

УДК 571.1+612.017:616.006.07  
DOI <https://doi.org/10.31379/2411.2616.18.2.7>

## **СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДІАГНОСТИКИ НА ЕТАПІ ЛІКУВАННЯ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКУ**

**Дузенко О.О.**

*Центр реконструктивної та відновлювальної медицини Одеського національного медичного університету, Одеса, Україна*

УДК 571.1+612.017:616.006.07  
DOI <https://doi.org/10.31379/2411.2616.18.2.7>

## **СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДІАГНОСТИКИ НА ЕТАПІ ЛІКУВАННЯ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКУ**

**Дузенко О.О.**

У статті представлені результати аналітичного огляду поширеності колоректального раку у світі та Україні, зростання захворюваності на яке відзначається повсюдно. Проаналізовані дані розглядають основні фактори ризику розвитку цього небезпечного захворювання та його ускладнень. Показано сучасні підходи до профілактики венозних тромбоемболічних та геморагічних ускладнень при хірургічному лікуванні хворих на колоректальний рак. Акцентовано увагу на важливості індивідуалізованого підходу у запобіганні розвитку несприятливих результатів хірургічного лікування хворих на КРР.

**Ключові слова:** колоректальний рак, гемостаз, ускладнення, венозний тромбоемболізм, кровотеча.

UDC 571.1+612.017:616.006.07  
DOI <https://doi.org/10.31379/2411.2616.18.2.7>

## **MODERN APPROACHES TO THE SUCCESSFUL TREATMENT OF COLORECTAL CANCER**

**Duzenko A.A.**

The article presents the results of an analytical review of the prevalence of colorectal cancer in the world and in Ukraine, the incidence of which is growing everywhere. The analyzed data consider the main risk factors for the development of this dangerous disease and its complications. Shown modern approaches to the prevention of venous thromboembolic and hemorrhagic complications in the surgical treatment of patients with colorectal cancer. Attention is focused on

the importance of an individualized approach in preventing the development of unfavorable outcomes of surgical treatment of patients with colorectal cancer.

**Key words:** colorectal cancer, hemostasis, complications, venous thromboembolism, bleeding.

**Актуальність.** Група злякисних новоутворень ободової та прямої кишки, різних за формою та гістологічною структурою, об'єднана у загальне поняття – колоректальний рак (КРР). У 2018 р., за даними ВООЗ, було діагностовано 1,8 мільйона випадків КРР, що становило 10,2% від загальної кількості всіх зареєстрованих випадків онкологічних захворювань у світі. КРР є третім за частотою діагностування та четвертим за частотою смертності (881 000 смертей, 9,2%) [1].

За даними канцер-реєстру в Україні в 2019 р. зареєстровано 8220 випадків раку ободової кишки (23,90/0000) та 7434 випадки раку прямої кишки (19,60/0000), у 2018 р. – 9195 (25,60/0) та 7480 (20,90/0000) відповідно. Показник смертності у 2019 р. склав 12,40/0000 та 10,7 відповідно, у 2018 р. – 11,7 0/0000 та 10,70/0000 відповідно. З 15654 хворих КРР (у сумі), виявлених у 2019 р. прожили менше року 4527 (28,9%), у 2018 р. – з 16675 – 4929 (29,6%), що свідчить про пізню виявленість та наявність ускладнених форм захворювання. Питома вага хворих на КРР III стадії, вперше виявлених у 2019 р., склала (24,1±0,34)% (3768 хворих), IV стадії – (21,6±0,33)% (3227 хворих) [2].

Несвоєчасне звернення та тривала діагностика КРР у багатьох хворих призводить до виявлення на пізніших стадіях захворювання [3].

КРР поєднує різні за формою та гістологічною будовою злякисні утворення товстої та прямої кишки. Низький рівень злякисності включає карциноми G1-G2, висока – G3-G4 і заснована на підрахунку частки залозистих структур в інвазивній пухлині; а у разі неоднорідної будови пухлини оцінка здійснюється за найменш диференційованим компонентом [4]. На сьогоднішній день КРР є однією з найпоширеніших пухлинних захворювань, займаючи провідні позиції серед причин смертності від злякисних новоутворень. Як фактори ризику, з якими пов'язують розвиток захворювання, в даний час розглядають: хронічні запальні захворювання товстої кишки, куріння, вживання алкоголю, переважання в раціоні червоного м'яса, цукровий діабет, ожиріння або підвищений індекс маси тіла, низька фізична активність [5].

**Ускладнення хірургічного лікування колоректального раку та їх попередження.** У хворих з онкологічною патологією відзначається високий ризик розвитку тромбозів та емболій, та підвищена активність системи згортання крові, вперше описана французьким лікарем Арманом Труссо у 1865 році, як мігруючий поверхневий тромбофлебіт [6]. З моменту його відкриття поєднання пухлинного захворювання та стан гіперкоагуляції прийнято називати синдромом Труссо, що першим встановив зв'язок між раком та виникненням тромбозів. У 1977 році Sack повідомив, що синдром Труссо є хронічним ДВС-синдромом, асоційованим з небактеріальним тромботичним ендокардитом і артеріальним тромбозом у пацієнтів зі злякисними новоутвореннями [7].

Хірургічний етап лікування є основним компонентом у стратегії ведення пацієнтів з поширеним КРР, методом радикального лікування та остаточного стадування захворювання. Водночас висока частота післяопераційних ускладнень та асоційована з ними летальність, особливо в осіб похилого віку, потребують

прогностичних підходів на доопераційному етапі. Гнійно-септичні, венозні тромбоемболічні ускладнення (ВТЕУ), геморагічні ускладнення (ГО), частота яких досягає 3-30%, є причиною тривалішого перебування пацієнта у стаціонарі. Ускладнення радикального хірургічного лікування КРР впливають на терміни безрецидивного виживання пацієнтів [8].

У хворих на онкологічну патологію ризик розвитку ВТЕУ в сім разів вищий, ніж у хворих без раку. 20% всіх випадків ВТЕУ у світі пов'язані з пухлинними захворюваннями [9]. ВТЕУ значно погіршують якість життя і збільшують смертність, як у хворих на пухлинні захворювання, що зазнали хірургічного лікування, так і приймали консервативні види терапії. Неоднорідність патології, різна тяжкість захворювання, наявність супутніх захворювань у хворих різного віку не дозволяє тотально використовувати тромбoproфілактику в амбулаторних умовах. У зв'язку з цим, існує необхідність проведення додаткових досліджень для виявлення пацієнтів з високим ризиком ВТЕУ [10].

Проведено дослідження пухлинних клітин, видалених пухлин у хворих на КРР, з ВТЕУ, що розвинулися, для виявлення генетичних маркерів, пов'язаних з ризиком зазначених ускладнень. При секвенуванні РНК встановлено експресію генів (REG4, SPINK4), асоційованих із запальними процесами товстого кишечника, що може вказувати на прозапальний статус пухлин. У пухлинних клітинах пацієнтів КРР, епізодами ВТЕУ були збільшені рівні фібрину та продуктів деградації фібрину, що свідчить про наявність прокоагулянтного фенотипу. У тих же зразках виявлено високий вміст хемокіну CCL2, що виділяється активованими моноцитами, які беруть участь в утворенні тромбу на ЕО. Встановлено, що у 2,1% хворих на пухлинні захворювання, що страждають на ожиріння, ВТЕУ розвиваються в перші п'ять днів після оперативного втручання, при першому після проведеної операції вставанні з ліжка [15]. Показано, що ТГВ, з яким асоційовано ризик ТЕЛА, частіше виникає у передопераційному періоді, що призводить до відносної неефективності антикоагулянтної терапії у післяопераційному періоді. Автори рекомендують проводити передопераційний скринінг ТГВ. Серед пацієнтів із КРР оцінка поширеності ТГВ після операції становить 20%. Вивчено поширеність ТГВ та фактори ризику розвитку ТЕЛА з використанням ультразвукового дослідження вен нижніх кінцівок у доопераційному (вранці перед проведенням операції) періоді, у перший та шостий дні після операції. У хворих на КРР у 24,3% випадків встановлено наявність безсимптомного ТГВ [17]. Встановлено кореляцію з оцінкою ризику за шкалою Капріні ( $p < 0,001$ ). Пацієнти, у яких виявлено ТГВ, були достовірно старшими за віком, мали серцево-судинні захворювання, інтраопераційну крововтрату, післяопераційну лихоманку, тривалішу передопераційну підготовку та перебування у стаціонарі порівняно з групою пацієнтів без ТГВ. Модель Капріні може бути рекомендована для прогнозування ВТЕУ у пацієнтів при виконанні хірургічного лікування КРР лапароскопічним методом [15].

Антикоагулянтна профілактика є одним із ефективних методів профілактики ВТЕУ, що дозволяє значно знизити летальність при хірургічному лікуванні КРР. З метою профілактики тромботичних ускладнень застосовуються низькомолекулярні гепарини [17-19].

Крім ВТЕО при хірургічному лікуванні КРР існує ризик виникнення профузної кровотечі та можливість розвитку ДВЗ-синдрому.

У науковій літературі дуже обмежено представлені результати досліджень системи гемостазу у хворих на КРР при проведенні одномоментних комбінованих

операцій, що включають видалення прямої кишки та метастазів у печінці. Немає чітких посібників до призначення антикоагулянтів при хірургічному лікуванні хворих на КРР з метастазами в печінку. Геморагічні ускладнення можуть бути обумовлені тромбоцитопенією, у зв'язку з чим деякі дослідники рекомендують проводити трансфузії тромбоцитарної маси [20].

Автори вказують на ризик кровотеч у хворих на КРР при проведенні оперативного лікування в циторедуктивному обсязі, у випадках втрати більше 20% ОЦК, та необхідності застосування таргетної терапії (апротинін, транексам, фактор VII). Дана терапія дозволяє знизити кількість застосовуваних переливань препаратів крові та зменшити ризик інфекційних ускладнень [20].

Враховуючи вік та вихідну поліморбідність у таких хворих, виконання оперативних втручань вимагає оптимального вибору анестезіологічного забезпечення та попередження небезпечних ускладнень [21], частоту розвитку яких розглядають як один із ключових критеріїв якості надання допомоги хворим на КРР, які перебувають у стаціонарі [8].

### **Висновки**

1. Підвищення якості та тривалості життя хворих на КРР може бути досягнуто за рахунок розробки індивідуалізованих підходів до ведення на всіх етапах хірургічного лікування, з можливістю попередження частоти та тяжкості ускладнень.
2. Виявлення об'єктивних показників, що дозволяють оцінити індивідуальні ризики ускладнень, вихідного загальносоматичного статусу та предикторів ТДО, дозволить розробити ефективний комплекс лікувально-профілактичних заходів під час лікування кожного хворого.

### **ЛІТЕРАТУРА**

1. WHO: press release № 263 12 September 2018: Latest global cancer data, <https://www.who.int/cancer/PRGlobocanFinal.pdf>
2. <http://www.ncru.inf.ua/publications>
3. Treatment of colorectal cancer in older patients / R.A. Audisio // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2012. – Iss. 9 (12). – P. 716–725.
4. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної високоспеціалізованої медичної допомоги та медичної реабілітації «Колоректальний рак» наказ МОЗ України № 703 від 12.07.2016 р., <http://www.dec.gov.ua/mtd/reestr.html>
5. A comparative overview of general risk factors associated with the incidence of colorectal cancer / S. Rasool, S.A. Kadla, V. Rasool, B.A. Ganai // *Tumor Biol.* – 2013. – Iss. 34. – P. 2469–76.
6. Phlegmasia alba dolens / A. Trousseau // *Clin Med Hotel-dieu Paris.* – 1865. – Iss. 3. – P. 654–712.
7. Trousseau's syndrome and other manifestations of chronic disseminated coagulopathy in patients with neoplasms: clinical, pathophysiologic, and therapeutic features / G.H. Sack, H. George, J. Levin, W.R. Bell // *Medicine.* – 1977. – Iss. 56. – P. 1–37.
8. Персонифицированный подход к хирургическому лечению распространенных форм колоректального рака у пациентов пожилого и старческого возраста : дисс. ... д-ра. мед. наук / А.А. Сазонов. СПб, 2020. – 298 с.
9. Colorectal cancer, comorbidity, and risk of venous thromboembolism: Assessment of biological interactions in a Danish nationwide cohort / T.P. Ahern, E. Horváth-Puhó, K.G. Spindler [et al.] // *Br J Cancer.* – 2016. – Iss. 114. – P. 96–102.
10. Genes associated with venous thromboembolism in colorectal cancer patients / B. Ünlü, N. van Es, W. Arindrarto, S.M. Kiełbasa, H. Mei, J. Westerga, S. Middeldorp, P.J.K. Kuppen, J.M.M.B. Otten, S. Cannegieter, H.H. Versteeg // *J Thromb Haemost.* – 2018. – Iss. 16(2). – P. 293–302. DOI: 10.1111/jth.13926. Epub 2018 Jan 15. PMID: 29247594

11. A Predictive Score for Thrombosis Associated with Breast, Colorectal, Lung, or Ovarian Cancer: The Prospective COMPASS-Cancer-Associated Thrombosis Study / G.T. Gerotziapas, A. Taher, H. Abdel-Razeq, E. AboElnazar, A.C. Spyropoulos, S. El Shemmari, A.K. Larsen, I. Elalamy // *Oncologist*. – 2017. – Iss. 22(10). – P. 1222–1231. DOI: 10.1634/theoncologist.2016-0414. Epub 2017 May 26. PMID: 28550032; PMCID: PMC5634762
12. Elevated Venous Thromboembolism Risk Following Colectomy for IBD Is Equal to Those for Colorectal Cancer for Ninety Days After Surgery / \_F. Ali, S.G. Al-Kindi, J.J. Blank, C.Y. Peterson, K.A. Ludwig, T.J. Ridolfi // *Dis Colon Rectum*. – 2018. – Iss. 61(3). – P. 375–381. DOI: 10.1097/DCR.0000000000001036
13. Which Patients Require Extended Thromboprophylaxis After Colectomy? Modeling Risk and Assessing Indications for Post-discharge Pharmacoprophylaxis / E.W. Beal, D. Tumin, J. Chakedis [et al.] // *World J Surg*. – 2018. – Iss. 42(7). – P. 2242–2251. DOI: 10.1007/s00268-017-4447-z. PMID: 29302726
14. American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer / G.H. Lyman, M. Carrier, C. Ay [et al.] // *Blood Adv*. – 2021. – Iss. 5(4). – P. 927–974.
15. Application of the Caprini risk assessment model for deep vein thrombosis among patients undergoing laparoscopic surgery for colorectal cancer / Lu Xiuying, Weirong Zeng, Lin Zhu [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2021. – Iss. 100(4). – e24479.
16. Clinical analysis of preoperative deep vein thrombosis risk factors in patients with colorectal cancer: Retrospective observational study / K. Nakagawa, Ju. Watanabe, Yu. Suwa [et al.] // *Ann Gastroenterol Surg*. – 2019. – Iss. 3(4). – P. 451–458.
17. Management of Antithrombotic Therapy In Patients Undergoing Invasive Procedures / T.H. Baron, P.S. Kamath, [et.al.] // *N. Engl. J. Med*. – 2013. – Iss. 368. – P. 2113–2124.
18. Clinical practice guidelines for the surgical treatment of rectal cancer: a consensus statement of the Hellenic Society of Medical Oncologists (HeSMO) / E. Xynos, P. Tekkis, N. Gouvas [et al.] // *Ann Gastroenterol*. – 2016. – Iss. 29(2). – P. 103–126. DOI: 10.20524/aog.2016.0003
19. Prevalence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in patients with superficial vein thrombosis: a systematic review and meta-analysis / Di Minno, P. Ambrosino, F. Ambrosini, E. Tremoli, G. Di Minno, F. Dentali // *J Thromb Haemost*. – 2016. – Iss. 14(5). – P. 964–72. DOI: 10.1111/jth.13279. Epub 2016 Mar 15
20. Катетеризация артерий у больных с геморрагическим синдромом / М.В. Бычинин, Г.М. Галстян, Е.М. Шулутко [и соавт.] // *Анестезиология и реаниматология*. – 2014. – № 2. – С. 64–69.
21. Osobennosti antikoagulyantnom terapii u bol'nykh rakom tolstoy kishki v zavisimosti ot narusheniy gemostaza / E.A. Khachaturova, A.V. Savushkin, A.V. Gubko // *Koloproktologiya*. – 2015. – Iss. 52(2). – P. 37–43. [in Russian]

## REFERENCES

1. WHO: press release № 263 12 September 2018: Latest global cancer data, <https://www.who.int/cancer/PRGloboCanFinal.pdf>
2. <http://www.ncru.inf.ua/publications>
3. Audisio, R.A. Treatment of colorectal cancer in older patients. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol*, 2012, vol. 9(12), pp. 716–725.
4. Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized), tertiary highly specialized) medical care and medical rehabilitation «Colorectal cancer» order of the Ministry of Health of Ukraine № 703 from 12.07.2016, <http://www.dec.gov.ua/mtd/reestr.html>
5. Rasool, S., Kadla, S.A., Rasool, V., Ganai, B.A. A comparative overview of general risk factors associated with the incidence of colorectal cancer. *Tumor Biol*, 2013, vol. 34, pp. 2469–76.
6. Trousseau, A. Phlegmasia alba dolens. *Clin Med Hotel-dieu Paris*. 1865, vol. 3, pp. 654–712.

7. Sack, G.H., George, H., Levin, J., Bell, W.R. Trousseau's syndrome and other manifestations of chronic disseminated coagulopathy in patients with neoplasms: clinical, pathophysiologic, and therapeutic features. *Medicine*, 1977, vol. 56, pp. 1–37.
8. Sazonov, A.A. Personalized approach to the surgical treatment of common forms of colorectal cancer in elderly and senile patients: diss. dr. honey. sciences. St. Petersburg, 2020, 298 p.
9. Ahern, T.P., Horváth-Puhó, E., Spindler, K.G. et al. Colorectal cancer, comorbidity, and risk of venous thromboembolism: Assessment of biological interactions in a Danish nationwide cohort. *Br J Cancer*, 2016, vol. 114, pp. 96–102.
10. Ünlü, B., van Es, N., Arindrarto, W., Kiełbasa, S.M., Mei, H., Westerga, J., Middeldorp, S., Kuppen, P.J.K., Otten, J.M.M.B., Cannegieter, S., Versteeg, H.H. Genes associated with venous thromboembolism in colorectal cancer patients. *J Thromb Haemost*, 2018, vol. 16(2), pp. 293–302. doi: 10.1111/jth.13926. Epub 2018 Jan 15. PMID: 29247594
11. Gerotziafas, G.T., Taher, A., Abdel-Razeq, H., AboElnazar, E., Spyropoulos, A.C., El Shemmari, S., Larsen, A.K., Elalamy, I. A Predictive Score for Thrombosis Associated with Breast, Colorectal, Lung, or Ovarian Cancer: The Prospective COMPASS-Cancer-Associated Thrombosis Study. *Oncologist*, 2017, vol. 22(10), pp. 1222–1231. doi: 10.1634/theoncologist.2016-0414. Epub 2017 May 26. PMID: 28550032; PMCID: PMC5634762.
12. Ali, F., Al-Kindi, S.G., Blank, J.J., Peterson, C.Y., Ludwig, K.A., Ridolfi, T.J. Elevated Venous Thromboembolism Risk Following Colectomy for IBD Is Equal to Those for Colorectal Cancer for Ninety Days After Surgery. *Dis Colon Rectum*, 2018, vol. 61(3), pp. 375–381. doi: 10.1097/DCR.0000000000001036.
13. Beal, E.W., Tumin, D., Chakedis, J. et al. Which Patients Require Extended Thromboprophylaxis After Colectomy? Modeling Risk and Assessing Indications for Post-discharge Pharmacoprophylaxis. *World J Surg*, 2018, vol. 42(7), pp. 2242–2251. doi: 10.1007/s00268-017-4447-z. PMID: 29302726
14. Gary H., Lyman, Marc, Carrier, Cihan, Ay et al. American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer. *Blood Adv*, 2021, vol. 5(4), pp. 927–974.
15. Xiuying, Lu, Weirong, Zeng, Lin, Zhu et al. Application of the Caprini risk assessment model for deep vein thrombosis among patients undergoing laparoscopic surgery for colorectal cancer. *Medicine (Baltimore)*, 2021, vol. 00(4), e24479.
16. Kazuya Nakagawa, Jun Watanabe, Yusuke Suwa [et all.] Clinical analysis of preoperative deep vein thrombosis risk factors in patients with colorectal cancer: Retrospective observational study. *Ann Gastroenterol Surg*, 2019, vol. 3(4), pp. 451–458.
17. Baron, T.H., Kamath, P.S. et al. Management of Antithrombotic Therapy In Patients Undergoing Invasive Procedures. *N. Engl. J. Med*, 2013, vol. 368, pp. 2113–2124.
18. Xynos, E., Tekkis, P., Gouvas, N. et al. Clinical practice guidelines for the surgical treatment of rectal cancer: a consensus statement of the Hellenic Society of Medical Oncologists (HeSMO). *Ann Gastroenterol*, 2016, vol. 29(2), pp. 103–126. doi: 10.20524/aog.2016.0003
19. Di Minno, M.N.D., Ambrosino, P., Ambrosini, F., Tremoli, E., Di Minno, G., Dentali, F. Prevalence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in patients with superficial vein thrombosis: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*, 2016, vol. 14(5), pp. 964–72. doi: 10.1111/jth.13279. Epub 2016 Mar 15
20. Бычинин, М.В., Галстян, Г.М., Шулуток, Е.М. [и соавт.] Катетеризация артерий у больных с геморрагическим синдромом. *Анестезиология и реаниматология*, 2014, vol. 2, pp. 64–69.
21. Khachaturova, E.A., Savushkin, A.V., Gubko, A.V. Osobnosti antikoagulyantnom terapii u bol'nykh rakom tolstoy kishki v zavisimosti ot narusheniy gemostaza. *Koloproktologiya*, 2015, vol. 52(2), pp. 37–43. [in Russian]

Надійшла до редакції 17.11.21

Рецензент проф. Ю.В. Волкова, дата рецензії 22.11.21