

**Aleksandra Liberte**

# **Faktori, kas ietekmē komplikācijas anastomozes zonā taisnās zarnas vēža ķirurģijā**

## *Factors That Predict Anastomotic Complications in Rectal Cancer Surgery*

### **Anotācija**

Ķirurģija joprojām ir galvenā metode taisnās zarnas vēža multidisciplinārā ārstēšanā. Komplikāciju biežums, it īpaši anastomozes (zarnu savienojuma) vietā, var atšķirties un ir atkarīgs no daudziem faktoriem. Šī pētījuma mērķis ir noteikt slimnieku perioperatīvos faktorus, kas var paredzēt riskus un glābt pacientus no komplikācijām anastomozes vietā. Šajā pētījumā iekļauti taisnās zarnas vēža slimnieki, kurus no 2013. gada līdz 2018. gadam operēja divi onkoķirurģi Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas klīnikā “Latvijas Onkoloģijas centrs”, veicot sfinktersaudzējošas procedūras. Kopumā pētījumam tika atlasīti 123 pacienti. Vidējais vecums – 59 (26–86) gadi, no tiem 58% vīrieši. 32 pacientiem (27%) fiksētas 33 komplikācijas; striktūras konstatētas visbiežāk (24 no 33). Anastomozes plīsums ar pelviosepsi vai bez tās diagnosticēts 9 pacientiem (7,3%). Balstoties uz multifaktoru statistikas analīzi, neoadjuvantā staru terapija kombinācijā ar ķīmijterapiju bija ievērojami klīniski saistīta ar komplikāciju anastomozē ( $Wald = 0,35, p = 0,05$ ), bet perioperatīvais asins zudums specifiski ietekmēja anastomozes šuvju nepietiekamību ( $Wald = 4,09, p = 0,04$ ). Šis pētījums atklāja, ka preoperatīva anēmija ir riska faktors anastomozes šuvju nepietiekamībai. Savukārt neoadjuvantā ārstēšana kopumā var palielināt septisku komplikāciju risku. Turpmākie prospektīvie pētījumi var palīdzēt noteikt sīkāk citus riska faktorus un samazināt komplikāciju biežumu taisnās zarnas onkoķirurģijā.

**Atslēgvārdi:** taisnās zarnas vēzis, anastomozes šuvju nepietiekamība, plīsums, striktūra.

### **Ievads**

Visā pasaulē pieaug saslimstība un mirstība ar kolorektālo vēzi. Kolorektālais vēzis ir trešais izplatītākais vēzis un galvenais saslimstības

un mirstības cēlonis modernajā pasaulē. Taisnās zarnas vēzis veido aptuveni vienu trešdaļu no šīs statistikas [Bray et al. 2018: 394–424]. Multidisciplinārā pieejā ķirurģija joprojām ir galvenā taisnās zarnas vēža ārstēšanas metode [Lirici & Hüscher 2016: 226–233].

Komplikācijas anastomozes (zarnu savienojuma) vietā pēc taisnās zarnas rezekcijām veidojas dažādās perioperatīvās situācijās un svārstās no 2% līdz 20% [Jatal et al. 2016: 37–43]. No šīm komplikācijām visbīstamākā ir anastomozes šuvju nepietiekamība vai plīsums ar pelvioperitonītu un sepsi [Jasarovic et al. 2020: 2199–2204], kas svārstās no 1,8% līdz 10%. Šī biežuma atšķirība skaidrojama ar variatīvām definīcijām mūsdienu medicīnas literatūrā.

Vīriešu dzimums, preoperatīva staru terapija un ķīmijterapija, ķermeņa masas indekss (KMI), hipoalbuminēmija, protektīvās (sargājošās) stomas veidošana, ļoti zema (< 5 cm virs anālās atveres) anastomoze tiek uzskatīti par neatkarīgiem predektīviem faktoriem, kas var ietekmēt operācijas iznākumu un panākumus šajās lokalizācijās, ārstējot audzējus [Nakamura et al. 2017: 1238–1242].

Šī pētījuma mērķis ir aprakstīt dažus riska faktoros, kas varētu būt saistīti ar komplikācijām zarnu anastomozes zonā, slimniekiem ar taisnās zarnas vēzi pēc ķirurģiskās ārstēšanas. Par hipotēzi pieņemts fakts, ka anastomozes plīsums asociēts ar šādiem faktoriem: nepietiekama oksigēnācija asinīs (hroniskas plaušu slimības, smēķēšana, preoperatīvā anēmija), kardiovaskulārās slimības (ateroskleroze, albumīna trūkums) un ķirurģiskās īpatnības anastomozes formēšanā (anastomozes tips, tehnika, preoperatīvā staru terapija, iekaisums).

## 1. Materiāls un metodes

No 2013. gada līdz 2018. gadam Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas (RAKUS) stacionārā Latvijas Onkoloģijas centra ķirurģiskajā nodaļā tika veikta retrospektīva datubāzes analīze pacientiem pēc plānotām ķirurģiskajām manipulācijām (ar primāro anastomožu formēšanu).

Lēmumu par anastomožu formēšanas tehniku – ar stepleru vai ar roku šūta (manuāla) anastomoze – ķirurgs pieņēma katrā konkrētajā situācijā operācijas gaitā. Stepleru anastomozes gredzenu apskate un kvalitātes

kontrole (gaisa insuflācija) transanāli dažos gadījumos tika veikta regulāri. Visiem slimniekiem pēc neoadjuvantās ķīmijterapijas vai staru terapijas un ar zemu anastomozi (< 5 cm) tika veikta ileostomija. Stoma tika atstāta uz 6–8 nedēļām un aizvērta ķirurģiski tikai pēc anastomozes detalizētas izmeklēšanas (kolonoskopija, datortomogrāfija ar šķidru kontrastvielu), lai izslēgtu plīsumu vai striktūru.

Tika izmantoti šādi slimības vēstures un medicīnas dokumentācijas dati: vecums, dzimums, ĶMI, kardiovaskulārās slimības anamnēzē, cukura diabēts, *American Society of Anesthesiologist* klasifikācija, audzēja lokalizācija virs anālās atveres, neoadjuvantā staru terapija, operācijas laiks, anastomozes veids un attālums no anālās atveres, stomas klātbūtne, RAKUS Patoloģijas centra dati. Tie tika pārsūtīti uz digitālu datubāzi *ZohoCreator (Zoho Corporation Pvt.Ltd.)* prospektīvi.

Primārais pētījuma mērķis ir izskaidrot komplikācijas biežumu anastomozes vietā – anastomozes šuvju nepietiekamību un/vai striktūru (sašaurinājumu). Anastomozes plīsums tika definēts kā gastrointestinālā satura kolekcija vai abscesa klātbūtne mazajā iegurnī klīniski vai radioloģiski. Striktūra, savukārt, apsvērta kā anastomozes deformācija, izmeklējot pacienta taisno zarnu ar pirkstu, proktoloģiski, rektoskopiski vai kolonoskopiski.

Visi kvantitatīvie parametri tika uzrādīti kā vidējais aritmētiskais ar standartdeviāciju (SD). *Hi-kvadrāta* tests tika lietots, lai salīdzinātu nominālos datus (neoadjuvanta staru terapija, dzimums, stomas formēšana). Neatkarīgs t-tests vai neparametrisks *Mann-Whitney* tests tika pielietots univariāciju analīzē (vecums, hemoglobīna koncentrācija, operācijas ilgums, hospitalizācijas periods). Varbūtības koeficients (*p-value*) bija divfaktoru (*2-tailed*), un  $p < 0,05$  – kritērijs statistiski ticams. Faktori ar  $p < 0,10$  daudzfaktoru analīzē tika iekļauti turpmākajā multifaktoru loģistiskās regresijas analīzē. Visās statistiskajās kalkūlācijās izmantota *MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium 2020* datorprogrammatūras 19.2.6 versija.

## 2. Rezultāti

Šajā pētījumā iekļauti 123 slimnieki. Vidējais vecums – 59 (26–86) gadi. 58% pacientu bija vīrieši, 42% – sievietes. Stepleru anastomoze tika veikta

110 pacientiem (89%). 13 slimniekiem (11%) anastomoze tika formēta manuāli. Slimnieku demogrāfiskie pamatdati redzami 1. tabulā (skat. pielikumu).

Pēcoperāciju komplikācijas (33) tika konstatētas 32 pacientiem (27%) šajā sērijā. Vidējais pēcoperācijas novērošanas laiks bija 23 mēneši (ar diapazonu 0–70 mēneši), mediāna – 17 mēneši. Kopumā astoņiem pacientiem tika veiktas atkārtotas operācijas (relaparotomijas) agrīnajā pēcoperācijas periodā (30 dienu laikā), turklāt četriem pacientiem kolostoma formēta akūtā kārtā anastomozes plīsuma dēļ.

Striktūra bija visbiežākā komplikācija (24/33, 72% slimnieku) vēlīnajā pēcoperācijas periodā. Vidējais laiks stenozes diagnostikā bija 204 dienas (diapazons 17–890 dienas). 11 pacientiem striktūra tika dilatēta, bet četriem pielietota anastomozes ķirurģiskā revīzija ar reanastomozēšanu. Manuālā dilatācija (ar pirkstu) tika veikta deviņiem pacientiem ambulatoros apstākļos.

Anastomozes plīsums un pelvioabdominālais abscess konstatēts deviņiem pacientiem (7,3%) – pieciem (4%) slimniekiem šī kaite diagnosticēta klīniski stacionārā 14 dienu laikā pēc operācijas (vidēji 9. dienā, diapazonā 6–14 dienās). Četriem slimniekiem plīsums anastomozē konstatēts radioloģiski (vidēji 198. dienā, diapazonā 94–254 dienās), jo plīsums bija ar asimptomātisku gaitu un diagnosticēts ileostomas slēgšanas laikā. Reoperācijas ar vēdera dobuma sanāciju un papildu ileostomas veidošanu tika veiktas četriem pacientiem, bet divi tika ārstēti konservatīvi ar perkutānu abscesa drenēšanu un antibakteriālo terapiju. Pētījuma gaitā un novērošanas periodā netika konstatēts neviens letāls iznākums.

Turpmāk anastomozes komplikāciju rādītājiem tika pielietota vienfaktora un daudzfaktoru analīze (skat. 2. tabulu pielikumā). Kopumā neoadjuvantā ķīmijterapija un/vai staru terapija asociējas ar paaugstinātu risku komplikācijām anastomozes vietā (*hi-kvadrāta tests* = 4,14 ar  $p = 0,04$ ). Striktūras (statistiski nozīmīgi) šajā pētījumā nav bijušas saistītas ne ar vienu no rādītājiem (skat. 3. tabulu pielikumā). Laboratoriskais preoperatīvais rādītājs – hemoglobīna līmenis asinīs (skat. 4. tabulu pielikumā) bija neatkarīgs prediktors ( $t = -2,29$  ar  $p = 0,01$ ) pētītajā populācijā. Turklāt papildu statistikas analīze parādīja, ka hemoglobīna koncentrācija ( $< 11$  mg/dL) asinīs paaugstina anastomozes šuvju nepietiekamības risku gandrīz 6,5 reizes.

### 3. Diskusija

Pētījuma rezultāti parādīja, ka pirmsoperācijas ķīmijterapija un staru terapija ietekmē anastomozes dziļšanu agrīnajā pēcoperācijas periodā. Šis atradums izskaidro staru terapijas ietekmi ne tikai uz audzēja, bet arī uz veseliem taisnās zarnas audiem, kuri iekļauti staru terapijas laukos, un asociējas ar audzēja lokalizāciju virs anālās atveres. Audzēja lokalizācija taisnās zarnas vidējā trešdaļā (5–8 cm augstumā pēc proktoskopijas datiem) arī paaugstina pēcoperācijas komplikāciju riskus anastomozes plīsumam ar pelviosepsi [Foppa et al. 2020].

**Anastomozes plīsums.** Anastomozes šuvju nepietiekamība taisnās zarnas vēža ķirurģijā, pēc mūsdienu medicīnas literatūras datiem, svārstās no 2% līdz 20% [Liang et al. 2015: 847–852]. Ja anastomozes plīsuma diagnostikai lieto radioloģiskās metodes, tad komplikāciju biežums ir krietni lielāks [Foppa et al. 2020]. Šobrīd jau ir skaidri un akceptēti vairāki riska faktori anastomozes plīsumam – vīriešu dzimums, KMI, malnutrīcija, anastomozes lokalizācija virs anālās atveres, protektīva ileostoma vai kolostoma, vēdera dobuma operācijas anamnēzē [Wilkinson 2020: 615–628]. Pētāmajā slimnieku populācijā netika konstatēts kādas asociācijas anastomozes plīsums ar iepriekš minētajiem faktoriem. Protektīvā stoma nesargā no plīsuma anastomozē, bet reāli samazina pēcoperācijas mirstību no ķirurģiskām komplikācijām.

Perioperatīvā anēmija un transplantāta išēmija ir nelabvēlīgi faktori gan agrīnu, gan vēlīnu komplikāciju attīstībai taisnās zarnas vēža ķirurģijā. Savukārt pasaules randomizēti multicentriskie pētījumi rāda, ka anēmija un hemotransfūzijas neietekmē agrīno pēcoperācijas periodu, bet krietni pasliktina attālus onkoloģiskus rezultātus [Kawada et al. 2016].

**Anastomozes striktūra.** Ar biežumu no 5% līdz 13% medicīnas literatūrā [Reddy & Einarsdottir 2015: 194–199] vēlīnajā pēcoperācijas periodā striktūras anastomozes vietā atzīmēta pietiekami nopietna komplikācija, kas prasa adekvātu ķirurģisku korekciju. Stenoze (striktūra) anastomozē visbiežāk attīstās slimniekiem ar lejupejošās resnās zarnas iestiepumu (tenziju un torsiju) anastomozēšanas etapā.

Protektīvā stoma tika uzskatīta par riska faktoru striktūras veidošanā, jo 6–8 nedēļas anastomoze nefunkcionē un līdz ar to sašaurinās. Manuāli veidota anastomoze arī tiek uzskatīta par faktoru striktūras attīstībā, bet šajā sērijā šādas tendences netika novērotas.

## Secinājumi

Anastomozes problēmu riska faktoru identifikācija un analīze ir ļoti svarīga taisnās zarnas vēža ķirurģijā.

Pētāmajā slimnieku grupā daži riska faktori neapstiprinājās. Pētījuma atklājums ir preoperatīvas staru terapijas ietekme uz dzišanu perianastomotiskajā vietā. Lai turpmāk risinātu šo problēmu, nepieciešami labi izstrādāti, randomizēti klīniskie pētījumi.

Šis pētījums atklāja, ka preoperatīva anēmija ir riska faktors anastomozes šuvju nepietiekamībai. Savukārt neoadjuvantā ārstēšana kopumā var palielināt septisku komplikācijas risku. Turpmākie prospektīvie pētījumi var palīdzēt sīkāk noskaidrot citus riska faktorus, lai samazinātu komplikāciju biežumu taisnās zarnas onkoķirurģijā.

## Izmantotie avoti un literatūra

1. Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., & Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 68(6), 394–424. Pieejams: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30207593>
2. Foppa, C., Ng, S. C., Montorsi, M., & Spinelli, A. (2020). Anastomotic leak in colorectal cancer patients: New insights and perspectives. *European Journal of Surgical Oncology*, 46(6), 943–954. Pieejams: <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2020.02.027>
3. Jasarovic, D., Stojanovic, D., Mitrovic, N., & Stevanovic, D. (2020). Anastomotic leak after colorectal cancer surgery-risk factors in 21st century. *JBUON*, 25(5), 2199–2204.
4. Jatal, S., Pai, V. D., Demenezes, J., Desouza, A., & Saklani, A. P. (2016). Analysis of risk factors and management of anastomotic leakage after rectal cancer surgery: An Indian series. *Indian Journal of Surgical Oncology*, 7(1), 37–43.
5. Kawada, K., & Sakai, Y. (2016). Preoperative, intraoperative and postoperative risk factors for anastomotic leakage after laparoscopic low anterior resection with double stapling technique anastomosis. *World Journal of Gastroenterology*, 22(25), 5718–5727. Pieejams: <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i25.5718>
6. Liang, J., Fazio, V., Lavery, I., Remzi, F., Hull, T., Strong, S., & Church, J. (2015). Primacy of surgery for colorectal cancer. *British Journal of Surgery*, 102(7), 847–852. Pieejams: <https://doi.org/10.1002/bjs.9805>
7. Lirici, M. M., & Hüscher, C. G. S. (2016). Techniques and technology evolution of rectal cancer surgery: A history of more than a hundred years. *Minimally Invasive Therapy & Allied Technologies*, 25(5), 226–233.
8. Nakamura, T., Sato, T., Naito, M., Yamanashi, T., Miura, H., Tsutsui, A., & Watanabe, M. (2017). Risk factors for complications after diverting ileostomy closure in patients who have undergone rectal cancer surgery. *Surgery Today*, 47(10), 1238–1242. Pieejams: <https://doi.org/10.1007/s00595-017-1510-1>
9. Reddy, V. B., & Einarsdottir, H. (2015). Reoperative surgery for the failed low pelvic anastomosis. *Seminars in Colon and Rectal Surgery*, 26(4), 194–199. Pieejams: <http://dx.doi.org/10.1053/j.scrs.2015.09.005>
10. Wilkinson, N. (2020). Management of rectal cancer. *Surgical Clinics of North America*, 100(3), 615–628. Pieejams: <https://doi.org/10.1016/j.suc.2020.02.014>

## Pielikumi

1. tabula

### Pacientu demogrāfiskie rādītāji

Rādītājs	Kopā (n = 123)
Vecums (vidējais ± SD)	59,24 ± 12,7 (diapazons 26–86) gadi
Dzimums <ul style="list-style-type: none"><li>• vīrieši</li><li>• sievietes</li></ul>	71 (57,7%) 52 (42,3%)
ĶMI (kg/m <sup>2</sup> )	27,24 ± 5,7 (vidēji 26,17)
ASA skala <ul style="list-style-type: none"><li>• 1</li><li>• 2</li><li>• 3</li><li>• 4</li></ul>	2 (1,6%) 57 (46,3%) 34 (27,6%) 2 (1,6%)
Anastomozes veikšanas tehnika <ul style="list-style-type: none"><li>• ar stepleru</li><li>• manuāli</li></ul>	110 (89%) 13 (11%)
Komplikācijas perianastomotiskajā zonā <ul style="list-style-type: none"><li>• stenoze (novērošana 18 mēneši)</li><li>• plīsums<ul style="list-style-type: none"><li>• klīniski</li><li>• radioloģiski (bez simptomiem)</li></ul></li></ul>	32 (27%) 24 (19,5%) 9 (7,3%) 5 (4,0%) 4 (3,3%)



## Anastomozes komplikāciju vienfaktora un daudzfaktoru analīze kopumā

Rādītājs	Komplikācijas anastomozē		Vienfaktora analīze		Daudzfaktoru analīze	
	jā ( <i>n</i> = 32)	nē ( <i>n</i> = 91)	<i>X</i> <sup>2</sup>	<i>p</i>	<i>Wald</i>	<i>p</i>
Vecums (vidējais ± SD)	58,9 ± 10,7	59,3 ± 13,3	46,48	0,33		
Dzimums • vīrieši • sievietes						
ĶMI (vidējais ± SD)	26,8 ± 4,9	27,3 ± 5,9	109,33	0,42		
Hb (vidējais ± SD)	11,9 ± 1,7	12,1 ± 1,5	2,16	0,09	0,01	0,92
Neoadjuvantā terapija • jā • nē	26 (31,7%) 6 (14,6%)	56 (68,3%) 35 (85,4%)	<b>4,14</b>	<b>0,04</b>	<b>0,35</b>	<b>0,05</b>
Audzēja lokācija (cm)	7,32 ± 3,98	8,37 ± 4,14	1,43	0,23		
ASA skala • 1 • 2 • 3 • 4	1 (50%) 14 (24,6%) 7 (20,6%) 1 (50%)	1 (50%) 43 (75,4%) 27 (79,4%) 1 (50%)	1,69	0,64		
Operācijas laiks (min.)	279,4 ± 92,7	246,9 ± 94,5	104,38	0,47		
Anastomozes tehnika • ar stepleru • manuāli	7 (5,7%) 2 (1,6%)	116 (94,3%) 121 (98,4%)	1,75	0,19		
Protektīva stoma • jā • nē	26 (32,5%) 6 (14%)	54 (67,5%) 37 (86%)	4,99	0,03	0,11	0,71

## Anastomotisko striktūru vienfaktora un daudzfaktoru analīze

Rādītājs	Anastomotiskā stenoze		Vienfaktora analīze		Daudzfaktoru analīze	
	jā ( <i>n</i> = 24)	nē ( <i>n</i> = 99)	<i>X</i> <sup>2</sup>	<i>p</i>	<i>Wald</i>	<i>p</i>
Vecums (vidējais ± SD)	57,3 ± 11,7	59,7 ± 12,8	46,41	0,33		
Dzimums • vīrieši • sievietes	15 (21,1%) 9 (17%)	56 (78,9%) 43 (83%)	0,28	0,59		
ĶMI (vidējais ± SD)	26,24 ± 4,7	27,47 ± 5,9	108,72	0,44		
Hb (vidējais ± SD)	12,28 ± 1,5	12,03 ± 1,5	60,21	0,15		
Neoadjuvantā terapija • jā • nē	19 (23,2%) 5 (12,2%)	63 (78,8%) 26 (87,8%)				
Audzēja lokācija (cm)	6,92 ± 3,95	8,42 ± 4,16	16,96	0,53		
ASA skala • 1 • 2 • 3 • 4	1 (50%) 13 (22,8%) 2 (5,9%) -	1 (50%) 44 (77,2%) 32 (94,1%) 2 (100%)	6,34	0,09	5,1	0,17
Operācijas laiks (min.)	288 ± 101	247,4 ± 91	101,25	0,56		
Anastomozes tehnika • ar stepleru • manuāli	19 (17,6%) 4 (33,3%)	89 (82,4%) 20 (66,7%)	1,73	0,19		
Protektīva stoma • jā • nē	20 (25%) 4 (9,3%)	60 (75%) 39 (90,7%)	43,88	0,036	0,76	0,19

**Anastomozes plīsuma risku vienfaktora un daudzfaktoru analīze**

Rādītājs	Anastomozes šuvju nepietiekamība / plīsums		Vienfaktora analīze		Daudzfaktoru analīze	
	jā ( <i>n</i> = 9)	nē ( <i>n</i> = 114)	<i>X</i> <sup>2</sup>	<i>p</i>	<i>Wald</i>	<i>p</i>
Vecums (vidējais ± SD)	62,4 ± 6,18	58,99 ± 13,0	0,79	0,43		
Dzimums • vīrieši • sievietes	8 (11,3%) 1 (1,9%)	63 (88,7%) 51 (98,1%)	3,86	0,05	2,49	0,12
ĶMI (vidējais ± SD)	28,34 ± 5,1	27,16 ± 5,7	0,63	0,56		
Hb (vidējais ± SD)	<b>10,7 ± 1,8</b>	<b>12,1 ± 1,5</b>	<b>-2,29</b>	<b>0,01</b>	<b>4,09</b>	<b>0,04</b>
Neoadjuvantā terapija • jā • nē	7 (8,5%) 2 (4,9%)	75 (91,5%) 26 (87,8%)	0,54	0,46		
Audzēja lokācija (cm)	8,5 ± 4,3	8,0 ± 4,12	0,24	0,81		
ASA skala • 1 • 2 • 3 • 4	- 5 (14,6%) 2 (5,9%) 1 (50%)	2 (100%) 55 (96,5%) 29 (85,3%) 1 (50%)	8,19	0,04	4,61	0,20
Operācijas laiks (min.)	262 ± 60	254,8 ± 97	0,35	0,73		
Anastomozes tehnika • ar stepleru • manuāli	7 (6,5%) 1 (8,3%)	101 (93,5%) 8 (66,7%)	0,06	0,81		
Protektīva stoma • jā • nē	6 (7,5%) 3 (7,0%)	74 (92,5%) 40 (93,0%)	0,01	1,00		