

DOI: 10.21802/artm.2024.1.29.282
УДК 616-071+616-006.6+616.348+616.351

ФАКТОРИ РИЗИКУ ТА ПРЕВЕНТИВНІ ЗАХОДИ ХІРУРГІЧНИХ УСКЛАДНЕНЬ ПРИ ЛІКУВАННІ РАКУ ПРЯМОЇ КИШКИ

Ю.Д. Партикевич^{1,2}, А.Є. Крижанівська^{1,2}

¹Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра онкології,

²Комунальне некомерційне підприємство «Прикарпатський клінічний онкологічний центр

Івано-Франківської обласної ради»,

м. Івано-Франківськ, Україна,

ORCID ID: 0000-0003-1166-5940, e-mail: yura.doc.mymail@gmail.com

ORCID ID: 0000-0001-7720-7374, e-mail: anna.nivska@gmail.com

Резюме. Рак прямої кишки залишається актуальною проблемою, незважаючи на технологічний прогрес у стадіюванні та лікуванні. На сьогоднішній день не встановлено стійкого покращення виживаності хворих, навіть за наявності різних концепцій лікування. Різноманітність стратегій лікування цих хворих призводить до невизначеності в покращенні результатів. Чинники, такі як стать, неoad'ювантна терапія, гіпоальбумінемія, анемія та інші, визначають ймовірність післяопераційних ускладнень. Осмислене розуміння різних стратегій та факторів ризику може сприяти індивідуалізованому вибору методів лікування, що потенційно призведе до поліпшення не лише локального контролю захворювання, але й загальної виживаності пацієнтів із раком прямої кишки.

Мета. Оцінка факторів ризику та ефективності превентивних заходів, що може забезпечити кращі результати хірургічного лікування хворих з раком прямої кишки.

Методи. Проведено пошук і аналіз публікацій в базі PubMed за період з 2015 по 2023 роки, де висвітлювалися дані про застосування неoad'ювантною терапії у пацієнтів із РПК. Аналіз лікування та післяопераційних хірургічних ускладнень у пацієнтів із аденокарциномою прямої кишки I-III (T1-4N0-2M0) стадії віком від 40-80 р., які були радикально проліковані в КНП "ПКОЦ ІФ ОР" за період з 2016 по 2022 роки. Статистичну обробку даних проводили з використанням ліцензованих пакетів статистичного аналізу Microsoft Excel та «Statistica 12.0».

Результати досліджень. У нашому дослідженні з'ясовано, що статистично достовірно у 3,44 рази збільшує ймовірність виникнення ускладнень після хірургічного лікування РПК чоловіча стать, проведення променевої терапії на I етапі лікування - у 3,04 рази, мають значення також індекс маси тіла більше 25 і відстань пухлини від ануса більше 5 см.

Висновки. Подальші дослідження факторів ризику хірургічних ускладнень після радикального лікування раку прямої кишки забезпечать більш ефективний та персоналізований підхід до вибору тактики у цих хворих.

Ключові слова: рак прямої кишки, неoad'ювантне хімотерапевтичне лікування, тотальна неoad'ювантна стратегія лікування, фактори ризику післяопераційних ускладнень, неспроможність анастомозу, ускладнення хірургічного лікування раку прямої кишки, лікування раку прямої кишки, методи візуалізації ускладнень раку прямої кишки.

Вступ. Неспроможність анастомозу після хірургічного лікування при раку прямої кишки часто вимагає повторних хірургічних втручань. Поширеність даного ускладнення може змінюватись з часом у зв'язку з еволюцією стратегій лікування. Аналіз результатів лікування раку ободової кишки, які ускладнились неспроможністю анастомозу у Dutch Colorectal Audit (2011-2019), довели що з 2011-2013 рр. кількість ускладнень зменшилась з 6,6% до 4,8% при лікуванні раку ободової кишки, проте зросла з 8,6% до 11,9% з 2018-2019 при лікуванні на рак прямої кишки. У 2011-2019 рр. визначили, що основними факторами ризику були чоловіча стать та наявність неoad'ювантною терапії [1].

Неспроможність анастомозу подовжує час перебування пацієнта в клініці та збільшує частоту повторних операцій, а також пов'язана з рецидивом пухлини та зниженням виживаності хворих [2].

Таким чином знання факторів ризику та рання своєчасна їх профілактика має велике значення для

зменшення кількості даного ускладнення. Проте діагностичні критерії залишаються не до кінця вивченими [3].

Обґрунтування дослідження. У структурі захворюваності чоловіків і жінок рак прямої кишки займає відповідно п'яте і шосте місце. За статистикою смертності у чоловіків він розташований на четвертому місці, у жінок - на п'ятому. Згідно з уточненими даними на 2021 рік в Україні було зареєстровано 7148 випадків раку прямої кишки, із яких 22,2% виявлено вперше в поточному році та не прожили і року. Рак прямої кишки вважається візуальною формою захворювання, а з урахуванням 3 та 4 стадій його занедбаність становить 51%. [4] РПК серйозно впливає на здоров'я людини та вимагає великих соціальних та медичних затрат.

Основними методами лікування є періопераційна хіміопроменева терапія, проте, золотим стандартом залишається хірургічне лікування з використанням принципів ТМЕ. [2,3] Протягом останніх

років покращились методи діагностики та лікування раку прямої кишки, що істотно збільшило перспективи безрецидивної виживаності хворих. Широке застосування неoad'ювантного лікування сприяє зниженню стадії захворювання, перетворюючи групу пацієнтів із нерезектабельним раком на тих, кому можливо провести хірургічний етап. Проте це призвело до виникнення нових проблем, таких як післяопераційні хірургічні ускладнення. Ці ускладнення можуть призвести до відсутності чи відстрочення ад'ювантної хіміотерапії, що, в свою чергу, є ключовим фактором ризику для ранніх локорегіонарних рецидивів та погіршення якості життя хворих, в тому числі до їх інвалідації.

Мета дослідження. Оцінка факторів ризику та ефективності превентивних заходів, що може забезпечити кращі результати хірургічного лікування хворих з раком прямої кишки.

Матеріали і методи. Проведено пошук і аналіз публікацій в базі PubMED за період з 2015 по 2023 роки, де висвітлювалися дані про застосування неoad'ювантної терапії у пацієнтів із РПК, а також оцінка факторів ризику для післяопераційних ускладнень. Запити для пошуку були спрямовані на ключові теги, такі як "рак прямої кишки", "неспроможність анастомозу", "неoad'ювантна терапія", "фактори ризику" та "виживаність пацієнтів із раком прямої кишки". Також проведено аналіз лікування та післяопераційних хірургічних ускладнень у пацієнтів із аденокарциномою прямої кишки I-III (T1-4N0-2M0) стадії віком від 40-80 р., які були радикально проліковані в КНП "ІНКОЦ ІФ ОР" за період з 2016 по 2022 роки. Використані медичні форми №003/о («Медична карта стаціонарного хворого»), а також дані електронної бази хворих КНП «ІНКОЦ ІФ ОР». Усі хворі дали інформовану добровільну згоду на участь у дослідженні. Статистичну обробку даних проводили з використанням ліцензованих пакетів статистичного аналізу Microsoft Excel та «Statistica 12.0».

Результат дослідження. Неспроможність анастомозу є одним з найнебезпечніших ускладнень після радикального хірургічного лікування при РПК. При дослідженні факторів ризику розвитку неспроможності основною метою є своєчасне їх попередження та вживання необхідних заходів для зменшення ризиків виникнення даного ускладнення. Однак існує ще багато проблем, пов'язаних з неспроможністю анастомозу, адже тривають дискусії щодо передопераційних профілактичних заходів, зокрема щодо передопераційної механічної очистки кишки, інтраопераційного дренажу та обсягу хірургічного втручання. Останнім часом багато досліджень спрямовані на вивчення впливу кишкової флори на неспроможність анастомозу. Неспроможність анастомозу класифікують на 3 ступені відповідно до тяжкості: Ступінь А - без явних клінічних симптомів і ознак, що не потребує спеціального втручання, Ступінь В - неспецифічні клінічні симптоми, що потребують спостереження та консервативного лікування, ступінь С – перитоніт, що вимагає повторного хірургічного втручання [5].

Крім того, встановлення діагнозу неспроможності анастомозу має ґрунтуватись на комплексному дослідженні пацієнта, яке поєднує клінічну,

лабораторну та рентгенологічну картину та класифікуватись за ISREC і Clavien-Dindo [6]. Основними проявами можуть бути рецидивуюча лихоманка та наявність постійного болю в животі в поєднанні з ростом показників прокальцитоніну, С-реактивного білка та лейкоцитозу [7]. Виділення калу або гною з черевної порожнини в ділянці розрізу або в дренажі свідчить про неспроможність класу С [8].

Наявність вільного повітря по рентгеновському знімку або по даних комп'ютерної томографії, пальцевий ректальний огляд або дані колоноскопії свідчать про неспроможність анастомозу, що вимагає повторного хірургічного лікування [9].

Серед основних факторів ризику залишається чоловіча стать, адже чоловіки мають вужчий таз, що призводить до важкого доступу під час операції та подовження тривалості операції [10]. Ретроспективне дослідження показало, що розміри тазу можуть бути корисними прогностичними факторами для НА [11]. Інша можлива причина є те, що чоловіки мають більше вісцерального жиру аніж жінки, що може негативно впливати на обмін речовин і подовжувати тривалість операції через технічні труднощі [12]. Хірургічне втручання у людей з ожирінням технічно складніше аніж у худих людей, що теж може збільшувати ризик розвитку неспроможності [13]. У літературі є дані, які свідчать про те, що ожиріння стає фактором ризику неспроможності анастомозу при дуже низьких ректальних анастомозах. У деяких дослідженнях було показано, що індекс маси тіла вище 30 кг/м² є незалежним негативним прогностичним фактором ризику неспроможності анастомозу [14].

Деякі автори виявили, що вимірювання вісцерального жиру при комп'ютерній томографії є більш чутливим фактором, ніж індекс маси тіла (ІМТ), для прогнозування розвитку даного ускладнення [15].

Проте недоїдання та кахексія теж негативно впливають на загоєння анастомозу, адже нижчі рівні альбуміну перед операцією та в ранній післяопераційній період збільшують частоту неспроможності. [16]. Зокрема встановлено, що передопераційний рівень альбуміну менше 3,5 г/л є значущим фактором ризику неспроможності анастомозу [17].

У хворих на цукровий діабет спостерігаються метаболічні зміни та слабка протиінфекційна здатність, що веде до сповільненого загоєння анастомозу. Проте наступний мета-аналіз показав, що цукровий діабет прямо не впливав на кількість ускладнень [18].

Інше ж проспективне когортне дослідження припустило, що неспроможність анастомозу була пов'язана з інтраопераційною гіперглікемією, а не з діабетом [28].

Неoad'ювантна хіміопроменева терапія зменшує пухлинне навантаження, проте одне з досліджень, яке оцінювало ступінь пошкодження краю анастомозу у пацієнтів після неoad'ювантного хіміопроменевого лікування, показало що променева терапія вплинула на щільність мікросудин і спричинила радіаційне пошкодження анастомозу [19].

Крім того, результати рандомізованого контрольованого дослідження пацієнтів після резекції прямої кишки, продемонстрували прямий взаємозв'язок

між проведенням передопераційної променевої терапії та розвитком стенозу анастомозу [20].

Всупереч цим висновкам, мета-аналіз показав, що неоад'ювантна терапія не збільшує частоту неспроможності анастомозу [21].

Інші фактори ризику пов'язують з використанням кортикостероїдів та нестероїдних протизапальних препаратів, передозуванням алкоголю, курінням та анемією [22].

Водночас, для зменшення ризику розвитку ускладнень при модифікованих факторах слід вжити заходи, спрямовані на покращення загального стану пацієнта перед операцією, зокрема корегуючи водно-електролітний баланс, рівень глюкози в крові та артеріального тиску, покращити ентеральне живлення за допомогою білкових сумішей та збільшити фізичне навантаження для розвитку толерантності до операції [23]. Багато досліджень показують негативний вплив нестероїдних протизапальних середників на загоєння анастомозу [24]. Однак інші дослідники не знайшли взаємозв'язку між призначенням нестероїдних протизапальних середників в периопераційному періоді та неспроможністю анастомозу [25].

Нові дослідження показують ще один новий потенціальний предиктор неспроможності анастомозу, а саме високе бактеріологічне навантаження в дренажній рідині [26].

Окрім того, одне з багатоцентрових досліджень, яке вивчало залежність С-реактивного білка та рівень бактеріологічного навантаження в дренажній рідині виявило прямий зв'язок з неспроможністю анастомозу [27].

Однак дані дослідження все ж не працюють в ургентних випадках при зменшенні тривалості передопераційної підготовки та хірургічному лікуванні в умовах перитоніту чи кишкової непрохідності. Ретроспективні дослідження вказують на ургентне хірургічне лікування, як основний фактор ризику неспроможності анастомозу та летальності [28].

У плановій хірургії при відсутності протипоказів при виборі доступу перевага надається лапароскопічним операціям, проте багато досліджень не показують суттєвої різниці в ускладненнях між лапароскопічними та відкритими доступами [29].

Хоча при лапароскопічних доступах є деякі недоліки, зокрема, неадекватні кути зрізу на прямій кишці, проте вони мають ряд переваг, серед яких зменшення крововтрати та зменшення післяопераційного больового синдрому. Ретроспективні дослідження все ж показують, що лапароскопічна та роботизована хірургія значно зменшує ризик післяопераційних ускладнень, зокрема і неспроможності анастомозу [30].

Низький анастомоз в обмеженому тазовому просторі є абсолютним фактором ризику неспроможності анастомозу [31].

Крім того, багато досліджень розділяють типи анастомозу для аналізу післяопераційних ускладнень на степлерний, ручний, анастомоз «кінець в кінець», «бік у бік» та «кінець у бік». Вважається, що степлерний анастомоз зменшує ризик неспроможності за рахунок зменшення маніпуляції з тканинами та меншого часу для контамінації збудників [32].

Проте інші дослідження показують, що степлерні анастомози є не настільки безпечними [33].

Нещодавнє дослідження показало, що анастомоз «кінець у бік» в порівнянні з анастомозом «кінець в кінець» суттєво зменшує показники неспроможності [34].

Інше дослідження підтвердило цей висновок та обґрунтувало, що при використанні даного варіанту покращується перфузія тканин [35].

Досі немає консенсусу щодо рівня лігування нижньої брижової артерії, є два варіанти: прямий варіант при лігуванні кореня НБА, що дозволяє адекватно видалити всі лімфатичні вузли та лігування нижче відходження лівої ободової артерії, це покращує кровопостачання кишки проте збільшує ризик залишення окремих лімфатичних вузлів, та не дозволяє провести адекватну їх дисекцію [36].

Одним із найважливіших факторів ризику неспроможності анастомозу є відстань шва від анального краю. Рульє та ін. показали що неспроможність анастомозу в 6,5 разів вища в анастомозах, розташованих менше ніж на 5 см від анального краю [37].

Мета-аналіз шести досліджень, пов'язаних із резекцією прямої кишки, виявив, що низький ректальний анастомоз був пов'язаний із високим ризиком неспроможності анастомозу.

В іншому дослідженні за участю 1392 пацієнтів з РПК частота негерметичності анастомозу становила 4,7% [38].

Раніше кровотік анастомозу здебільшого можна було оцінити за допомогою спостереження за зміною кольору кишки та пальпацією судин для визначення їх пульсації, що значно залежало від суб'єктивного досвіду хірурга. Проте застосування люмінесцентного барвника ICG дозволило полегшити оцінку кровопостачання анастомозу та уникати дистальної ішемії, демонструючи його потенціал у профілактиці неспроможності анастомозу. Нещодавні дослідження показали, що візуалізація в ближньому інфрачервоному діапазоні (NIR) з використанням індоціанінового зеленого має потенційну користь при оцінці судинної перфузії в місці анастомозу [39].

Ручне чи механічне виконання анастомозу залишається предметом дебатів. Кілька досліджень, у яких оцінювали колоректальні анастомози зі скобами та зшиті вручну, не виявили різниці в показниках післяопераційної неспроможності.

Багатоцентрове дослідження не показало достовірної різниці між ускладненням у вигляді неспроможності анастомозу та наявності тазового дренажу. Одне з досліджень натомість встановило, що наявність тазового дренажу підвищує ймовірність післяопераційної кишкової непрохідності та неспроможності анастомозу. [40] Інше дослідження показало, що у хворих після хірургічного лікування раку прямої кишки наявність дренажу забезпечувало зменшення накопичення рідини в тазу та запобігало розвитку абсцесу, що в свою чергу забезпечувало профілактику післяопераційної неспроможності [41].

Немає єдиного консенсусу щодо встановлення газовідвідної трубки. З одного боку це забезпечує зменшення тиску в анальному каналі та зменшує контамінацію анастомозу збудниками, проте з іншого завдає хворим дискомфорт у ранньому

післяопераційному період. Отже, встановлення газовідвідної трубки може потенційно зменшувати дане ускладнення у хворих з факторами ризику неспроможності анастомозу.

Немає єдиної думки щодо зв'язку між наявністю превентивної стоми та неспроможності анастомозу. Ретроспективне дослідження встановило, що наявність превентивної стоми не було пов'язано з виникненням неспроможності анастомозу проте її наявність зменшує тяжкість перебігу та потребу у повторних хірургічних втручаннях.

Проте слід враховувати фактори ризику неспроможності анастомозу при формуванні превентивної стоми, адже економічний тягар для пацієнта, інвалідизація, постійний догляд та післяопераційні грижі можуть також потенційно погіршувати якість життя пацієнта.

При виборі, яку саму стому формувати результати показують, що хоча ілеостома пов'язана з вищим ризиком кишкової непрохідності та втратою електролітів, проте частота пролапсу, ретракції, післяопераційної грижі, параколостомічної грижі та інфекції були набагато нижчими в порівнянні з пацієнтами зі сформованою колостомою. Крім того пацієнти без відведеної стоми мають вищий ризик ускладнення у вигляді неспроможності анастомозу, зокрема хворі з добовим об'ємом калу більше 100 мл/добу протягом 2 діб мають високу загрозу повторних операцій та розвитку перитоніту. Отже, превентивна стома не є рекомендованою для всіх пацієнтів, а лише для пацієнтів із факторами ризику неспроможності анастомозу, для зменшення ризику повторних операцій [42].

При оцінці неспроможності анастомозу у хворих без факторів ризику та технічних помилок під час операції не встановлено значного зменшення даного ускладнення, що наштовхнуло дослідників на пошук нових факторів, що можуть сприяти розвитку неспроможності. Отже, встановлено взаємозв'язок між кишковою мікробіотою та ризиком виникнення неспроможності анастомозу. Конкретний механізм кишкового мікробного дисбактеріозу ще не до кінця не вивчений, проте досліджено, що зменшення корисної мікробіоти забезпечує розвиток несприятливої та відповідно збільшує ризик виникнення неспроможності анастомозу. Ван Прагф та інші виявили, що висока кількість *Lachnospiraceae* і *Bacteroidaceae* зумовлює зменшення неспроможності анастомозу, адже ці бактерії забезпечують функціонування слизового шару. *Lactobacillus* може сприяти секретії активних форм кисню (АФК) НАДФН-оксидазою 1 (Nox1), посилюючи проліферацію та міграцію епітеліальних клітин та підтримує кишковий бар'єр, крім того пригнічуючи патогени, що сприяє кращому загоєнню анастомозу [44].

Після зовнішнього чи внутрішнього подразнення мікробіота трансформується в патогенну та високовірулентну. Зокрема, *Enterococcus faecalis* сприяє деградації колагену, що потенційно призводить до неспроможності анастомозу.

Крім того *E. faecalis* також може зв'язувати та гіперактивувати плазмінотензіноген людини (PLG), викликаючи супрафізіологічний колагеноліз [43].

У моделі щурів, які отримували передопераційну променевою терапію перед хірургічним лікуванням, Olivás та інші виявили, що частота неспроможності анастомозу була вищою в групі, яка отримувала променевою терапію та колонізацію *Pseudomonas aeruginosa*, ніж у групі, яка отримувала лише променевою терапію [36]. Причина може полягати в індукованих променевою терапією фенотипічних змінах штаму, які виявляють підвищену колагеназну активність, високу інвазивність і руйнування епітеліальних клітин кишки. Крім того, морфін також може індукувати трансформацію *P. aeruginosa* до більш вірулентного фенотипу, що призводить до руйнування шару кишкового слизу [12].

Аналізуючи склад штамів у зразках тканин пацієнтів з раком прямої кишки, Міма та інші повідомили про кореляцію між високою чисельністю роду *Bifidobacterium* і підвищеним ризиком післяопераційної неспроможності анастомозу. Автори припустили, що *Bifidobacterium* може сприяти розвитку неспроможності, впливаючи на кровотік і постачання кисню до анастомозу або іншої кишкової мікробіоти, зумовлюючи погану перфузію та гіпоксію тканин [50].

Передопераційна підготовка товстої кишки включає в себе прийом пероральних проносних засобів та очисні клізми. Проте рутинне використання механічної підготовки кишки є суперечливими. Метааналіз не встановив переваг даного методу підготовки та не знайшов зв'язку між неспроможністю анастомозу та механічної підготовки кишки. Інше ж дослідження не показало достовірного впливу на ступінь тяжкості неспроможності анастомозу [44].

Останніми роками автори показали, що комбінована передопераційна механічна та пероральна підготовка кишки антибіотиками призвела до значного зниження ризику неспроможності анастомозу [23].

Кращим варіантом було використання пероральних антибіотиків, що впливають на патогенну кишкову мікробіоту, та дозволяють зменшувати ризик неспроможності анастомозу. Нещодавній метааналіз підтвердив дані результати та надав перевагу пероральному прийому антибіотиків в передопераційний період в порівнянні з внутрішньовенним.

Крім того, селективні антибіотики можуть бути більш ефективними аніж антибіотики широкого спектру дії. Це може бути пов'язано з селективним знищенням патогенних бактерій. Перевагу надають таким пероральним антибіотикам як тобраміцин, колістин і амфотерицин В [42].

Для оцінки факторів ризику неспроможності анастомозу використовують шкалу Агатсона та ступінь кровотечі під час операції, тривалість операції, кількість лейкоцитів та інтраопераційний об'єм інфузії. Проспективне дослідження показало надійність та ефективність комбінації використання шкали Агатсона та даних факторів ризику [42]. Шкала Агатсона дозволяє встановити під час комп'ютерної томографії ступінь кальцифікації коронарних артерій і, як наслідок, спрогнозувати якість кровопостачання анастомозу. Відомо, що вживання алкоголю та куріння негативно впливають на загоєння ран. Аналогічно відбувається і з анастомозом в курців, гірше кровопостачання сприяє вищому ризику неспроможності

анастомозу. Квак та ін. повідомили, що судинна ішемія внаслідок вазоконстрикції та мікротромбозів, спричинених нікотинном, разом із клітинною гіпоксією, спричиненою монооксидом вуглецю, пригнічує мікроциркуляцію в ділянці анастомозу у курців [45].

Передопераційна хіміопроменева терапія є частиною мультимодального лікування і зазвичай рекомендована пацієнтам з місцево-поширеним раком прямої кишки з наступним хірургічним втручанням з використанням принципів ТМЕ.

Існують ретроспективні дослідження, які повідомляють про зв'язок між передопераційною променевою терапією та неспроможністю анастомозу.

Рандомізоване контрольоване дослідження за участю 318 пацієнтів з раком прямої кишки дійшло висновку, що передопераційна променева терапія підвищує ризик неспроможності анастомозу. Частота неспроможності анастомозу становила 20,2% у пацієнтів, які отримували передопераційну променеву терапію та лише 5-фторурацил, і 23,6%, якщо цю терапію поєднували з оксаліплатином, порівняно з 8,5% у пацієнтів з передопераційною хімотерапією без опромінення [46].

Проте інші проспективні випробування та когортні дослідження не показали статистично значущого зв'язку між неoad'ювантною терапією та неспроможністю анастомозу. Ці результати були підтверджені іншими авторами в мета-аналізі, показавши, що неoad'ювантна терапія, очевидно, не збільшує частоту післяопераційної неспроможності анастомозу після низької передньої резекції при РПК [47].

Анемія була описана як фактор ризику неспроможності анастомозу. Гемоглобін пов'язаний з перфузією та оксигенацією країв анастомозу, залишається важливим фактором для загоєння анастомозу. Наразі це є предметом дебатів, і кілька авторів показали, що рівень гемоглобіну менше 110 г/л підвищує ризик неспроможності анастомозу, що пояснюється зниженням здатності транспортувати кисень до тканин і подальшим ризиком ішемії [48].

Операційна крововтрата та переливання крові були незалежно пов'язані з підвищеним ризиком неспроможності анастомозу. Втрата крові може спричинити ішемію анастомозу і, отже, погіршити загоєння анастомозу. Переливання крові може викликати імунологічне пригнічення, тим самим збільшуючи ризик контамінації патогенних збудників в ділянці анастомозу [49].

Доведено, що наявність супутніх захворювань у пацієнтів є фактором ризику неспроможності анастомозу, зокрема цукровий діабет, серцево-судинні захворювання, обструктивне захворювання легень і ниркова недостатність, призводять до вищого індексу коморбідності Чарльсона (CCI) та були зазначені як фактори ризику. Tian та ін. виявили, що пацієнти з балом CCI ≥ 3 мали в 1,82 рази вищий ризик неспроможності анастомозу порівняно з пацієнтами з нульовим балом CCI [50].

Вага та стан харчування є важливими факторами при оцінці пацієнтів перед операцією. Втрата ваги та недоїдання перед операцією відіграють важливу роль у неспроможності анастомозу, деякі дослідження підтверджують цей зв'язок [53].

Kwag та ін. у своєму аналізі дійшли висновку, що пацієнти з нутритивною недостатністю мають вищий рівень ускладнень після колоректальної хірургії [50].

Проведено аналіз результатів лікування та післяопераційних хірургічних ускладнень у 100 хворих з аденокарциномою прямої кишки I-IV стадій, які проходили лікування в КНП «ПКОЦ ІФ ОР». Розвиток ускладнень різної складності після хірургічного етапу лікування було відмічено у 30% хворих на РПК, серед них найбільша частка займали ускладнення класу А. Розподіл ускладнень проводили згідно класифікації Clavien-Dindo. В загальній структурі хірургічні ускладнення розподілилися наступним чином: неспроможність анастомозу, злукова кишкова непрохідність/ілеус, гнійні ускладнення, евентерація. За хірургічним доступом було проведено 40 лапаротомних операцій. Середня тривалість оперативного втручання склала ± 160 хвилин. У більшості хворих були використані ручні циркулярні анастомози. Середній розмір пухлини склав $\pm 4,7$ см.

Хворі, яким під час операції було збережено ліву ободову артерію склала 5,2% та 94,8%, котрим було лігвано нижню брижову артерію без збереження лівої ободової артерії. При аналізі проведеного неoad'ювантного лікування у хворих з РПК 77,3% хворих отримали курс дистанційної гамма терапії та 22,7% хворим на I-му етапі було проведено хірургічне лікування. Потенціювання під час курсу дистанційної гамма терапії препаратами фторафуру або капецитабін у проводили 21,7% хворим.

Обговорення результатів. Після аналізу публікацій у базі даних PubMED були визначені найбільш вагомі фактори ризику для виникнення хірургічних ускладнень у пацієнтів із раком прямої кишки. Серед них виявлені такі аспекти, як вік, стать, розмір зшиваючого апарату, наявність стоми, тривалість операції, розмір пухлини, доступ, час від завершення променевої терапії до хірургічного етапу лікування, анемія, ІМТ. Неспроможність анастомозу є основним ускладненням що підвищує післяопераційну летальність. Частота неспроможності анастомозу у різних дослідженнях варіює від 2 до 19 %, смертність пов'язана з нею становить від 0,8 до 27 % [6].

Неспроможність анастомозу має негативний вплив як на летальність так і на безрецидивну виживаність пацієнтів. Значні відмінності у кількості неспроможностей анастомозу може бути пов'язана з їх різною частотою виявлення в залежності від клінічної картини.

Міжнародна дослідницька група раку прямої кишки опублікувала спеціальні рекомендації щодо визначення негерметичності анастомозу та системи класифікації їх тяжкості. Пізніше було опубліковано численні дослідження, які модифікували консенсус Дельфі щодо визначення та лікування неспроможності анастомозу в колоректальній хірургії [51].

У літературі є численні дослідження, які визначили численні фактори ризику, пов'язані з неспроможністю анастомозу після операції, фактори, які можна розділити на місцеві та загальні фактори; перед-, інтра- або післяопераційні фактори; а також модифіковані чи немодифіковані фактори ризику [46]. Численні дослідження виявили кілька факторів ризику, але, на жаль, все ще неможливо точно

передбачити виникнення неспроможності у конкретного пацієнта [52].

Було показано, що чоловіча стать є незалежним фактором ризику неспроможності анастомозу при всіх типах колоректального анастомозу. Jannasch та ін. встановили що чоловіча стать у 1,7 разів збільшує ймовірність неспроможності анастомозу, адже чоловічий вузький таз технічно складніший при виконанні як відкритої так і лапароскопічної операції. [53]

Однак, ураховуючи розбіжності у отриманих даних літературних джерел, було проведено додатковий аналіз факторів ризику у пацієнтів, які отримали хірургічне лікування в КНП "ПКОЦ ІФ ОР". З'ясовано, що статистично достовірно у 3,44 рази збільшує ймовірність виникнення ускладнень після хірургічного лікування РПК чоловіча стать, проведення променевої терапії на І етапі лікування - у 3,04 рази, мають значення також індекс маси тіла більше 25 і відстань пухлини від ануса більше 5 см.

Висновки. Незважаючи на прогрес у лікуванні раку прямої кишки та розвиток молекулярно-генетичної діагностики, яка дає змогу розуміння біології цього виду раку. Золотим стандартом залишається хірургічний метод лікування. Частота неспроможності анастомозу як одного з найгірших ускладнень після введення концепції тотального неoad'ювантного лікування залишається високою. Для зменшення кількості даних ускладнень слід прицільно вивчати фактори ризику перед операцією, що сприяє більш індивідуалізованому підходу до лікування. Серед найчастіших факторів ризику відносять чоловіча стать, вік, неoad'ювантне лікування, операційна крововтрата та гемотрансфузія, цукровий діабет, зокрема інтраопераційна гіперглікемія, анемія, тривалість операції, ІМТ, зокрема наявність вісцерального жиру, кальцифікація та кардіосклероз артерій, що зменшує перфузію тканин та інші. Для зменшення ризику неспроможності анастомозу слід враховувати модифіковані фактори та здійснювати їх корекцію, зокрема покращення водно-електролітного балансу, зменшення ІМТ, зменшення тривалості операції, зменшення інтраопераційної крововтрати, у кахектичних хворих покращення білкового балансу та застосування лапароскопічного доступу з використанням ICG технології, для інтраопераційної оцінки кровопостачання анастомозу. У нашому дослідженні з'ясовано, що статистично достовірно у 3,44 рази збільшує ймовірність виникнення ускладнень після хірургічного лікування РПК чоловіча стать, проведення променевої терапії на І етапі лікування - у 3,04 рази, мають значення також індекс маси тіла більше 25 і відстань пухлини від ануса більше 5 см.

References.

1. Boström P, Haapamäki MM, Rutegård J, et al. Population-based cohort study of the impact on postoperative mortality of anastomotic leakage after anterior resection for rectal cancer. *BJS Open*. 2019;3(1):106-111. doi: 10.1002/bjs5.50106.
2. Arron MNN, Greijden NG, Ten Broek RPG, et al. Trends in risk factors of anastomotic leakage after colorectal cancer surgery (2011-2019): A Dutch population-based study. *Colorectal Dis*. 2021;23(12):3251-3261. doi:10.1111/codi.15911
3. Ha GW, Kim JH, Lee MR. et al. Oncologic impact of anastomotic leakage following colorectal cancer surgery: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. 2017;24(11):3289-3299. doi: 10.1245/s10434-017-5881-8.
4. Fedorenko, ZP, Sumkina, OV, Gorokh YeL (2023). *Rak v Ukraini, 2021–2022. Zakhvoryuvanist, smertnist, pokaznyky diyalnosti onkologichnoyi sluzhby / za red. A.F. Shypka. Byuletyn Natsionalnogo kantser-reyestru Ukrainy*, 23, 129.
5. Rahbari NN, Weitz J, Hohenberger W, et al. Definition and grading of anastomotic leakage following anterior resection of the rectum: a proposal by the international study group of rectal cancer. *Surgery*. 2010;147(3):339-351. doi: 10.1016/j.surg.2009.10.012.
6. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209-249. doi: 10.3322/caac.21660.
7. Boström P, Haapamäki MM, Rutegård J, et al. Population-based cohort study of the impact on postoperative mortality of anastomotic leakage after anterior resection for rectal cancer. *BJS Open*. 2019;3(1):106-111. doi: 10.1002/bjs5.50106.
8. Jutesten H, Buchwald P, Angenete E, et al. High risk of low anterior resection syndrome in long-term follow-up after anastomotic leakage in anterior resection for rectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2021;65(10):1264-1273. doi: 10.1097/dcr.0000000000002334
9. Ha GW, Kim JH, Lee MR. et al. Oncologic impact of anastomotic leakage following colorectal cancer surgery: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. 2017;24(11):3289-3299. doi: 10.1245/s10434-017-5881-8.
10. Zhou C, Wu X-r, Liu X-h, et al. Male gender is associated with an increased risk of anastomotic leak in rectal cancer patients after total mesorectal excision. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2018;6(2):137-143.
11. Yu ZL, Liu XH, Liu HS, et al. Impact of pelvic dimensions on anastomotic leak after anterior resection for patients with rectal cancer. *Surg Endosc*. 2021;35(5):2134-2143. doi: 10.1007/s00464-020-07617-1.
12. Verduin WM, Warps AK, van den Helder R, et al. Visceral fat and anastomotic leakage after colon cancer resection. *Dis Colon Rectum*. 2021;64(2):163-170. doi: 10.1097/dcr.0000000000001779.
13. Nugent TS, Kelly ME, Donlon NE, et al. Obesity and anastomotic leak rates in colorectal cancer: a meta-analysis. *Int J Colorectal Dis*. 2021;36(9):1819-1829. doi: 10.1007/s00384-021-03909-7.
14. Nikolian V.C., Kamdar N.S., Regenbogen S.E., et al. Anastomotic leak after colorectal resection: A population-based study of risk factors and hospital variation. *Surgery*. 2017;161:1619–1627. doi: 10.1016/j.surg.2016.12.033.

15. Yang T., Wei M., He Y., Deng X., et al. Impact of visceral obesity on outcomes of laparoscopic colorectal surgery: A meta-analysis. *ANZ J. Surg.* 2015;85:507–513. doi: 10.1111/ans.13132.
16. Xu H, Kong F. et al. Malnutrition-Related factors increased the risk of anastomotic leak for rectal cancer patients undergoing surgery. *Biomed Res Int.* 2020;2020:5059670. doi: 10.1155/2020/5059670.
17. Shimura T., Toiyama Y., Hiro J., et al. Monitoring perioperative serum albumin can identify anastomotic leakage in colorectal cancer patients with curative intent. *Asian J. Surg.* 2018;41:30–38. doi: 10.1016/j.asjsur.2016.07.009.
18. Lin X, Li J, Chen W, et al. Diabetes and risk of anastomotic leakage after gastrointestinal surgery. *J Surg Res.* 2015;196(2):294-301. doi: 10.1016/j.jss.2015.03.017.
19. Reudink M, Huisman DE, van Rooijen SJ, et al. Association between intraoperative blood glucose and anastomotic leakage in colorectal surgery. *J Gastrointest Surg.* 2021;25(10):2619-2627. doi: 10.1007/s11605-021-04933-2.
20. Qin Q, Zhu Y, Wu P, et al. Radiation-induced injury on surgical margins: a clue to anastomotic leakage after rectal-cancer resection with neoadjuvant chemoradiotherapy? *Gastroenterol Rep (Oxf).* 2019;7(2):98-106. doi: 10.1093/gastro/goy042.
30. Qin Q, Ma T, Deng Y, et al. Impact of preoperative radiotherapy on anastomotic leakage and stenosis after rectal cancer resection: post Hoc analysis of a randomized controlled trial. *Dis Colon Rectum.* 2016;59(10):934-942. doi: 10.1097/dcr.0000000000000665.
21. Hu MH, Huang RK, Zhao RS, et al. Does neoadjuvant therapy increase the incidence of anastomotic leakage after anterior resection for mid and low rectal cancer? A systematic review and meta-analysis. *Colorectal Dis.* 2017;19(1):16-26. doi: 10.1111/codi.13424.
22. Huang Y, Tang SR, Young CJ. et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and anastomotic dehiscence after colorectal surgery: a meta-analysis. *ANZ J Surg.* 2018;88(10):959-965. doi: 10.1111/ans.14322.
23. Boelens PG, Heesakkers FF, Luyer MD, et al. Reduction of postoperative ileus by early enteral nutrition in patients undergoing major rectal surgery: prospective, randomized, controlled trial. *Ann Surg.* 2014;259(4):649-655. doi: 10.1097/sla.0000000000000288.
24. Iversen H, Ahlberg M, Lindqvist M, et al. Changes in clinical practice reduce the rate of anastomotic leakage after colorectal resections. *World J Surg.* 2018;42(7):2234-2241. doi: 10.1007/s00268-017-4423-7.
25. Hultberg D K, Angenete E, Lydrup ML, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of anastomotic leakage after anterior resection for rectal cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2017;43(10):1908-1914. doi: 10.1016/j.ejso.2017.06.010.
26. Ge W, Gong HY, Xia YQ, et al. Bacteriological concentration of peritoneal drainage fluid could make an early diagnosis of anastomotic leakage following rectal resection. *Sci Rep.* 2021;11(1):23156. doi: 10.1038/s41598-021-02649-6.
27. Sparreboom CL, Komen N, Rizopoulos D, et al. A multicentre cohort study of serum and peritoneal biomarkers to predict anastomotic leakage after rectal cancer resection. *Colorectal Dis.* 2020;22(1):36-45. doi: 10.1111/codi.14789.
28. Bakker IS, Grossmann I, Henneman D, et al. Risk factors for anastomotic leakage and leak-related mortality after colonic cancer surgery in a nationwide audit. *Br J Surg.* 2014;101(4):424-432. discussion 432. doi:10.1002/bjs.9395.
29. Stevenson ARL, Solomon MJ, Brown CSB, et al. Disease-free survival and local recurrence after laparoscopic-assisted resection or open resection for rectal cancer: the Australasian laparoscopic cancer of the Rectum randomized clinical trial. *Ann Surg.* 2019;269(4):596-602. doi: 10.1097/sla.00000000000003021.
30. Wei D, Johnston S, Goldstein L, et al. Minimally invasive colectomy is associated with reduced risk of anastomotic leak and other major perioperative complications and reduced hospital resource utilization as compared with open surgery: a retrospective population-based study of comparative effectiveness and trends of surgical approach. *Surg Endosc.* 2020;34(2):610-621. doi: 10.1007/s00464-019-06805-y.
31. Jongen ACHM. Novel insights in the pathophysiology of colorectal anastomotic leakage. Maastricht University. 2019. 10.26481/dis.20190926aj
32. Luglio G, Corcione F. Stapled versus handsewn methods for ileocolic anastomoses. *Tech Coloproctol.* 2019;23(11):1093-1095. doi: 10.1007/s10151-019-02105-8.
33. Espin E, Vallibera F, Kreisler E, Biondo S. Clinical impact of leakage in patients with handsewn vs stapled anastomosis after right hemicolectomy: a retrospective study. *Colorectal Dis.* 2020;22(10):1286-1292. doi: 10.1111/codi.15098.
34. McKechnie T, Sharma S, Daniel R, et al. End-to-end versus end-to-side anastomosis for low anterior resection: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Surgery.* 2021;170(2):397-404. doi: 10.1016/j.surg.2020.12.030.
35. Kato H, Ishida T, Nitori N, et al. Efficacy of side-to-end anastomosis to prevent anastomotic leakage after anterior resection for rectal cancer. *Mol Clin Oncol.* 2022;16(2):44. doi: 10.3892/mco.2021.2477.
36. Tang X, Zhang M, Wang C, et al. Preservation of the left colic artery and superior rectal artery in laparoscopic surgery can reduce anastomotic leakage in sigmoid colon cancer. *J Minim Access Surg.* 2021;17(2):208-212. doi: 10.4103/jmas.JMAS_15_20.
37. Rullier E., Laurent C., Garrelon J.L., et al. Risk factors for anastomotic leakage after resection of rectal cancer. *BJS.* 2003;85:355–358. doi: 10.1046/j.1365-2168.1998.00615.x.
38. Killingback M., Barron P., Dent O. Elective resection and anastomosis for colorectal cancer: A prospective audit of mortality and morbidity 1976–1998. *ANZ J. Surg.* 2002;72:689–698.
40. Safiejko K, Tarkowski R, Kozlowski TP, et al. Safety and efficacy of indocyanine green in colorectal cancer surgery: a systematic review and meta-analysis of 11,047 patients. *Cancers (Basel).* 2022;14(4):1036. doi: 10.3390/cancers14041036.

41. Rondelli F, Bugiantella W, Vedovati MC, et al. To drain or not to drain extraperitoneal colorectal anastomosis? A systematic review and meta-analysis. *Colorectal Dis.* 2014;16(2):O35-O42.
42. Shiomi A, Ito M, Saito N, et al. Diverting stoma in rectal cancer surgery. A retrospective study of 329 patients from Japanese cancer centers. *Int J Colorectal Dis.* 2011;26(1):79-87. doi: 10.1007/s00384-010-1036-0.
43. Lukic J, Chen V, Strahinic I, et al. Probiotics or prohealers: the role of beneficial bacteria in tissue repair. *Wound Repair Regen.* 2017;25(6):912-922. doi: 10.1111/wrr.12607.
44. Mima K, Sakamoto Y, Kosumi K, et al. Mucosal cancer-associated microbes and anastomotic leakage after resection of colorectal carcinoma. *Surg Oncol.* 2020;32:63-68. doi: 10.1016/j.suronc.2019.11.005.
45. Sangiorgio G, Vacante M, Basile F, et al. Oral and parenteral vs. Parenteral antibiotic prophylaxis for patients undergoing laparoscopic colorectal resection: an intervention review with meta-analysis. *Antibiotics (Basel).* 2021;11(1):21. doi: 10.3390/antibiotics11010021.
46. Kwak H.D., Kim S.-H., Kang D.W., et al. Risk Factors and Oncologic Outcomes of Anastomosis Leakage After Laparoscopic Right Colectomy. *Surg. Laparosc. Endosc. Percutaneous Tech.* 2017;27:440-444. doi: 10.1097/SLE.0000000000000471.
47. Lawler J., Choynowski M., Bailey K., et al. Meta-analysis of the impact of postoperative infective complications on oncological outcomes in colorectal cancer surgery. *BJS Open.* 2020;4:737-747. doi: 10.1002/bjs5.50302.
48. Olsen B.C., Sakkestad S.T., Pfeffer F., et al. Rate of Anastomotic Leakage After Rectal Anastomosis Depends on the Definition: Pelvic Abscesses are Significant. *Scand. J. Surg.* 2019;108:241-249. doi: 10.1177/1457496918812223.
49. Rahbari N.N., Weitz J., Hohenberger W., et al. Definition and grading of anastomotic leakage following anterior resection of the rectum: A proposal by the International Study Group of Rectal Cancer. *Surgery.* 2010;147:339-351. doi: 10.1016/j.surg.2009.10.012.
50. Van Helsen C.P., Jongen A.C., De Jonge W.J., et al. Consensus on the definition of colorectal anastomotic leakage: A modified Delphi study. *World J. Gastroenterol.* 2020;26:3293-3303. doi: 10.3748/wjg.v26.i23.3293.
51. Martin G., Dupré A., Mulliez A., et al. Validation of a score for the early diagnosis of anastomotic leakage following elective colorectal surgery. *J. Visc. Surg.* 2015;152:5-10. doi: 10.1016/j.jviscsurg.2014.12.002.
52. Jannasch O., Klinge T., Otto R., et al. Risk factors, short and long term outcome of anastomotic leaks in rectal cancer. *Oncotarget.* 2015;6:36884-36893. doi: 10.18632/oncotarget.5170.
53. Alekseev M., Rybakov E., Khomyakov E., et al. Intraoperative Fluorescence Angiography as an Independent Factor of Anastomotic Leakage and a Nomogram for Predicting Leak for Colorectal Anastomoses. *Ann. Coloproctol.* 2021. doi: 10.3393/ac.2021.00171.0024.

UDC 616-071+616-006.6+616.348+616.351

RISK FACTORS AND PREVENTIVE MEASURES OF SURGICAL COMPLICATIONS IN THE TREATMENT OF RECTAL CANCER

Y.D. Partykevych^{1,2}, A.E. Kryzhanivska^{1,2}

*Ivano-Frankivsk National Medical University,
Department of Oncology,
2Municipal Non-Profit Enterprise "Prykarpatsky Clinical
Oncology Center of Ivano-Frankivsk Regional Council,"
Ivano-Frankivsk, Ukraine,
ORCID ID: 0000-0003-1166-5940,
e-mail: yura.doc.mymail@gmail.com
ORCID ID: 0000-0001-7720-7374,
e-mail: anna.nivska@gmail.com*

Abstract. Rectal cancer remains a relevant issue despite technological progress in staging and treatment. Currently, there is no established improvement in the survival of patients, even with various treatment concepts. In the morbidity structure of colorectal cancer, rectal cancer ranks fifth in men and sixth in women. In terms of mortality statistics, it is the fourth leading cause of death in men and the fifth in women. The diversity of preoperative treatment strategies, such as chemoradiotherapy or total neoadjuvant therapy, along with the choice between surgical intervention after neoadjuvant treatment and the "watch and wait" strategy, leads to uncertainty in improving outcomes.

Despite advanced surgical techniques, the availability of fast postoperative recovery programs, and patient rehabilitation, the risk of surgical complications remains high, especially after neoadjuvant treatment. One of the most threatening complications is the inability to perform anastomosis. The occurrence of this complication leads to a decline in overall survival and an increase in the number of local recurrences. This is associated with the delay of adjuvant treatment and possibly other immunobiological factors.

Treating anastomotic insufficiency is challenging, requiring an individual approach and the application of complex visualization methods for dynamic treatment control (Magnetic Resonance Imaging, Computed Tomography, endoscopy). Despite modern treatment methods for anastomotic insufficiency (endoVac systems), healing conditions involve diverting the fecal stream from the affected area through a colostomy or ileostomy, significantly reducing the quality of life for patients and leading to prolonged disability.

Factors such as gender, neoadjuvant therapy, hypoalbuminemia, anemia, and others determine the likelihood of postoperative complications. A thoughtful understanding of different strategies and risk factors can contribute to an individualized choice of treatment methods, potentially leading to improvement not only in local disease control, overall survival of rectal cancer patients but also enhancing their quality of life.

Objective. To assess the risk factors and effectiveness of preventive measures that can provide better outcomes for surgical treatment of patients with rectal cancer.

Methods. A search and analysis of publications in the PubMed database from 2015 to 2023 were conducted, focusing on data regarding the application of

neoadjuvant therapy in patients with rectal cancer. The analysis included treatment and postoperative surgical complications in patients with stage I-III (T1-4N0-2M0) rectal adenocarcinoma aged 40-80, who underwent radical treatment at the Clinical National Cancer Center "Regional Oncology Center in Ivano-Frankivsk" from 2016 to 2022. Statistical data processing was performed using licensed statistical analysis software Microsoft Excel and "Statistica 12.0."

Research Results. In our study, it was found that male gender statistically significantly increases the likelihood of complications after surgical treatment of rectal cancer by 3.44 times, the administration of radiation

therapy in the first stage of treatment by 3.04 times. Body mass index (BMI) over 25 and tumor distance from the anus greater than 5 cm also play a significant role.

Conclusions. Further research on the risk factors of surgical complications after radical treatment of rectal cancer will provide a more effective and personalized approach to selecting tactics for these patients.

Keywords: rectal cancer, neoadjuvant chemotherapy, total neoadjuvant treatment strategy, risk factors for postoperative complications, anastomotic insufficiency, complications of surgical treatment of rectal cancer, rectal cancer treatment, visualization methods for complications of rectal cancer.

Стаття надійшла в редакцію 17.12.2023 р.

Стаття прийнята до друку 27.02.2024 р.