 0.06-0.14, Голям ≥ 0.14

КЛЮЧОВИ НАХОДКИ:

- Всички биомаркери показват високо значими нива на различия между трите групи ($p < 0.001$)
- **Фекален калпротектин:** Ca (589.8) >> IBD (166.9) >> IBS (25.4) — всички сравнения са с достоверно значими различия
- **M2-ПК:** Ca (52.3) >> IBD (6.0) >> IBS (3.0) — всички сравнения са с достоверно значими различия
- **CRP:** Ca (38.4) >> IBD (3.5) $\approx$ IBS (3.1) — стойностите при КРК се различават от тези в двете контролни групи, но стойностите в контролните групи са близки (IBD $\approx$ IBS)
- **Левкоцити:** Ca (8.7) > IBD (6.5) $\approx$ IBS (6.0) — стойностите при КРК се различават от тези в двете контролни групи, но стойностите в контролните групи са близки (IBD $\approx$ IBS)
- **Хемоглобин:** Ca (101.0) << IBD (144.3) $\approx$ IBS (139.6) — стойностите при КРК се различават от тези в двете контролни групи, но стойностите в контролните групи са близки (IBD $\approx$ IBS)
- **Възраст:** пациентите с КРК са сигнификантно по-възрастни от тези с ВБЧ (болест на Crohn и улцерозен колит) ($p=0.002$), между контролните групи няма достоверни разлики във възрастта

Глава IV. Клиникоморфологични, лабораторни и образни корелации с прогностична стойност при различна локализация на колоректален карцином

1. С цел установяване на корелации между различните биомаркери при пациенти с КРК е изготвена **корелационна топлинна карта (Pearson) (Фигура 28)**. Корелационната топлинна карта (Pearson Heatmap) показва силата и посоката на линейните връзки между множество променливи наведнъж.



Фигура 28. Корелационна топлинна карта (Pearson)

Обхват: Стойностите варират между -1 и +1.

Положителна връзка (+1): Двете променливи растат едновременно.

Отрицателна връзка (-1): Едната променлива расте, докато другата намалява.

Нулева връзка (0): Липсва каквато и да е линейна връзка.

Изводът въз основа на горепосочената фигура е, че **калпротектинът, M2-PK и CRP са силно положително корелирани, хемоглобинът е с отрицателна корелация, а левкоцитите са с умерена положителна корелация спрямо възпалителните маркери.**

2. Boxplot по групи (Фигури 29a – 29f).

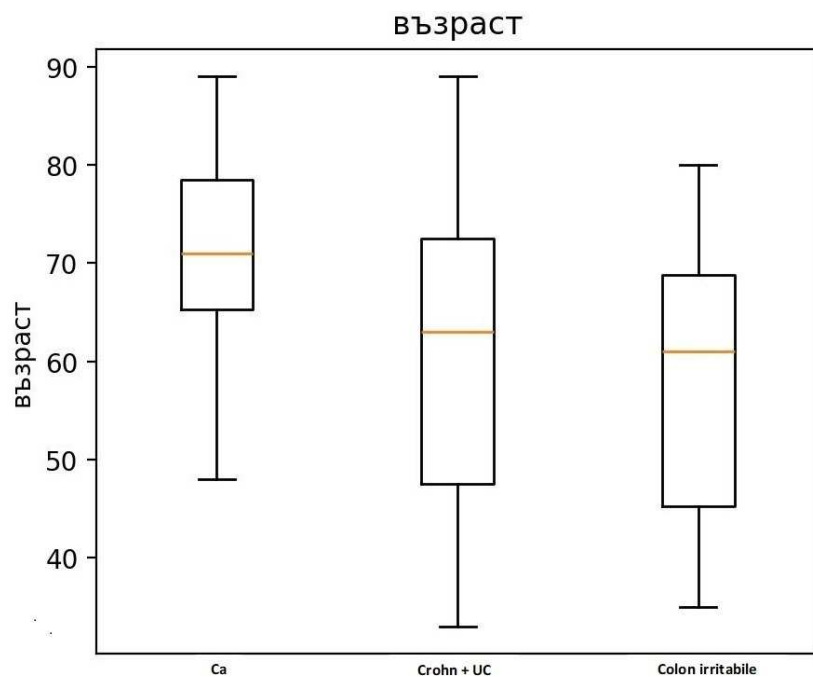
Боксовата диаграмата е стандартизиран начин за показване на разпределението на данните въз основа на обобщение от пет числа: минимум, първи квартил (Q1), медиана, трети квартил (Q3) и максимум. Елементите на боксовата диаграма разделят данните на четири групи с еднакъв размер, като приблизително 25% от данните попадат във всяка секция. Медиана (Q2) е линията, начертана вътре в полето – представлява средната стойност на набора от данни, където половината от данните са по-големи, а другата половина са по-малки. Боксът (интерквартилен диапазон – IQR) обхваща от Q1 (25-ти персентил) до Q3 (75-ти персентил). Тя представлява средните 50% от данните. Линиите, простиращи се от бокса до минималните и максималните стойности показват променливостта на долните (25%) и горните (25%) стойности на данните.

Анализът на фигурите дава основание за следните изводи:

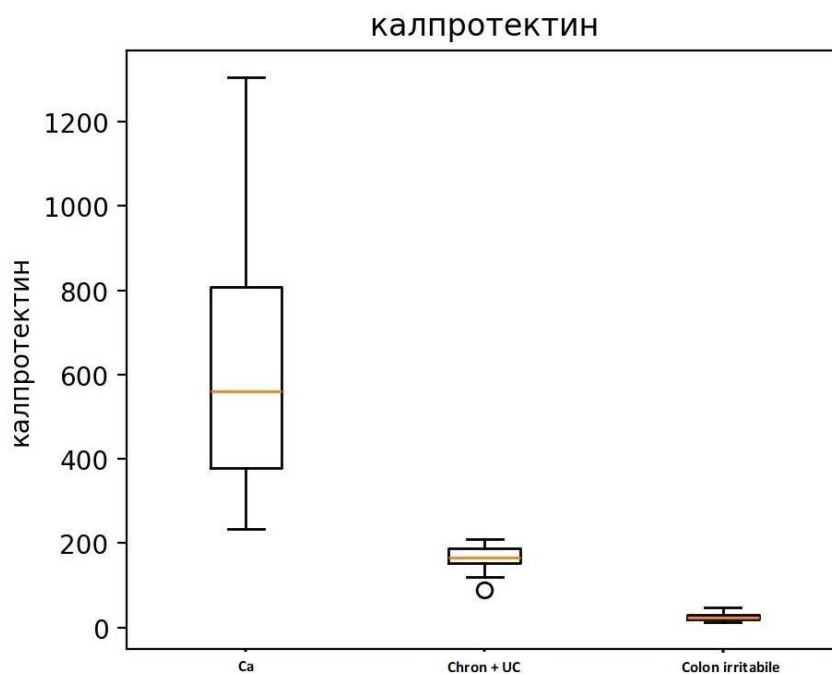
1) Налице са отчетливи различия между таргетната група (пациенти с КРК) и контролните групи (група 2 – пациенти с болест на Chron и улцерозен колит и група 3 – пациенти с colon irritabile) относно фекалния калпротектин, M2-PK, С-реактивния протеин (отчетливо по-високи в таргетната група) и хемоглобина (по-нисък в таргетната група).

2) Левкоцитите са по-високи в таргетната група в сравнение с контролните групи, но разликите са умерени.

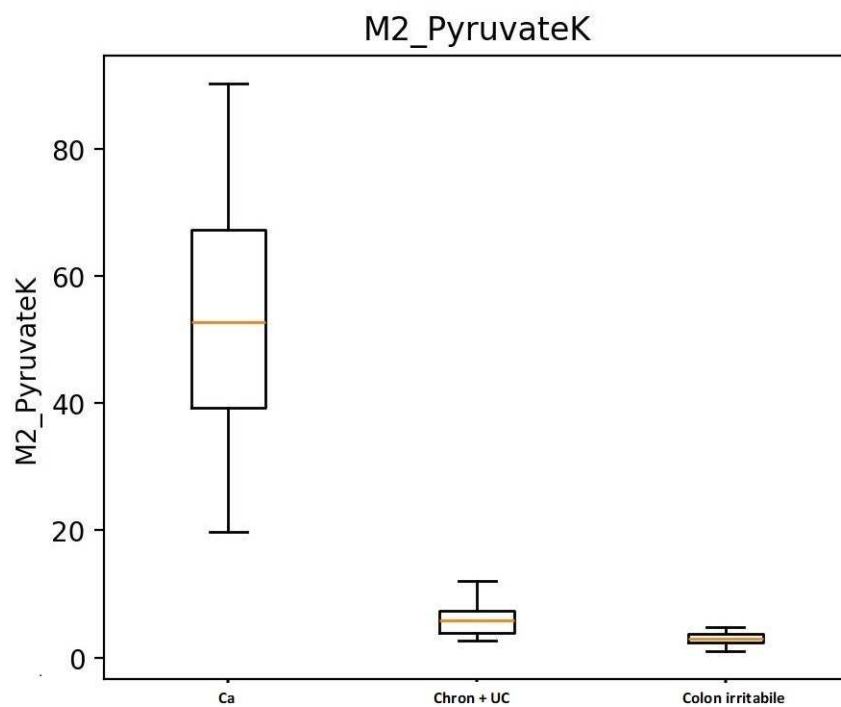
2) Възрастта е по-висока в таргетната група в сравнение с контролните групи, но разликите са по-умерени.



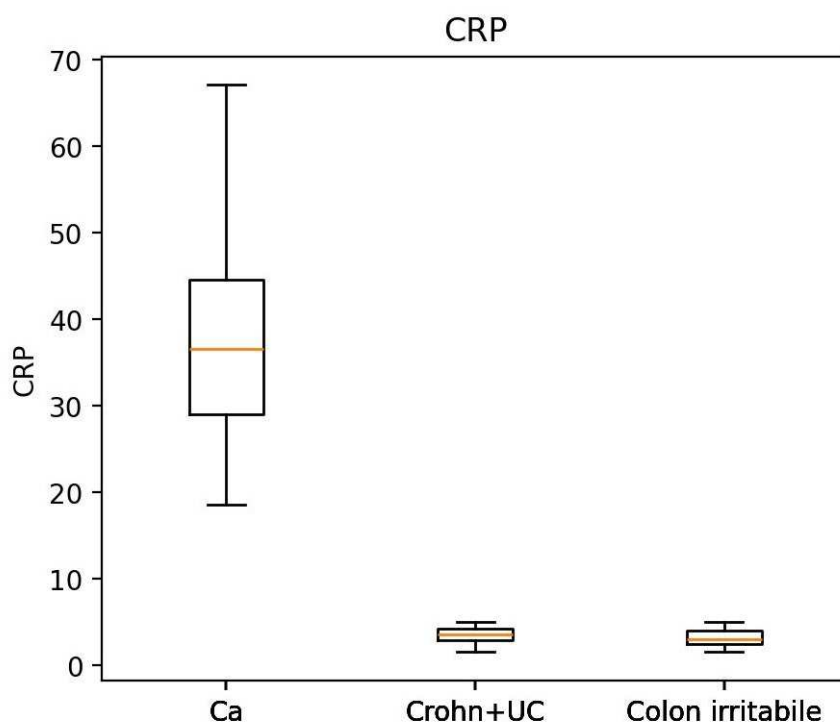
Фиг. 29а. Сравняване на възрастта на пациентите от таргетната и контролните групи



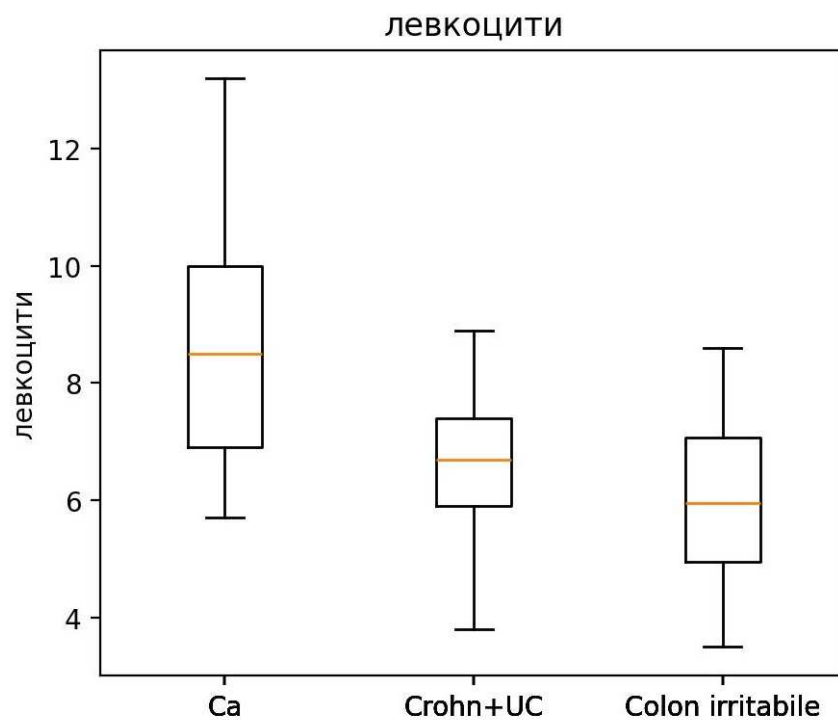
Фиг. 29б. Сравняване на фекалния калпротектин при пациентите от таргетната и контролните групи



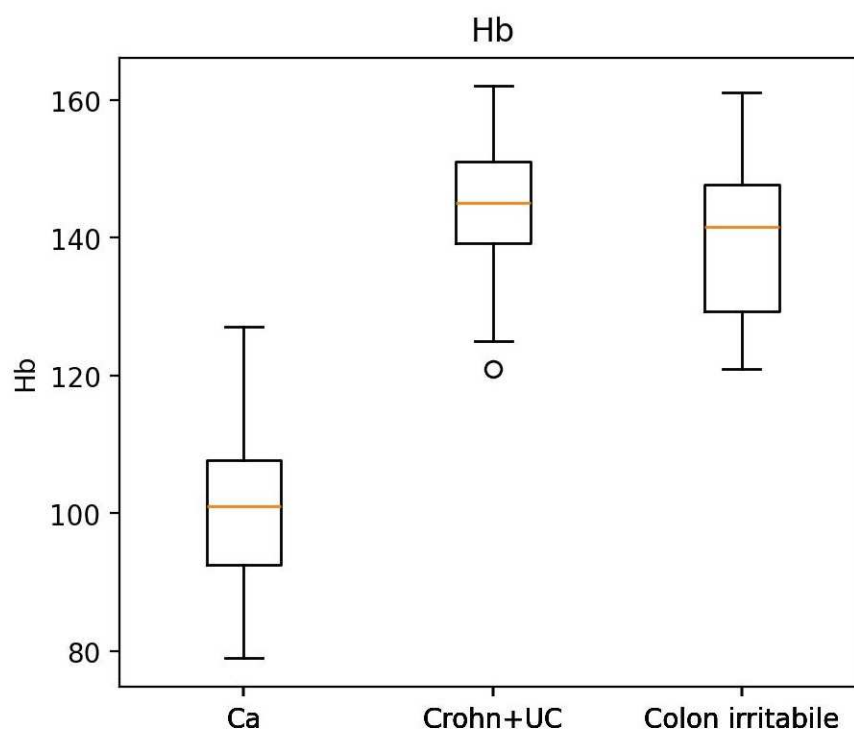
Фиг. 29с. Сравняване на M2-PK при пациентите от таргетната и контролните групи



Фиг. 29d. Сравняване на CRP при пациентите от таргетната и контролните групи



Фиг. 29е. Сравняване на левкоцитите при пациентите от таргетната и контролните групи



Фиг. 29ф. Сравняване на хемоглобина при пациентите от таргетната и контролните групи

3. Виолинови плотове по групи (Фигури 30а – 30f).

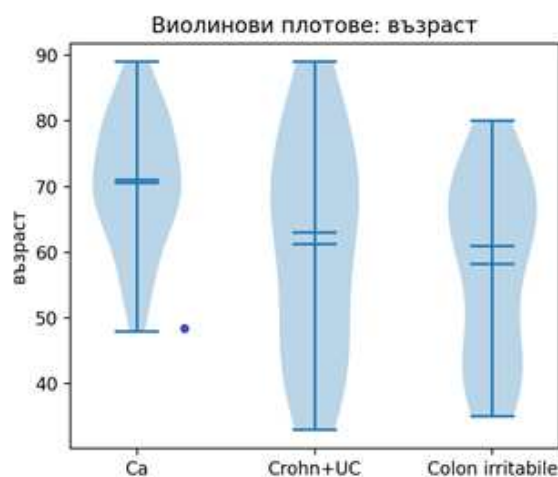
Виолиновата диаграма („цигулкова диаграма“) е диаграма с данни, която показва как са разпределени числата. Тя комбинира квадратна диаграма (за бързо обобщаване на числата) и диаграма на плътността (за формата на данните). Тя показва къде данните са често срещани и къде са редки.

Широките секции показват къде се струпват много точки от данни. Тесните секции показват къде има по-малко точки от данни. Вътрешната боксова диаграма показва медианата, квантилите и диапазона. Симетричната форма улеснява виждането на цялостния модел на данните.

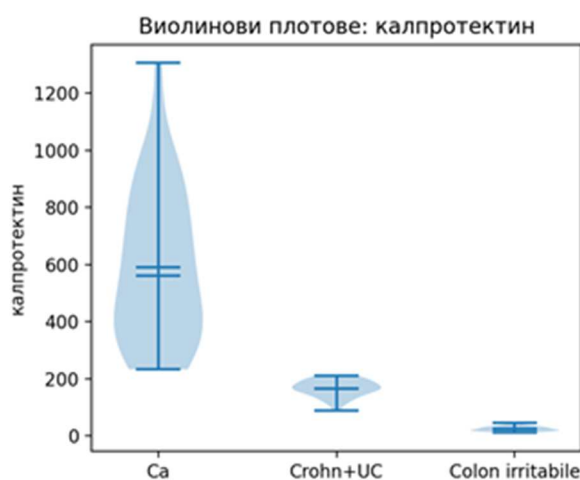
Въпреки че боксовата диаграма показва абсолютно едни и същи обобщени числа, тя скрива формата на данните. Боксовата диаграма може да изглежда абсолютно еднакво за камбановидна крива (един пик) и U-образна крива (два пика). Диаграмата тип „цигулка“ разкрива скритите пикове, наречени мултимодалност, така че да се видят ясно основните модели.

Използваме този тип диаграма за сравняване на разпределения между различни групи, за намиране на множество пикове или клъстери в набори от данни и за визуализиране на вероятността за поява на определени стойности.

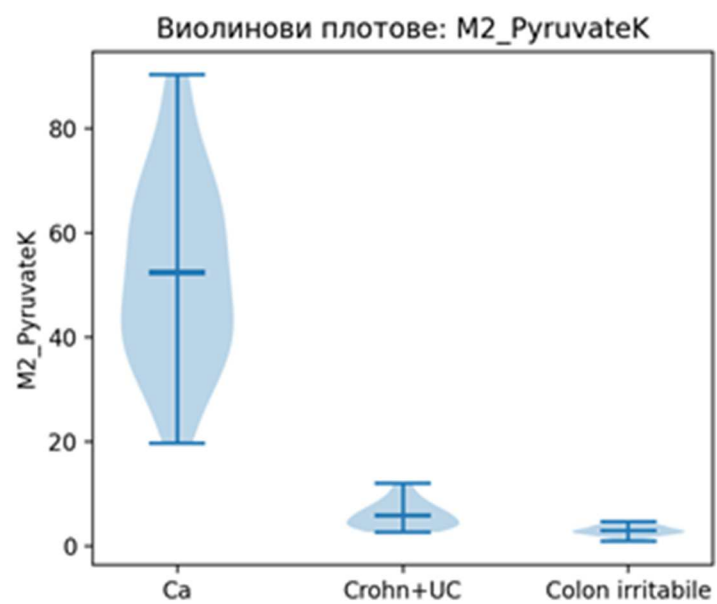
Изводът е, че дясноасиметричните разпределения оправдават използването на статистическите тестове на Kruskal–Wallis & Dunn.



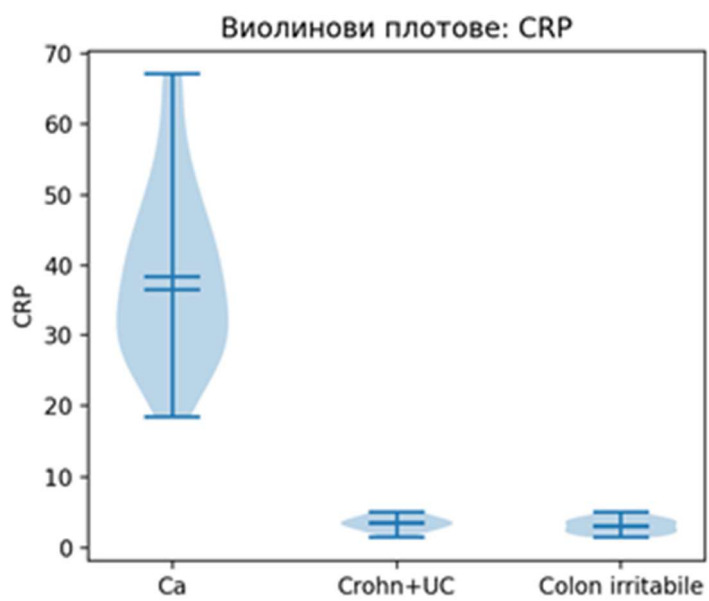
Фиг. 30а. Сравняване на възрастта на пациентите от таргетната и контролните групи



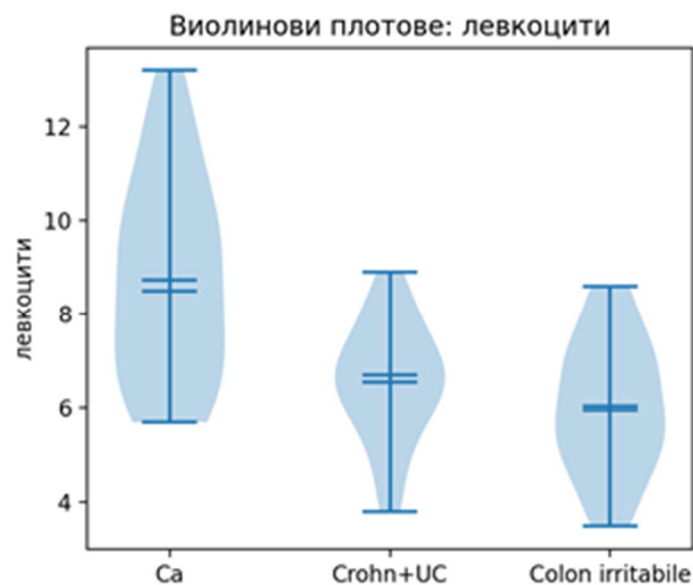
Фиг. 30б. Сравняване на фекалния калпротектин при пациентите от таргетната и контролните групи



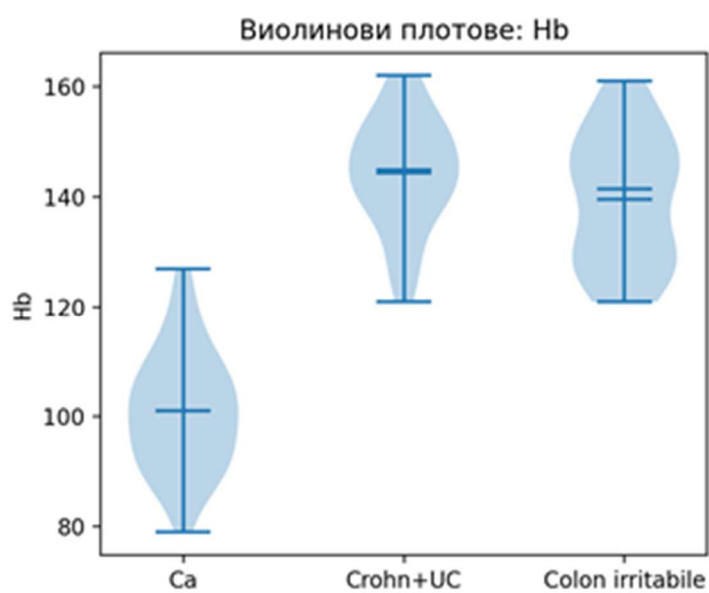
Фиг. 30с. Сравняване на M2-PK при пациентите от таргетната и контролните групи



Фиг. 30d. Сравняване на CRP при пациентите от таргетната и контролните групи



Фиг. 30e. Сравняване на левкоцитите при пациентите от таргетната и контролните групи



Фиг. 30f. Сравняване на хемоглобина при пациентите от таргетната и контролните групи

4. Тест на Бланд-Алтман (Bland-Altman test) (Фигури 31, 32, 33).

Тестът е статистически метод, използван за сравняване на две различни техники или инструменти за измерване. Той оценява дали два метода си съответстват достатъчно, за да бъдат използвани взаимозаменяемо. Тестът създава графика на разсейване – графиката на Бланд-Алтман – където разликата между двоените измервания е нанесена на оста Y, а средната стойност на двете измервания е нанесена на оста X.

Средна разлика (отклонение): Хоризонтална линия, представляваща средната стойност на всички разлики между двата метода. Тя показва дали единият метод постоянно надценява или подценява в сравнение с другия.

Граници на съответствие: Две хоризонтални линии, начертани на ± 1.96 пъти стандартното отклонение на разликите. Тези линии представляват диапазона, в който се очаква да попаднат 95% от разликите между двата метода при бъдещи измервания.

Допустими граници: Предварително определени прагове на допустима грешка. Статистическият метод само показва данните; потребителят трябва да реши дали границите са практически приемливи.

Как да тълкуваме:

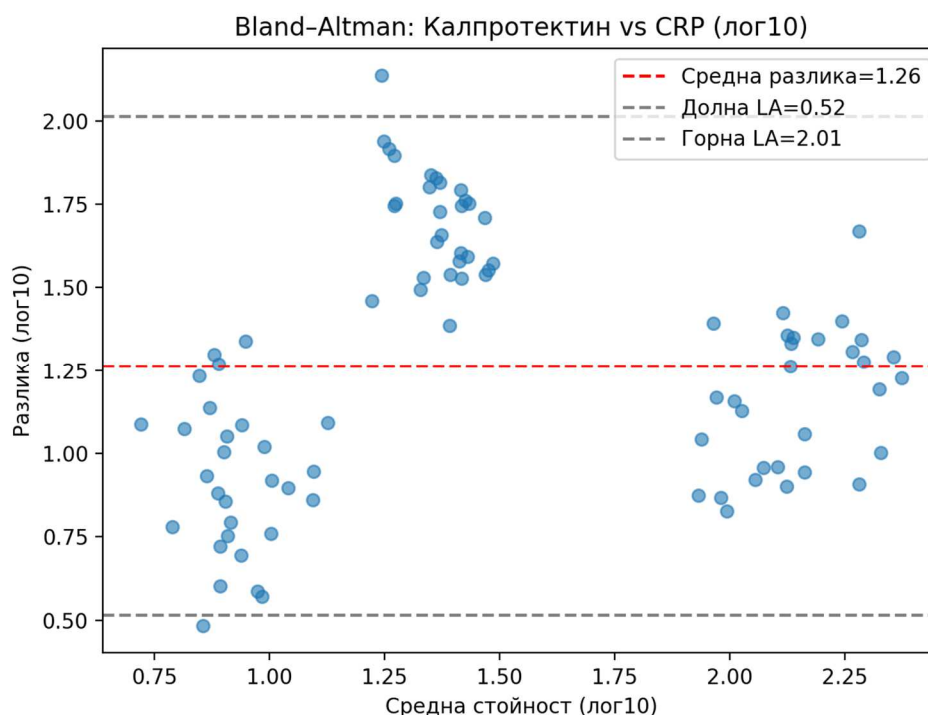
Добро съответствие: Повечето точки от данни попадат между линиите на границите на съответствие, разпръснати са произволно и се групират плътно около линията на нулевата разлика.

Систематично отклонение: Линията на средната разлика е далеч от нула, което показва, че единият метод постоянно измерва по-високи или по-ниски стойности от другия.

Тестът на Бланд-Алтман анализира директно колко далеч са двете измервания, а не само дали следват една и съща тенденция.

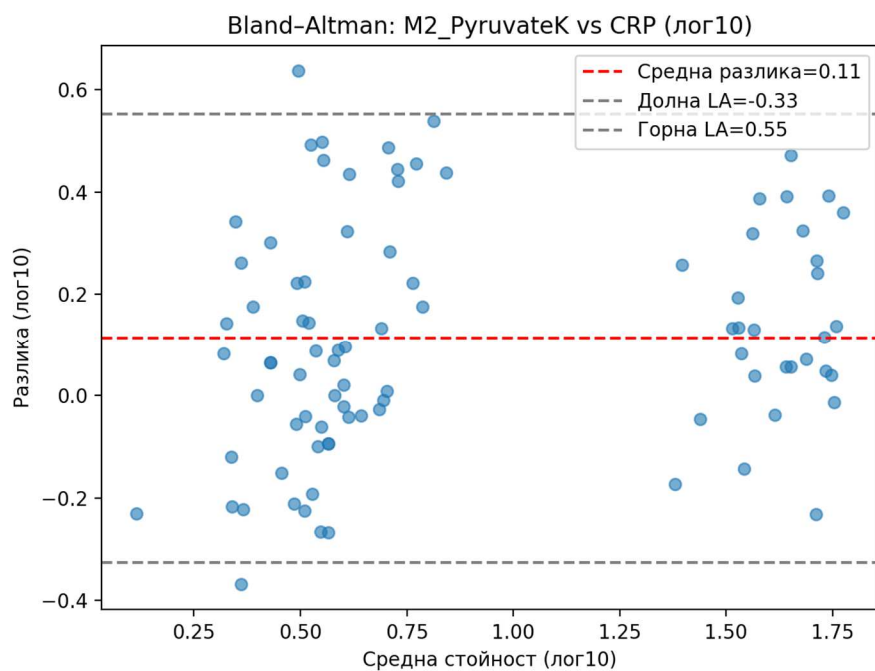
Изводът от анализа е, че систематичното отклонение и широките граници на съответствие показват, че фекалният калпротектин и С-реактивният протеин не са взаимозаменяеми.

4.1. Сравняване на калпротектин с CRP (лог10)



Фиг. 31. Сравняване на калпротектин и С-реактивен протеин

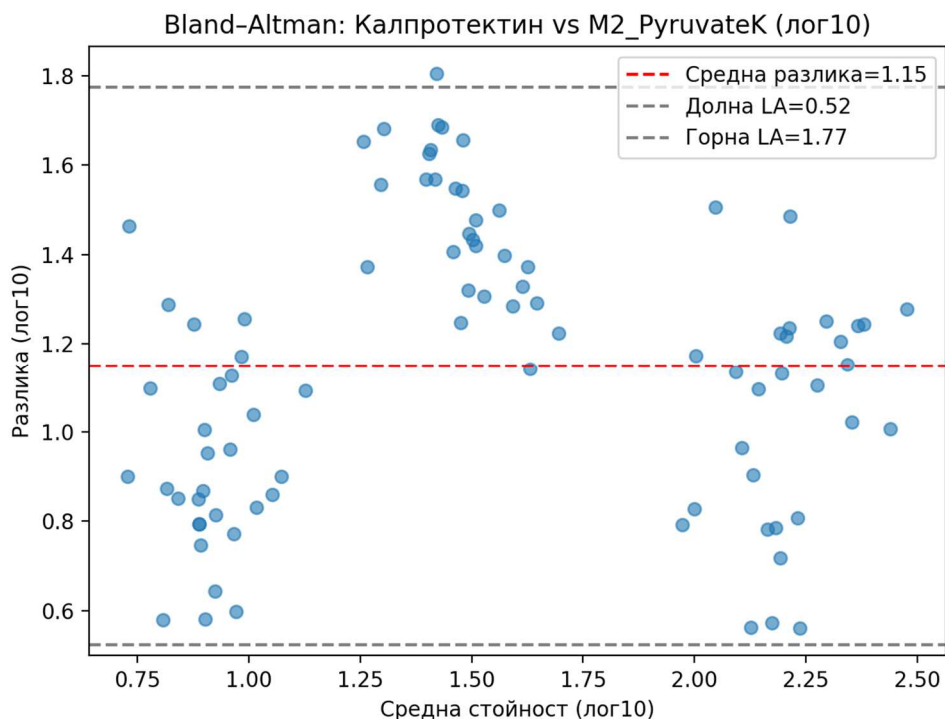
4.2. Сравняване на M2-PK с CRP (лог10)



Фиг. 32. Сравняване на M2-РК и С-реактивен протеин

Изводът от анализа е, че систематичното отклонение е по-малко, но дисперсията остава **значима**.

4.3. Сравняване на фекален калпротектин с M2-РК (лог10)



Фиг. 33. Сравняване на фекален калпротектин и M2-РК

Изводът от анализа е, че е налице **систематично отклонение** на групите и **ограничено съответствие**.

5. Обобщаване на корелационните анализи при пациенти с КРК

5.1. Коефициент на корелация на Пийрсън (Pearson r , p) (Таблицы 7, 8) – измерва силата и посоката на **линейната връзка** между две количествени (непрекъснати) променливи. Той е безмерен индекс, който варира в границите **от -1 до +1**. Стойността на коефициента показва следното:

- **+1:** Перфектна права положителна връзка. Двете променливи растат едновременно.
- **0:** Липсва линейна зависимост между тях. Променливите са независими една от друга.
- **-1:** Перфектна права отрицателна връзка. Когато едната расте, другата намалява.

Тестът е само за линейни връзки – работи добре за прави линии, но може да пропусне сложни криволинейни модели.

Устойчивост на отклонения (аномалии): Един много голям или много малък резултат (аутлайер) може да промени драстично целия коефициент.

Зависимост от нормалното разпределение: Данните трябва да следват поне приблизително нормално разпределение, за да бъде тестът точен.

Таблица 7. Коефициент на Pearson_r

показател	възраст	калпротектин	M2-PK	CRP	левкоцити	Hb
възраст	1.0	0.324	0.309	0.373	0.206	-0.173
калпротектин	0.324	1.0	0.764	0.8	0.607	-0.734
M2-PK	0.309	0.764	1.0	0.866	0.547	-0.806
CRP	0.373	0.8	0.866	1.0	0.595	-0.825
левкоцити	0.206	0.607	0.547	0.595	1.0	-0.507
Hb	-0.173	-0.734	-0.806	-0.825	-0.507	1.0

Таблица 8. Коефициент на Pearson_p

показател	възраст	калпротектин	M2-PK	CRP	левкоцити	Hb
възраст	0.0	0.0018	0.0032	0.0003	0.0513	0.1025
калпротектин	0.0018	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
M2-PK	0.0032	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
CRP	0.0003	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
левкоцити	0.0513	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Hb	0.1025	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

5.2. Коефициент на рангова корелация на Спирман

Кофициентът на Спирман (*Таблицы 9, 10*) е статистическа мярка за силата и посоката на връзката между две променливи. Тестът не изисква данните да са нормално разпределени и оценява монотонни зависимости (дали променливите растат или намаляват заедно, дори и не с постоянен темп).

Обхват на стойностите: Коефициентът варира от -1 до +1.

Стойност +1: Показва перфектна положителна зависимост (двете променливи се увеличават едновременно).

Стойност -1: Показва перфектна отрицателна зависимост (с увеличаване на едната променлива, другата намалява).

Стойност 0: Показва липса на връзка между променливите.

Тестът се използва при:

- **Ненормално разпределени данни:** Когато изходните данни не следват нормално разпределение.
- **Рангови данни:** Когато се разполага с поредни номера/рангове.
- **Ординарни скали:** При данни от анкети.
- **Нелинейни връзки:** Когато връзката между променливите не е права линия, но посоката се запазва (монотонна).

Таблица 9. Коефициент на Spearman_r

показател	възраст	калпротектин	M2-PK	CRP	левкоцити	Hb
възраст	1.0	0.312	0.247	0.288	0.149	-0.145
калпротектин	0.312	1.0	0.853	0.706	0.492	-0.652
M2-PeK	0.247	0.853	1.0	0.72	0.475	-0.677
CRP	0.288	0.706	0.72	1.0	0.449	-0.689
левкоцити	0.149	0.492	0.475	0.449	1.0	-0.427
Hb	-0.145	-0.652	-0.677	-0.689	-0.427	1.0

Таблица 10. Коефициент на Spearman_p

показател	възраст	калпротектин	M2-PK	CRP	левкоцити	Hb
възраст	0.0	0.0027	0.0196	0.0062	0.1624	0.1728
калпротектин	0.0027	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
M2-PK	0.0196	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
CRP	0.0062	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
левкоцити	0.1624	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Hb	0.1728	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

5.3. ANOVA

ANOVA (анализ на дисперсията) е статистически метод, използван за проверка на значими разлики между средните стойности на три или повече независими групи. Той определя дали разликите са реални или просто се дължат на случайност, като сравнява дисперсията между групите с дисперсията в рамките на групите.

ANOVA оценява съотношението на междугруповата дисперсия към вътрешногруповата дисперсия, което води до F-статистика. Ако междугруповата дисперсия е значително по-голяма, това показва, че средните стойности на групите са действително различни една от друга. Ако дисперсията е сходна, разликите вероятно се дължат на случайна вариация.

Еднофакторен ANOVA – сравнява средните стойности на една непрекъсната зависима променлива въз основа на една категорийна независима променлива (напр. резултати от тестове по три различни метода на изследване) (*Таблица 11*).

Двуфакторен ANOVA – изследва влиянието на две независими категорийни променливи върху една непрекъсната зависима променлива (напр. резултати от тестове по три метода на изследване и две различни възрастови групи), което ни позволява да видим дали двете променливи си взаимодействат.

За да се гарантира точността на резултатите, данните обикновено трябва да отговарят на следните **критерии**: 1) Нормалност – зависимата променлива да е приблизително нормално разпределена във всяка група; 2) Хомогенност – дисперсията между групите да е приблизително еднаква; 3) Независимост – наблюденията в рамките на групите и между тях да са независими едно от друго.

Таблица 11. ANOVA

променлива	F	p_ANOVA	eta2_appr	n_total
възраст	6.72	0.0019	0.134	90
калпротектин	106.862	0.0	0.711	90
M2-PK	214.807	0.0	0.833	89
CRP	239.089	0.0	0.848	89
левкоцити	22.567	0.0	0.342	90
Нб	139.051	0.0	0.762	90

5.4. Тест на Kruskal–Wallis (*Таблица 12*)

Тестът на Kruskal–Wallis (познат още като H-тест) е непараметричен статистически метод, използван за сравняване на три или повече независими групи. Той е непараметричната алтернатива на еднофакторния дисперсионен анализ (ANOVA) и се прилага, когато данните не отговарят на изискванията за нормално разпределение. Вместо да сравнява средните стойности, тестът класира (ранжира) всички данни от най-малката към най-голямата и проверява дали ранговете са разпределени равномерно между групите.

Тестът е **непараметричен** – не изисква данните да следват нормално разпределение. Променливите трябва да са поне поредни (ординални) или непрекъснати, превърнати в рангове. Използва се за оценка дали медианите на групите са еднакви. Приложим е само за дизайни с 3 или повече независими групи.

Таблица 12. Тест на Kruskal–Wallis

променлива	H	p_Kruskal	n_total
възраст	11.384	0.0034	90
калпротектин	79.123	0.0	90
M2-PK	70.976	0.0	89
CRP	59.954	0.0	89
левкоцити	24.594	0.0	90
Hb	59.2	0.0	90

5.5. Dunn post-hoc тест (Таблицы 13-18)

След като първоначалният тест ANOVA е открил значителна разлика в три или повече средни стойности, тестът на Дън може да се използва, за да се определи кои специфични средни стойности са значими спрямо останалите. Тестът за множествени сравнения на Дън е post hoc (т.е. изпълнява се след ANOVA) непараметричен тест („тест без разпределение“, който не приема, че данните идват от определено разпределение). Той е един от най-слабите тестове за множествени сравнения и може да бъде много консервативен тест, особено за по-голям брой сравнения. Например, ако имате 10 сравнения с алфа ниво от 0.05, тогава формулата води до много висок процент на грешки на сравнение от 0.005. Нулевата хипотеза за теста е, че няма разлика между групите (групите могат да бъдат с еднакъв или неравен размер). Алтернативната хипотеза за теста е, че има разлика между групите.

Таблица 13. Dunn post-hoc: възраст

група 1	група 2	z	p_raw	p_holm
Ca	Colon irritable	3.2713	0.0011	0.0032
Ca	Crohn + UC	2.3515	0.0187	0.0374
Crohn + UC	Colon irritable	0.9198	0.3577	0.3577

Таблица 14. Dunn post-hoc: калпротектин

група 1	група 2	z	p_raw	p_holm
Ca	Colon irritabile	8.8951	0.0	0.0
Ca	Crohn + UC	4.4476	0.0	0.0
Crohn + UC	Colon irritabile	4.4476	0.0	0.0

Таблица 15. Dunn пост-тест: M2-PK

група 1	група 2	z	p_raw	p_holm
Ca	Colon irritabile	8.3996	0.0	0.0
Ca	Crohn + UC	4.8316	0.0	0.0
Crohn + UC	Colon irritabile	3.5986	0.0003	0.0003

Таблица 16. Dunn пост-тест: CRP

група 1	група 2	z	p_raw	p_holm
Ca	Colon irritabile	7.0992	0.0	0.0
Ca	Crohn + UC	6.204	0.0	0.0
Crohn + UC	Colon irritabile	0.9479	0.3432	0.3432

Таблица 17. Dunn пост-тест: левкоцити

група 1	група 2	z	p_raw	p_holm
Ca	Colon irritabile	4.7698	0.0	0.0
Ca	Crohn + UC	3.5607	0.0004	0.0007
Crohn + UC	Colon irritabile	1.2091	0.2266	0.2266

Таблица 18. Dunn пост-тест: Hb

група 1	група 2	z	p_raw	p_holm
Ca	Crohn + UC	-7.0773	0.0	0.0
Ca	Colon irritabile	-6.1528	0.0	0.0
Crohn + UC	Colon irritabile	0.9245	0.3552	0.3552

Обсъждане

Колоректалният карцином (КРК) представлява един от най-сериозните и социално значими проблеми пред съвременното обществено здравеопазване. В глобален мащаб заболяването заема второ място по отношение на раковата смъртност (причина за 9.4% от случаите) и трето място по честота на диагностициране сред всички онкологични локализации. Прогнозите за следващите десетилетия очертават критична тенденция – до 2040 г. глобалната тежест от КРК се очаква да нарасне до 3.2 милиона нови случая (+63%) и 1.6 милиона смъртни случая годишно (+73%), като най-стръмна ескалация се прогнозира за по-слабо индустриализираните страни и държавите в икономически преход.

В Република България статистическата картина е особено тревожна и неблагоприятна. Годишно у нас се диагностицират близо 5000 нови случая, което съставлява 15.5% от цялата онкологична заболеваемост, отнеждайки на КРК второ място по честота както при мъжете (след рака на белия дроб), така и при жените (след рака на млечната жлеза). За разлика от повечето страни в Европейския съюз, където масовият популационен скрининг доведе до стабилизиране и спад в смъртността, България е сред малкото изключения с непрекъснато нарастваща ракова смъртност – между 2000 и 2400 починали ежегодно. Основната причина се корени в критично ниския обхват на профилактиката (едва 10% от рисковата популация между 50–74 г.) и последващата късна диагностика: над 60% от пациентите се откриват в III или IV клиничен стадий, когато петгодишната преживяемост спада под 15-20%.

Развитието на КРК е бавен, многостъпален процес, продължаващ често над десет години, което отваря широк прозорец за ранно откриване чрез неинвазивни биомаркери и образни методи. Съвременните научни дирения доказват, че КРК не е хомогенна нозологична единица, а се разделя на десностраниен (ДКРК) и левостраниен (ЛКРК) карцином въз основа на техния различен ембрионален произход, анатомично кръвоснабдяване, хистологичен и генетичен профил (MSI спрямо CIN пътища). Разкриването на прецизните клиноморфологични, лабораторни и образни корелации, както и диференцирането на раковото възпаление от хроничните автоимунни и функционални чревни заболявания, е ключът към индивидуализирания диагностично-терапевтичен подход и подобряването на неблагоприятната прогностична рамка у нас.

1. Обсъждане на значението на възрастта като рисков фактор за развитие на КРК.

Честотата на колоректален карцином е тясно свързана с възрастта, а в развиващите се страни средната възраст при поставяне на диагнозата е 68 години за мъжете и 72 години за жените. В нашето проучване средната възраст на пациентите с КРК е 67 ± 5.7 години, като най-младият е на 39 години, а най-възрастния на 89 години. В световен мащаб се наблюдава тенденция за „подмладяване“ на заболяването, което някои автори дефинират като „феноменът под 50 години“. Все по-често в страни с висок стандарт заболяването се диагностицира при по-млади индивиди във възрастовия диапазон 40-49 години, което вероятно се дължи не само на буквално нарастване броя на заболелите от КРК в по-млада възраст, но и на добре развита програма за скрининг на КРК. Това обосновава необходимостта от намаляване на универсалната възраст за скрининг от 50 на 45 години.

Не се подлага на дискусия логичната концепция, че скринингът е необходим за откриване на предракови промени и ранни форми на рак и за намаляване на смъртността от КРК. Но са налице трудности при практическото прилагане на ефективен скрининг за КРК. Използването на скрининг за КРК и местните препоръки варират в различните региони на света и зависят от честотата на заболяването, икономическите ресурси, структурата на здравеопазването и инфраструктурата, участващи в скрининга. Например, в Съединените щати се препоръчва скринингът да започне на 45-годишна възраст за пациенти със среден риск. Европейските насоки считат за целесъобразно скринингът да започне на 50-годишна възраст. В Япония се препоръчва скринингът за КРК да започне на 40-годишна възраст.

В нашето проучване общо 16.66% от таргетната група са на възраст под 60 г. По-късното включване на пациенти в скринингова програма за КРК крие риск от установяване на болестта в по-напреднал стадий, което влошава индивидуалната прогноза. Поради тези аргументи сме склонни да се присъединим към препоръките на Американското онкологично дружество скринингът за КРК да започне на 45 години за пациенти със среден риск.

Различно е поведението при синдромът на Lynch (най-често срещаният семеен раков синдром) – наследствено предразположение към КРК, който представлява 3-5% от всички КРК. Поради високият кумулативен риск от КРК (до 48% при пациенти със синдром на Lynch,

съществуват международни препоръки, според които е целесъобразно провеждането на генетично изследване при всички пациенти с КРК до 70-годишна възраст. Преобладаващото мнение е, че редовните колоноскопии са оптималният метод за предотвратяване на КРК при лица със синдром на Lynch и трябва да се извършват в зависимост от генотипа, започвайки на възраст 20-25 години или 35 години на всеки 2 години. Идентични са препоръките и при синдром на Peutz-Jeghers (PJS) и МҮН-асоциирана полипоза (MAP).

2. Обсъждане на значението на пола като рисков фактор за развитие на КРК.

Голям брой проучвания установяват, че мъжете са по-често диагностицирани с КРК от жените. Това се установи и от нашето проучване – в общата група мъжете са по-често засегнатия пол с КРК – мъжете с доказан КРК са 118 (57.3%), а жените – 88 (42.7%) ($p < 0.05$). В таргетната група пациенти с КРК също преобладават мъжете (56.67%); жените са 43.33% ($p < 0.05$).

3. Обсъждане на локализацията на КРК като прогностичен критерий (самостоятелно и в съчетание с демографски характеристики – пол, възраст).

Мъжете са по-често диагностицирани с КРК, но женския пол е превалиращ при десностранните локализации на КРК, а мъжете – в левостранните. В нашето проучване в общата група пациенти с КРК мъжете са по-често засегнатия пол с КРК и са с превес над женския при локализациите в ляв колон и ректум ($p < 0.01$). По отношение на разпределение на половете на КРК в десния колон двата пола са еднакво представени по брой случаи. Аналогично на представената статистика за КРК в GOBOCAN 2023, нашите данни потвърждават, че по-честата локализация на КРК е в левите отдели на дебелото черво, в сравнение с десните локализации. Анализ на локализацията на КРК и пола от нашите данни за общата група се установява, че женският превалира над мъжкия само в групата с рак на цекум и флексура лиеналис, но резултатите нямат статистически значима стойност ($p > 0.05$). В таргетната група с КРК най-висок е относителният дял на пациенти с КРК в сигмовидното черво (50%) ($p < 0.05$). Разпределението на останалите локализации е както следва: colon ascendens – 10%, colon transversum – 10%, colon descendens – 6.67%, ректум – 23.33%.

Проучвания от 80-те и 90-те години потвърждават, че има съществени различия в биологията, симптоматиката и клиничното протичане на КРК при различна локализация в дебелото черво, като местоположението на тумора оказва влияние върху следоперативната преживяемост най-вече в групите пациенти, диагностицирани в III и IV стадии на заболяването.

Анализът на пациентите от таргетната група с КРК относно стадия на заболяването установява най-голям относителен дял на пациентите във II-ри стадий на заболяването (63.33%) ($p < 0.05$). Обобщеното разпределение на стадии по възраст и пол е както следва: *I-ви стадий* ($n = 10$) – седем мъже на възраст от 56 до 89 г. (медианна възраст 75 г.); три жени на възраст от 59 до 65 г. (медианна възраст 62 г.); *II-ри стадий* ($n = 19$) – десет мъже на възраст от 56 до 87 (медианна възраст 75 г.); девет жени на възраст от 48 до 81 г. (медианна възраст 68 г.); *III-ти стадий* – една жена на възраст 71 години. Ограничение на проучването е невъзможността за прецизен статистически анализ на горепосочените данни поради „разсейването“ на пациентите на много малки подгрупи.

Според проучване върху кохорта от 950 пациенти с КРК, 431 (45.3%) са с дясна локализация, останалите с локализация в ляв колон и ректум, като 19.3% от пациентите с КРК са открити в резултат на скринингова програма, включваща ФКС и тест за окултно кървене. Значимоостта на ФКС едновременно в провеждане на скрининг и за диагностика на КРК отрежда място на метода като „Златен стандарт“. Изследването може да има диагностични и терапевтични възможности по отношение на ранните премалигнени и началните малигнени лезии и предоставя възможност за вземане на хистологичен материал и за осъществяване на ендоскопско лечение. В духа на съвременните технологии вече се обръща внимание на ползите на изкуствения интелект при скрининговите ендоскопии с цел да се оптимизира точността и ефективността на детекция и характеризиране на полиповидните структури по време на ендоскопското изследване. В нашето проучване няма пациенти, които да са установени чрез скрининг, а всички са минали диагностична ФКС поради вече проявени симптоми, които са станали причина за хоспитализацията.

Топографската локализация на КРК по хода на дебелото черво има връзка с 5-годишната преживяемост и е отбелязана като статистически значима величина при мултивариационен анализ в редица проучвания. Наред с възрастта на пациента, етническият произход, TNM статуса и

хистологичния тип на тумора, като важен за прогнозата фактор се оценява и туморната локализация. В проучване върху 33 789 пациенти с доказан КРК (II стадий) е установена следната локализация на тумора – 46.8% десен колон, 37.5% ляв колон и 15.7% ректум. Колективът оценява туморната локализация по хода на дебелото черво като нов параметър за висок риск при пациенти с КРК от стадий II, като с най-лоша прогноза са пациентите с доказан ректален карцином, с интермедиерен риск за пациентите с КРК в ляв колон и с най-нисък риск са пациентите с КРК в десен колон. В друго проучване обаче се установява, че с по-лоша прогноза са съчетанията на дясно локализиран КРК с мъжки пол, възраст над 75 години и някои от следните хистологични варианти на тумора – муцинозен или муцин-продуциращ аденокарцином, или карцином тип „пръстен с камък“, ниско или умерено диференцирани варианти; КРК в III и IV стадий на заболяването. При КРК на десен колон е установена генетична връзка на туморната експресия, водеща до слабо диференцирани аденокарциноми – те имат слабо изразена хромозомна нестабилност и висока микросателитна нестабилност; висок брой полипи и изразена тенденция за фамилна изява, както е при Lynch синдрома. Генетичните особености на тези тумори определят дясната локализация на КРК като по-високо рискова за ранно метастазирание, изява на ниско диференцирани варианти и такива с муцинозна компонента. При левите локализации на КРК са установени значими мутации в цели хромозоми, което води до развитие на полипи в червата, късна изява на заболяването, и то дебютирано с напреднал стадий или изява на множествен първичен КРК вляво. Тези особености и разлики в протичането и изявата на КРК и разделяне на туморите в десен, ляв колон и ректум може да се обясни с различията в ембриогенезата – десният колон произлиза от средното черво, а левият колон и ректума от ембрионалното задно черво. Резорбцията на течности се увеличава в дисталните отдели и там сгъстените фекални материи са с по-концентрирани съставки и в по-плътен допир с лигавицата на червото. В проксималните отдели на дебелото черво постъпващите жлъчни соли са с по-висока концентрация, а тяхното значение за туморогенезата е вече потвърдено.

4. Обсъждане на симптомите като прогностичен критерий.

Често срещани симптоми на колоректален карцином (промяна във физиологията на червата, ректално кървене, загуба на тегло) се представят късно в курса на болестта. Тези симптоми обаче не са специфични за КРК и следователно имат доста ниска положителна прогностична стойност (3-4%), като по този начин се изключва тяхната полезност за установяване на диагноза КРК. Въпреки това, най-важният прогностичен фактор е стадият на заболяването при поставяне на диагнозата, затова са създадени скринингови програми за КРК в много страни за лица над 60-годишна възраст.

Най-честите специфични симптоми при десните локализации на КРК в нашето проучване са промяна в консистенцията на изпражненията и измененията в интервалите и честотата на изхожданията. Това са най-често съобщените при локализация на КРК в десните отдели, ($p < 0.02$), а при левите – коликообразната болка и появата на кръв в изпражненията ($p < 0.01$), което съответства на резултатите от други проучвания. В нашето проучване при КРК в десен колон най-често лабораторно отклонение е анемичният синдром, следван от завишени нива на CRP и в по-слаба степен изява на левкоцитоза.

Относителните дялове на **специфични симптоми за КРК** при пациентите от таргетната група с КРК е както следва: наличие на коремна болка при всички пациенти в групата (100%), кръв във фекалиите при 73.33%, нарушен ритъм на дефекация при 70%, отслабване на тегло – при 26.67%.

Относно честотата на специфичните симптоми е установено следното: **коремна болка е налице при всички пациенти от таргетната група, независимо от стадия и локализацията на туморния процес. Кръв в изпражненията** е налице при 73.33% от групата; при всички пациенти в I-ви стадий на КРК, при 11 пациенти във II-ри стадий и при единствената пациентка в III-ти стадий ($p < 0.05$). Относно локализацията на КРК, кръв в изпражненията е налице при всички пациенти с КРК на сигмовидното черво и при всички пациенти с КРК на ректума. **Симптомът липсва при КРК на colon ascendens, colon transversum и colon descendens** ($p < 0.05$). **Нарушен ритъм на дефекации** е налице при 70% от пациентите в групата; при половината от пациентите в I-ви стадий, при 78.95% от пациентите във II-ри стадий и при единствената пациентка в III-ти стадий ($p < 0.05$). Относно локализацията на КРК, нарушен ритъм на дефекации е налице и при тримата пациенти с КРК на colon transversum, при двамата пациенти с КРК на colon descendens, при четиринадесет пациенти с рак на сигмата и при двама пациенти с КРК на ректума. **Симптомът липсва при КРК**

на *colon ascendens* ($p < 0.05$). **Отслабване на тегло** е налице при 26.67% от пациентите в таргетната група – при един пациент в I-ви стадий на КРК и при седем пациенти във II-ри стадий. Един от тези пациенти е с локализация на тумора в сигмовидното черво и седем – в ректума. **Симптомът липсва в проксималните отдели на дебелото черво** ($p < 0.05$).

5. Обсъждане на хистологията на туморите като прогностичен критерий.

По отношение на хистологичната верификация, резултатите в нашето проучване подкрепят глобалните данни и като най-чест вариант е доказан аденокарцином, а според степента на диференциация преобладават високодиференцираните варианти G1 (42.2%), следвани от умерено диференцираните G2 (32.0%) и ниско диференцираните такива G3 (24.3%). По отношение на туморната локализация в десен колон с най-висок относителен дял са умерено диференцираните и високо диференцираните хистологични варианти G2+G1 ($p < 0.01$). При туморите на ляв колон преобладават такива с висока степен на диференциация G1, последвани от тези с ниска G3, а всички случаи с ректален карцином са умерено диференцирани варианти G2, но този резултат е базиран само върху четири случая, което може да замъгли интерпретацията на резултатите. Тези резултати са сравними с резултати от други проучвания.

Доказано е, че туморите на десен колон се отличават хистологично от тези на ляв колон по хиперекспресия на маркерите CD44s, CD 44v6, β - катенин и CD 68+. Ректалните тумори, за разлика от тези в ляв колон, се характеризират с по-нисък Т-статус, респективно размер, и са с по- висока степен на експресия на е-кадхерин. При сравняване на хистологичните различия на десен колон и ректум се установява, че туморите с дясна локализация имат по-голям диаметър, по-напреднал pT статус и много по-често имат микро-сателитна нестабилност при генетичен анализ.

6. Обсъждане на биомаркери като прогностичен критерий.

Златният стандарт за диагноза на колоректален карцином е колоноскопията, но недостатъци на метода са, че е инвазивна, изисква повече ресурси и е скъпа. Вместо това, методът за скрининг за КРК, използван в повечето страни, е тестът за фекален хемоглобин (F-Hb), последван от инструментално изследване на дебелото черво при субекти с положителен тест. Точността на F-Hb теста зависи от използвания метод и граничната стойност за дефиниране на положителен тест. Фекалните имунохимични тестове (FIT) се представят по-добре от F-Hb тест – те имат специфичност 94% при откриване на колоректален карцином, но само умерена чувствителност (74%) и не успяват да открият предракови състояния (полипи и аденоми). Ниската чувствителност на FIT за откриване на ранни етапи на колоректален карцином подчертава необходимостта от намиране на нови биомаркери, които биха подобрили степента на откриване при скрининг за КРК.

Обсъждайки посочените по-горе тестове за наличие на кръв във фекалиите решихме да изместим скрининговия наратив от търсене единствено на микроскопични кръвни следи към откриване на метаболитна и възпалителна микросреда на тумора. Възпалението на дебелото черво може да доведе до канцерогенеза. Наличие на възпалителна микросреда е ключов отличителен белег на рака. Освен това възпалителни реакции на локално и системно ниво играят важна роля в прогресията на заболяването и оцеляването при колоректален карцином. Настоящите методи за оценка на локалното възпаление разчитат на вземане на тъканни проби, които не са подходящи за популационен скрининг.

Решихме да подходим комплексно, изхождайки от ключови етапи в канцерогенезата и да подберем биомаркери, които обхващат три различни биологични пътя на ранната колоректална онкогенеза:

6.1. Метаболитен превключвател (M2-PK): M2-PK е ключов димерен гликолитичен ензим, свръхекспресиран от пролифериращи туморни клетки. Той отразява променен туморен метаболизъм (аеробна гликолиза – т.нар. „ефект на Варбург“), а не кървене. M2-PK позволява на панела да улови некървящи аденоми и тумори в ранен стадий, които стандартните фекални имунохимични тестове (FIT) често пропускат.

6.2. Локален възпалителен отговор (фекален калпротектин): Калпротектинът е протеин, получен от неутрофили, показващ възпаление на чревната лигавица. Макар и силно чувствителен към колоректални промени, той няма специфичност, тъй като е повишен и при възпалителни заболявания на червата (ВБЧ). Обсъдихме, че комбинирането му с M2-PK ще помогне за диференциране на злокачествено възпаление от доброкачествени органични чревни заболявания.

6.3. Системна каскада (CRP, WBC и Hb): С прогресирането на локализиран тумор, той предизвиква незабележим системен възпалителен отговор (повишаване на CRP и WBC) и микрокръвене (понижаване на системния хемоглобин с течение на времето).

Чрез използване на фекален калпротектин (ФКП), M2-пируват киназа (M2-PK), C-реактивен протеин (CRP), хемоглобин (Hb) и брой на белите кръвни клетки (WBC), решихме, че **проектът ще комбинира фекални маркери (локални) с кръвни индикатори (системни).**

Фекалният калпротектин е чувствителен маркер за възпаление на дебелото черво, използван главно при клинична оценка на възпалително заболяване на червата. Използва се за разграничаване между органични и функционални нарушения на дебелото черво. Той е калций-свързващ протеин и се намира предимно в цитоплазмата на неутрофилите и мембраната на моноцитите. ФКП се освобождава върху неутрофилите при клетъчна смърт или увреждане и се приема, че има регулаторни роли върху компонентите на възпалителния процес, включително други миелоидни клетки (напр. CD11b+ клетки). ФКП навлиза в лумена на червата чрез миграция и е устойчив на ензимно разграждане и следователно може лесно да бъдат открит в телесни материали като фекалии. Повишаване на ФКП възниква при голямо разнообразие от стомашно-чревни състояния, включително колит и злокачествено заболяване и въпреки че е чувствителна мярка за възпаление, не е специфично за нито едно състояние. Въпреки това, като се има предвид важността на възпалението при развитието и прогресията на рака, наличието на повишен ФКП може да предостави допълнителна оценка на риска за пациента от колоректална неоплазия и прогресия. ФКП е устойчив на ензимно разграждане по време на преминаване през стомашно-чревния тракт и остава стабилен до 7 дни при стайна температура. Освен това е лесно измерим. Крайният резултат може да бъде наличен след 15 минути обработка. Стойност под 50 µg/g е считана за нормална.

Пируват киназа изоензим тип M2 (M2-PK) е изоензим на пируваткиназа, ключов ензим в рамките на гликолизата, контролиращ метаболизъм на клетки с висока скорост на пролиферация, като туморни клетки. Той открива специфични промени в чревни клетки при полипи и колоректален карцином, както и пациенти с остро или хронично възпаление на червата (напр. улцерозен колит, болест на Crohn). Този изоензим катализира превръщането на фосфоенолпируват в аденозинтрифосфат, произвеждайки пируват. В зависимост от метаболитните функции на тъканите, различни изоензими на пируваткиназата са изявиени. Изоензимът M2-пируваткиназа (M2-PK) може да се среща в силно активна тетрамерна форма, както и в димерна форма с ниска активност. Димерната форма е почти неактивна и благоприятства канализирането на глюкозните въглероди в синтетични процеси, като нуклеинова киселина, аминокиселина и синтез на мастни киселини. Тетрамерната форма е силно активна и благоприятства енергийно-възстановяващото преобразуване на фосфоенолпируват до пируват и лактат. В туморни клетки, M2-PK се намира главно в димерна форма и следователно е наречена „туморна M2-PK“. Димеризацията на M2-PK се предизвиква от взаимодействие с различни онкопротеини, включително pRb0v-src-киназа, онкогенен фибробластен растежен фактор 1 и човешки папиломен вирус 16 E7.

Димерната форма на M2-PK се освобождава от туморите в кръвта и може да бъде количествено определена чрез сандвич ензимно-свързан имуносорбентен анализ (ELISA; ScheBo Biotech AG, Гисен, Германия). Има около 40 публикувани проучвания за концентрациите на M2-PK в кръвта след 1997 г. Те показват значително увеличение на M2-PK и корелация със стадирането на следните тумори: меланом, щитовидна жлеза, гърди, бял дроб, бъбрек, езофагеален, стомашен, панкреатичен, колоректален, яйчников, цервикален и бъбречен карцином. Дългосрочното определяне на M2-PK в EDTA-плазмата се използва като инструмент за последващи изследвания за наблюдаване на неуспех, рецидив или успех по време на терапията. При колоректален карцином и аденом M2-PK се освобождава във фекалии.

M2-PK е от съществено значение за туморния растеж на КРК чрез регулиране на клетъчната пролиферация и миграция на ракови клетки на дебелото черво. По-голямо количество от този изомер се намира в напреднал туморен стадий и е свързано с лимфни метастази при пациенти с колоректален рак. Туморна M2-PK се открива във фекалиите на пациенти с колоректален карцином и колоректални полипи. Количеството на M2-PK във фекалиите може да бъде количествено определено чрез ензимно-свързан имуносорбентен анализ (ELISA) и по този начин фекална M2-PK е предложена като инструмент за откриване на колоректален карцином.

Бързият тест за фекална М2-РК показва чувствителност, специфичност, положителна прогностична стойност и отрицателна прогностична стойност в 58.8%, 85.5%, 11.2% и 98.5%, съответно, при откриване на колоректален аденокарцином. За откриване на колоректален аденом, този тест дава чувствителност, специфичност, положителна прогностична стойност и отрицателна прогностична стойност в 27.3%, 86.3%, 27.0% и 86.5%, съответно.

С-реактивен протеин (CRP) – този маркер не се използва самостоятелно за диагностика на КРК, но е ключов биомаркер за прогноза, усложнения и проследяване на лечението. Ключовата роля на CRP при рак на дебелото черво е като прогностичен маркер: **1) *Трайно високите нива на CRP*** преди лечението често са свързани с по-напреднал стадий на тумора; **2) *Показател за метастази*** – повишените стойности могат да сигнализират за разпространение на рака, особено в черния дроб; **3) *Оценка на преживяемостта*** – пациенти с ниски нива на CRP обикновено имат по-добра прогноза и по-дълга преживяемост; **4) *Следене след операция*** – рязкото покачване на CRP дни след хирургично премахване на тумора алармира за инфекция или пропуск в анастомозата (свързването на червата); **5) *Контрол на рецидиви*** – хроничното покачване по време на ремисия може да е ранен знак за рецидив на тумора.

Защо CRP се повишава при онкологични заболявания? Отговорът на този въпрос се крие в т.нар. туморен микросвят: ракът на дебелото черво предизвиква постоянно хронично възпаление в околните тъкани. Следва имунен отговор – организмът произвежда цитокини (IL-6), които стимулират черния дроб да отделя големи количества CRP в кръвта. Налице е и тъканна деструкция – растежът на тумора уврежда здравите клетки и причинява микронекрози, което активира възпалителния маркер. Важно ограничение за използването на CRP е неговата ниска специфичност – CRP е общ маркер за възпаление. Той се повишава при бактериални и вирусни инфекции, зъбни абцеси или артрит. Не замества туморните маркери. За рак на дебелото черво основният специфичен маркер е CEA (карциноембрионален антиген), а не CRP.

7. Обсъждане на демографски и лабораторни корелации с прогностична стойност при КРК.

Подбраният от нас размер на извадката от 30 пациенти с потвърден колоректален рак (КРР) е класическа схема за проект за доказателство на концепция, пилотно проучване или проект за валидиране на биомаркери. Решихме, че пилотно проучване най-точно отговаря на амбициите на проекта. Валидирането на биомаркери е подходящо за следващ етап на бъдещи проучвания в тази насока. Това ни накара да се фокусираме върху корелацията на биомаркерите и методологичната строгост, а не върху широки епидемиологични обобщения. Целта ни беше да извлечем (доколкото е възможно) аргументирана научна стойност от подбраните 30 пациенти с КРК чрез кръстосано съпоставяне на техните клинични профили с избраните от нас пет биомаркера (фекален калпротектин, М2-РК, CRP, хемоглобин и брой на левкоцитите) в съчетание с възрастта на пациентите. Обсъдени са следните аспекти:

7.1. Корелация на локални със системни биомаркери

Връзка между локално и системно възпаление: Налице е пряка положителна корелация между маркерите в изпражненията и кръвните маркери. Пациентите с най-висок фекален калпротектин (локално възпаление) показват най-висок CRP и повишен брой левкоцити. **Всички пациенти в таргетната група са с повишен С-реактивен протеин (100%) ($p < 0.0001$) и с повишен фекален калпротектин ($p < 0.0001$).**

Кървене срещу анемия: Всички 30 пациенти с КРК (таргетна група) са се представили със системна анемия (нисък хемоглобин) ($p < 0.0001$), показвайки повишени нива на възпалителни маркери. Това дава основание да приемем, че туморното кървене е свързано с локалната възпалителна микросреда.

7.2. Метаболитен профил на потвърдено злокачествено заболяване (М2-РК)

Валидиране на „ефекта на Варбург“: Тъй като всички 30 пациенти имат потвърден колоректален карцином, имаме възможността да оценим М2-РК като окончателен метаболитен показател. **Всички пациенти в таргетната група са с повишени стойности на показателя (100%), за разлика от двете контролни групи.**

7.3. Ограничения на проучването

Подбраната таргетна група от 30 пациенти с КРК ($N_1 = 30$) ограничава широки епидемиологични твърдения, но предоставя силно характеризирана, патологично проверена базова линия, за да докаже, че този панел от пет маркера съответства на реалната онкогенеза.

Ограничение на проучването е „разсейването“ на пациентите в малки подгрупи относно стадияте и локализациите, което не дава възможност за статистически достоверни изводи в тези насоки.

7.4. Предимство на проучването е възможността за сравняване на таргетната група с двете контролни групи и доказаните значими статистически различия на изследваните биомаркери при пациентите с КРК, сравнени поотделно с всяка от двете контролни групи. Този извод се потвърждава от всички приложени статистически методи. **Чрез сравняване на 30 пациенти с колоректален рак (КРР) с 30 пациенти с възпалително заболяване на червата (ВЗЧ: болест на Крон и улцерозен колит) и 30 пациенти със синдром на раздразнените черва (СРЧ), имаме много добра основа за решаване на основен клиничен проблем: диагностична диференциация.** В първичната медицинска помощ КРР, ВБЧ и СРЧ често се проявяват с припокриващи се стомашно-чревни симптоми (коремна болка, променени навици на червата). Проученият 5-биомаркерен панел действа като биологичен филтър.

Същевременно проученият панел очертава различни биологични профили за всяка група, доказвайки, че **този панел не просто открива заболяване, а идентифицира вида на заболяването.** Той помага да се очертаят три биологични профила:

Профил 1: Злокачествен/Метаболитен профил (КРК)

Очакваната констелация е висока М2-РК, умерено висок фекален калпротектин, нормален до висок CRP/WBC и прогресиращ спад на хемоглобина (хронично микрокръвене). В този профил М2-РК е основен инструмент за специфичност. Докато пациентите както с КРК, така и с ВЗЧ ще покажат повишено локално възпаление, М2-РК (метаболитният маркер за ефекта на Варбург) трябва да бъде значително по-висок в групата с КРК, отколкото в групите с СРЧ и ВЗЧ. Това ни позволява да диференцираме растежа на тумора от стандартното възпаление на лигавицата.

Профил 2: Чисто възпалителен профил (ВБЧ – болест на Crohn/Улцерозен колит)

Очакваната констелация е повишен ФКП, висок системен CRP, повишени левкоцити, променлив хемоглобин и умерена до ниска М2-РК. Дискутабилно е дали масивен пик на фекален калпротектин, съчетан с нормална или леко повишена М2-РК, може безопасно да изключи КРК в полза на активно обостряне на ВБЧ.

Профил 3: Функционално изходно ниво (СРЧ)

Очакваната констелация е нормален ФКП, нормална М2-РК, нормален CRP, нормални левкоцити и нормален хемоглобин.

СРЧ е функционално чревно разстройство, което означава, че няма структурна или биохимична патология. В идеалния случай данните трябва да показват, че панелът дава много висок процент на истински отрицателни резултати (висока специфичност) в групата с СРЧ. Това доказва, че проученият в нашето проучване тестов панел може да се използва в първичната медицинска помощ за бързо успокояване на пациенти със синдром на раздразнените черва (СРЧ) и предотвратяване на ненужни, инвазивни колоноскопии.

8. Допълнително подлежат на дискусия следните въпроси:

8.1. Изясняване на „объркващия калпротектин“

Фекалният калпротектин е силно чувствителен към чревни проблеми, но не е достатъчно добър в разграничаването на рак от колит. Решението на проблема е чрез изследването на кръвни маркери (Hb, WBC, CRP) и метаболитен маркер (М2-РК), които действат като „модулатори“. Едновременното изследване на тези маркери с фекален калпротектин създава многоизмерен поглед, който разделя автоимунното увреждане на тъканите (ВБЧ) от неопластичната клетъчна мутация (КРК).

8.2. Системно срещу локално възпаление

Чрез сравняване съотношението на локалното възпаление (ФКП) към системното възпаление (CRP) и в трите групи логичният резултат е следният: обострянията на възпалителните заболявания на червата (ВБЧ) често причиняват масивни, паралелни пикове както на ФКП, така и на CRP, докато

ранният КРК може да се прояви с повишени локални маркери, но относително спокойни системни кръвни маркери.

8.3.Клиничен триаж и икономика на здравеопазването.

Специфичният набор от данни с три групи, демонстриран в нашето проучване оправдава използването на изследвания 5-маркерен панел като рентабилен инструмент за триаж в първичната медицинска помощ. Вместо да насочва всички пациенти за колоноскопия, общопрактикуващият лекар може да използва настоящия панел, за да ускори диагнозата на пациенти, суспектни за КРК, да насочи групата с ВБЧ към гастроентеролог за лечение на възпалението и да управлява групата с СРЧ неинвазивно.

На финала на дисертационния труд предлагаме модел на алгоритъм за ранен скрининг за КРК (*Фиг. 34*), подходящ за откриване на пациенти с нисък/среден/повишен риск от КРК, подходящ за първичната медицинска помощ, който ще редуцира ненужни и скъпи прегледи при тесни специалисти или ще назначава аргументирано такива и ще намали общите разходи за здравеопазване.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нашето проучване потвърждава, че съществуват клиникоморфологични и лабораторни корелации при различна локализация на КРК по хода на дебелото черво и те трябва да се вземат предвид в оценката на стратегията на лечението на конкретния пациент, както и за прогнозата за 5-годишна преживяемост след проведено комплексно хирургично и онкологично лечение. Липсата на задължителен скрининг оставя много пациенти с начален стадий на КРК неоткрити. Това предразполага към бавно развитие и напредване на стадия на заболяването, докато се изяви вече с някои от своите усложнения. Това показва необходимост от национална стратегия по отношение на задължителен скрининг за КРК.



Фиг. 34. Алгоритъм за ранен скрининг за колоректален карцином

ИЗВОДИ

1. Демографските и епидемиологичните характеристики на проучваната група пациенти с КРК са идентични с тези при други популации в глобален план.

- **Възрастта** е ключов фактор за канцерогенеза.
- **Мъжкият пол** е с по-висок риск за развитие на колоректален карцином.
- **Наличието на фамилна анамнеза за генетична предиспозиция за колоректален карцином** изисква ранно и по-интензивно проследяване на съответните пациенти.
- **Наличието на хронични болести на червата (болест на Crohn, улцерозен колит)** също изисква по-интензивно проследяване на съответните пациенти.

2. Рисковите поведенчески характеристики на съвременната популация опосредстват нарушения контрол на хроничните състояния с риск от канцерогенеза и общо влошеното качество на живот.

3. Налице е корелация между локализацията и откриваемостта на колоректален карцином, която поражда необходимостта от персонализиран диагностичен подход при пациентите.

4. Клиничните симптоми (специфични и неспецифични) не са решаващи за диагнозата на колоректален карцином, но наличието им е задължително изискване за по-прецизен скрининг с по-широка палитра от диагностични методи.

5. Налице е достоверна динамика в стойностите на някои базисни лабораторни показатели в хода на канцерогенезата.

- **Хемоглобин** – категорично под референтни граници за двата пола при пациенти с колоректален карцином, достоверно различни в сравнение с контролните групи.
- **Левкоцити** – средни стойности в референтен диапазон при пациенти с колоректален карцином, но наличието на повишен брой изисква разширяване на лабораторния и инструменталния скрининг.

6. Установените корелации между биомаркери на хронично възпаление (CRP, фекален калпротектин, M2-пируваткиназа) и клинико-лабораторни показатели потвърждават потенциала им като алтернативно средство на инвазивните методи за диагноза на колоректален карцином и надеждно средство за по-прецизна прогностична оценка на пациент с колоректален карцином.

- **M2-пируваткиназа (M2-PK)** – бързият тест за фекална M2-PK показва чувствителност, специфичност, положителна прогностична стойност и отрицателна прогностична стойност в 58.8%, 85.5%, 11.2% и 98.5%, съответно, при откриване на колоректален аденокарцином.
- **Фекален калпротектин** – чувствителен маркер за възпаление на дебелото черво. Използва се за разграничаване между органични и функционални нарушения на дебелото черво. Повишен FC може да предостави допълнителна оценка на риска за пациента от колоректална неоплазия и прогресия. Лесно измерим.
- **С-реактивен протеин (CRP)** – не се използва за диагностика на рак на дебелото черво, но е ключов биомаркер за прогноза, усложнения и проследяване на лечението. Изисква внимателна интерпретация поради ниската си специфичност.
- **Диференциално-диагностичен капацитет на биомаркерите:** чрез сравнителното проучване между таргетната група с КРК и контролните групи (ХВБЧ и *colon irritabile*) се доказва високата диагностична стойност на комбинираното изследване на системни възпалителни маркери (CRP) и специфични фекални показатели (фекален калпротектин, M2-PK) за разграничаване на раково персистиращо възпаление от функционални нарушения.

ПРИНОСИ

1. Обсъден е стандартно утвърдения диагностичен панел в мониторинга на колоректален карцином, с оглед определяне на ключови клиниколабораторни показатели и включване на почувствителни биомаркери за хронично възпаление.

2. Интегриран корелационен модел – за първи път в регионален мащаб се изгражда комплексен модел, обвързващ анатомичната локализация на тумора (левостранен срещу десностранен КРК) с неговите специфични клиникоморфологични, лабораторни и образни характеристики с директна прогностична стойност.

3. Проучена е ролята на ранния скрининг за колоректален карцином и избор на алтернативни на колоноскопията методи с оглед предотвратяване на забавена диагноза.

4. Проучена е корелацията на възрастта с процеса на канцерогенезата и значението ѝ като прогностичен фактор.

5. Проучени са корелации на конкретни клиниколабораторни показатели (хемоглобин, левкоцити) с биомаркери (С-реактивен протеин, фекален калпротектин и М2-пируваткиназа) и потенциалната им роля в ранен скрининг за колоректален карцином.

6. Предложен е алгоритъм за ранен скрининг за колоректален карцином (удобен за клиничната практика), целящ подобряване на прогнозата на заболяването.

ПРИНОСИ С ПОТВЪРДИТЕЛЕН И НАУЧНО-ПРИЛОЖЕН ХАРАКТЕР

1. Потвърждават се глобалните тенденции за увеличаване честотата на колоректалния карцином и постепенно намаляване на средната продължителност на живота при пациенти с това заболяване.

2. Потвърждава се по-висок риск от развитие на колоректален карцином при мъжете.

3. Потвърждава се важността на стадия и локализацията на колоректален карцином за общата прогноза и конкретно за 5-годишната преживяемост след проведена персонализирана терапия.

4. Ранното диагностициране на колоректален карцином и персонализиран подход на лечение, базиран на доказателства са ключови за подобряване на прогнозата.

5. Алгоритъм за ранен скрининг – разработен е клинично приложим подход за превенция и ранен скрининг на КРК, съобразен със спецификите на българската здравна система и съвременните европейски насоки.

6. Оптимизиране на диференциалната диагноза – предлага се за внедряване в практиката на трикомпонентен диагностичен панел (таргетна група КРК, ХВБЧ, *colon irritabile*), който ще подпомага лекаря при бързото разграничаване на злокачествени от доброкачествени чревни състояния.

ПУБЛИКАЦИИ, СВЪРЗАНИ С ТЕМАТА НА ДИСЕРТАЦИЯТА

с участието на д-р Диляна Стефанова Петрова

1. **Petrova D**, Stoykov D, Gorcheva Z. *Non-invasive Screening Methods for Early Detection of Colorectal Cancer*. J of IMAB. 2026 Jul-Sep;32(3):7076-7080. <https://doi.org/10.5272/jimab.2026323.7076> ISSN: **1312-773X** (Online)
2. **Dilyana Stefanova**, Dimitar Stoykov. *CLINICO-MORPHOLOGICAL CORRELATIONS BETWEEN COLORECTAL CARCINOMAS ACCORDING TO LOCATION*. Surgery, VOL. 89, Issue 1 Online ISSN:3033-151X, Print ISSN:0450-2167
3. **Стефанова Д.**, Д. Стойков. *Синдром на дразнимото черво (колон иритабиле) – често срещано заболяване след КОВИД-инфекция*. Сп. ХИРУРГИЯ, 2025; 89(1):1-9. Online ISSN: 3033-151X, Print ISSN: 0450-2167

УЧАСТИЯ В НАУЧНИ ФОРУМИ ПО ТЕМАТА НА ДИСЕРТАЦИЯТА

- 1) Участия в Национална конференция по гастроентерология – 2022 г., 2023 г., 2024 г.
- 2) Участия в I,II,III,VII,VIII конференция на млад гастроентеролог.

УЧАСТИЕ В НАУЧНО-ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИ ПРОЕКТ, ФИНАНСИРАН ОТ МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – ПЛЕВЕН

Научно-изследователски проект (D2/2024) на тема: „Колоректален карцином – клиникоморфологични, лабораторни и образни корелации с прогностична стойност при различна локализация.“

Изследователски колектив: Д-р Диляна Стефанова Петрова; Проф. д-р Димитър Живков Стойков, д.м.н.; Проф. д-р Аделаида Лазарова Русева, д.м.; Доц. д-р Зорница Веселинова Горчева, д.м.