



**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**  
**ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИКО-ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ**  
**УНІВЕРСИТЕТ**

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**  
**ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИКО-ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ**  
**УНІВЕРСИТЕТ**

Кваліфікаційна наукова праця  
на правах рукопису

**ТКАЧОВ ВЛАДИСЛАВ СЕРГІЙОВИЧ**

УДК: 616.345-006-031.6-024.524-072.1

**ДИСЕРТАЦІЯ**

**ІНДИВІДУАЛІЗАЦІЯ ТАКТИКИ ЕНДОСКОПІЧНОЇ ДІАГНОСТИКИ**  
**ПУХЛИН ТОВСТОЇ КИШКИ, ЩО ПОШИРЮЮТЬСЯ ЛАТЕРАЛЬНО**

222 Медицина

22 Охорона здоров'я

Подається на здобуття ступеня доктора філософії.

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,  
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

\_\_\_\_\_ В.С. Ткачов

Науковий керівник – **Клименко Андрій Володимирович**, доктор медичних наук,  
професор

Запоріжжя – 2026



## АНОТАЦІЯ

*Ткачов В. С.* Індивідуалізація тактики ендоскопічної діагностики пухлин товстої кишки, що поширюються латерально. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 Медицина, (22 Охорона здоров'я) – Запорізький державний медико-фармацевтичний університет МОЗ України, Запоріжжя, 2026.

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України, Запоріжжя, 2026.

Метою дисертаційної роботи було удосконалити ендоскопічну діагностику пухлин товстої кишки, що поширюються латерально, шляхом порівняння оптичної оцінки різних ендоскопічних класифікацій, результатів прицільної щипцевої біопсії та гістологічного дослідження.

Робота виконана на базі Навчально-наукового медичного центру «Університетська клініка» Запорізького державного медико-фармацевтичного університету протягом 2023-2025 років.

Для проведення дослідження проаналізовано 110 пацієнтів з пухлинами товстої кишки, що поширюються латерально розміром  $\geq 20$  мм без ендоскопічних ознак інвазії глибше підслизового шару (T1bsm2 або глибше). Залежно від морфологічного типу всі пацієнти з LST були розподілені на дві основні групи. Групу LST-NG склали 40 (36,36 %) пацієнтів з негранулярним типом пухлин, медіана розміру 20 мм (IQR, 20–25), медіана віку пацієнтів 67 років (IQR, 56–71). У групі LST-G було 70 (63,64 %) пацієнтів з гранулярним типом новоутворень, медіана розміру 40 мм (IQR, 25–50), середній вік  $64,89 \pm 1,19$  років.

Усім пацієнтам проведено колоноскопію у положенні на лівому боці з інсуфляцією товстого кишечника вуглекислим газом під внутрішньовенною аналгоседацією. Новоутворення оцінювалися з використанням як вітальної хромоскопії з розпиленням на поверхню утворення розчину Індигокарміну, так і віртуальної хромоскопії в режимі NBI. Ямковий рисунок кишкових крипт і



мікроархітектоніка капілярної структури новоутворень оцінювалась з використанням стандартизованих міжнародних ендоскопічних класифікацій Kudo, JNET, Modified Sano, Hiroshima. Після цього з найбільш підозрілих на прогресивні гістологічні зміни (HGD або Tis) ділянок виконувалась прицільна щипцева біопсія, після отримання гістологічних результатів якої LST видалялись ендоскопічно. Результат гістології видаленого утворення слугував стандартом при порівнянні ендоскопічних класифікацій і щипцевої біопсії.

Аналіз отриманих результатів показує значущі відмінності між групами по всім досліджуваним параметрам. Медіанний розмір LST-G в два рази більший, ніж LST-NG ( $p = 0,001$ ). 36/40 (90 %) LST-NG було виявлено у правих відділах товстої кишки, із статистично значущо більшою частотою утворюючись у поперековій (40 %,  $p < 0,001$ ) і висхідній (35 %,  $p = 0,0321$ ) ободовій кишці, і лише 27/70 (38,56 %) LST-G ідентифіковано у правих відділах товстої кишки, значущо частіше утворюючись (44,29 %,  $p < 0,001$ ) у прямій кишці. В групі LST-NG порівняно з LST-G частіше зустрічається морфологічний тип тубулярна аденома (57,5 % проти 37,27 %,  $p = 0,00188$ ), зубчаста аденома (25 % проти 0 %,  $p < 0,001$ ), гіперпластичний поліп (15 % проти 1,43 %,  $p = 0,00903$ ) і рідше тубуло-вільозна аденома (2,5 % проти 70 %,  $p < 0,001$ ). 50 % LST-NG порівняно з 15,71 % LST-G були без дисплазії ( $p < 0,001$ ), у LST-G частіше виявляли локуси раку на місці (40 % проти 12,5 %,  $p = 0,0016$ ). Розмір, локалізація, морфологічний тип і прогнозовані гістологічні зміни були факторами, від яких залежали діагностика, вибір ендоскопічного методу видалення і ризику появи ускладнень. Із появою дисплазії високого ступеня чи раку на місці у групі LST-NG був асоційований більший розмір ( $t$ -статистика: 2,14;  $p = 0,04$ ), а у групі LST-G тип тубуло-вільозної аденоми (Хі-квадрат = 12,34,  $p = 0,006$ ). LST-NG, майже повністю складаючись з тубулярних, зубчастих аденом і гіперпластичних неоплазій, внаслідок морфологічних особливостей мають пласку рівну поверхню, яка у більшості випадків доступна ретельній ендоскопічній оцінці, на відміну від ворсинчастої нерівної бугристої поверхні вільозних чи тубуло-вільозних аденом, які схильні до продукування значної кількості непрозорого слизу. Тому при переважанні тубуло-вільозного типу



аденоми серед LST-G ускладнюється детальний огляд поверхні новоутворення, що підвищує ймовірність пропуску осередків HGD або Tis.

Після порівняння діагностичних показників ендоскопічних класифікацій із щипцевою біопсією були отримані наступні результати. У групі LST-NG щипцева біопсія демонструє чутливість 64,29 % (95 % CI: 38,62–83,67), специфічність 96,15 % (95 % CI: 80,36–99,90), PPV 90 % (95 % CI: 55,50–99,75), NPV 83,33 % (95 % CI: 65,28–94,36), діагностичну точність 85,71 % (95 % CI: 70,61–94,46) і 2 випадки пропущеного Tis. Серед ендоскопічних класифікацій найкращі показники показує класифікація JNET з чутливістю 73,33 % (95 % CI: 44,90–92,21), специфічністю 100 % (95 % CI: 86,28–100,00), PPV 100 % (95 % CI: 71,51–100,00), NPV 86,21 % (95 % CI: 68,34–96,11), діагностичною точністю 90,48 % (95 % CI: 76,87–97,28) і жодного випадку пропущеного раку, що перевищує всі діагностичні метрики щипцевої біопсії.

У групі LST-G щипцева біопсія показує чутливість 54,17 % (95 % CI: 39,18–68,53), специфічність 95,45 % (95 % CI: 77,16–99,88), PPV 96,3 % (95 % CI: 81,03–99,91), NPV 48,84 % (95 % CI: 34,32–63,53), діагностичну точність 66,67 % (95 % CI: 53,31–78,31) і 15 випадків пропущених локусів раку на місці. У цій групі JNET мала найбільш збалансовані показники, демонструючи чутливість 70,83 % (95 % CI: 55,89–83,12), специфічність 90,91 % (95 % CI: 70,84–98,88), PPV 94,44 % (95 % CI: 81,34–99,32), NPV 58,82 % (95 % CI: 41,29–74,91) і діагностичну точність 75 % (95 % CI: 62,09–85,27), маючи 7 випадків локусів пропущеного раку на місці, перевищуючи щипцеву біопсію по ряду показників. Отже в обох групах ендоскопічні класифікації показують кращу здатність прогнозувати гістологічні зміни у порівнянні з щипцевою біопсією, а класифікація JNET є найкращим вибором у групі LST-NG і найбільш збалансованим варіантом у групі LST-G.

Проведений аналіз всіх 6 можливих парних комбінацій ендоскопічних класифікацій. У групі LST-NG комбінація JNET + Hiroshima показує найвищу специфічність 100 % (95 % CI: 86,28–100,00), PPV 100 % (95 % CI: 75,29–100,00) і діагностичну точність 95 % (95 % CI: 83,08–99,39), демонструючи високу чутливість 86,67 % (95 % CI: 59,54–98,34) і NPV 92,59 % (95 % CI: 75,71–99,09). На



другому місці були JNET + Kudo і JNET + M.Sano, які мали найвищу чутливість 93,33 % (95 % CI: 68,05–99,83) і NPV 95,83 % (95 % CI: 78,88–99,89), високу специфічність 92 % (95 % CI: 73,97–99,02), PPV 87,50 % (95 % CI: 61,65–98,45) і діагностичну точність 92,50 % (95 % CI: 79,61–98,43).

У групі LST-G найвищу діагностичну точність також мала комбінація JNET + Hiroshima 84,29 % (95 % CI: 72,76–92,30), із чутливістю 81,82 % (95 % CI: 67,29–91,81), специфічністю 90,91 % (95 % CI: 70,84–98,88), PPV 94,74 % (95 % CI: 82,25–99,36), NPV 71,43 % (95 % CI: 51,29–86,82), демонструючи найбільш збалансовані показники. Нижчі значення має JNET + Kudo із чутливістю 75 % (95 % CI: 60,55–86,02), специфічністю 86,36 % (95 % CI: 65,09–97,09), PPV 90,91 % (95 % CI: 77,01–97,88), NPV 65,52 % (95 % CI: 45,67–82,06), діагностичною точністю 78,57 % (95 % CI: 66,31–87,97). Інші комбінації виявилися ненадійними через низьку специфічність або чутливість.

Використання комбінації класифікацій має синергічний ефект, підвищуючи діагностичні показники, забезпечуючи більш повну і точну оцінку новоутворень, частково нівелюючи слабкі сторони кожної з класифікацій і не вимагає додаткових витрат ресурсів, лише знання ендоскопістом принципів класифікацій і певного часу на інтерпретацію.

Щипцева біопсія виконується прицільно під контролем зору з ділянок утворення з найбільш прогресивними змінами, тому якщо такі зміни скриті і не доступні на поверхні для огляду, з високою вірогідністю з них не буде взято біопсію, що підтверджується нижчими або співставними діагностичними метриками порівняно з ендоскопічними даними. Відмова від рутинного використання щипцевої біопсії на користь ендоскопічних класифікацій дозволяє не лише скоротити час діагностики та знизити фінансове навантаження, але й уникнути потенційних ускладнень, пов'язаних із індукованим біопсією фіброзом.

Усі новоутворення видалені ендоскопічно, однією з методик, вибір якої залежав від розміру, локалізації, типу і попереднього діагнозу. У групі LST-NG 50 % утворень видалені методикою рEMR, 42,5 % EMR, 5 % ESD, 2,5 % hybrid ESD. У групі LST-G 35,7 % пухлин видалені методикою рEMR, 17,1 % EMR, 32,9 % ESD,



14,3 % hybrid ESD. У групі LST-NG частіше використовувалась методика EMR ( $p = 0,00635$ ), а у групі LST-G методика ESD ( $p = 0,0007$ ). З інтраопераційних ускладнень спостерігалися інтраопераційна кровотеча у групі LST-NG 2 (5 %) епізоди і 6 (8,6 %) випадків в групі LST-G, інтраопераційна перфорація мала місце в 1 (2,5 %) випадку в групі LST-NG і 6 (8,6 %) випадків в групі LST-G без статистичної різниці ( $p > 0,05$ ) між групами. Всі випадки інтрапроцедурних ускладнень були проліковані ендоскопічно, не мали наслідків і не відобразились на подальшому веденні пацієнта. Низькі показники інтраопераційних небажаних явищ, можливість їх контролювати безпосередньо під час процедури і відсутність одностайно кращої методики показує рівну безпечність методів ендоскопічного видалення.

Під час контрольної колоноскопії через 6 місяців після видалення виявлено, що рецидив виникає у LST-G частіше, ніж у LST-NG – 8 (11,43 %) проти 0 випадків,  $p = 0,049$  і асоційований з більшим розміром ( $t$ -статистика = 2,56,  $p = 0,01$ ) і прогресивною гістологією ( $\chi^2$ -квадрат = 4,23,  $p = 0,04$ ). Проаналізовано результати ROC-аналізу трьох шкал прогнозування рецидиву. Серед усіх проаналізованих шкал єдина, що показала високу прогностичну здатність, була система оцінювання VCM, яка має добру передбачувальну здатність (AUC: 0,78, 95 % CI, 0,63–0,91) з пороговим значенням в 1 бал, чутливістю 66,67 % (95 % CI, 54,11–100 %) і специфічністю 80,6 % (95 % CI, 70,13–88,89 %). Отже, при VCM  $\geq 1$  ризик рецидиву зростає. Шкала SERT має AUC 0,37 (95 % CI, 0,19–0,63), а модель SMSA 0,31 (95 % CI, 0,08–0,63) що вказує на їх низьку прогностичну цінність.

Отримані в ході дослідження дані підсумовані і узагальнені у вигляді графічного алгоритму діагностичних та лікувальних дій у пацієнтів з великими LST, у який наряду із результатами даного дисертаційного дослідження інтегровані дані світової літератури.

**Наукова новизна.** Розширені наукові поняття щодо відмінностей характеристик негранулярного і гранулярного типів пухлин товстої кишки, що поширюються латерально на різних рівнях, що зумовлює різні діагностичні і терапевтичні підходи.



Подальшого розвитку набули сучасні уявлення про роль щипцевої біопсії у діагностиці LST. На підставі вивчення отриманих даних доведено, що щипцева біопсія як метод прогнозування гістології у неінвазивних колоректальних неоплазіях, зокрема як у LST-NG, так і у LST-G вже не може конкурувати з високою діагностичною ефективністю сучасних ендоскопічних класифікацій, застосованих на експертному обладнанні та не рекомендується для рутинного виконання і переходить на роль метода гістологічної верифікації інвазивних пухлин.

Уточнені наукові дані щодо ендоскопічної оптичної діагностики великих LST. На підставі результатів порівняння спостережень в обох групах визначено, що класифікація JNET є найбільш оптимальною, збалансованою і діагностично точною ендоскопічною класифікацією як для негранулярного так і для гранулярного типу LST.

Вдосконалені способи візуальної оцінки великих LST. В ході дослідження отримані нові наукові дані, що комбінування ендоскопічних класифікацій JNET + Hiroshima суттєво покращує діагностичну ефективність у порівнянні з окремим застосуванням класифікації JNET, для LST-NG підвищуючи чутливість (з 73,33 % до 86,67 %), NPV (з 86,21 % до 92,59 %), діагностичну точність (з 90,48 % до 95 %), лишаючи специфічність і PPV на максимальному (100 %) рівні, а для LST-G також підвищує чутливість (з 70,83 % до 81,82 %), PPV (з 94,44 % до 94,74 %), NPV (з 58,82 % до 71,43 %), діагностичну точність (з 75 % до 84,29 %), лишаючи специфічність на високому (90,91 %) рівні.

Деталізовані і доповнені існуючі дані щодо факторів, асоційованих з HGD і Tis та підвищеним ризиком рецидивування LST.

Уточнені наукові дані щодо більш широкого застосування ендоскопічних систем прогнозування рецидиву для LST, зокрема моделі BCM, яка з пороговим значенням в 1 бал має добру передбачувальну здатність.

**Практичне значення отриманих результатів.** Результати дисертаційного дослідження дозволили оптимізувати застосування діагностичних методів шляхом надання переваги ендоскопічній оптичній діагностиці перед щипцевою біопсією.



Розширені сучасні уявлення щодо використання ендоскопічних класифікацій, зокрема комбінація JNET + Hiroshima підвищує діагностичну ефективність прогнозування гістологічних змін у LST без витрат додаткових ресурсів.

Визначено найбільш придатну для прогнозування рецидивів LST-G ендоскопічну модель, яка є простою у застосуванні в клінічній практиці. Набули подальшого розвитку дані про безпечність методів ендоскопічного видалення.

Інтеграція алгоритму ендоскопічних діагностичних та лікувальних дій у пацієнтів з великими новоутвореннями товстої кишки, що поширюються латерально у ендоскопічні відділення дозволить підвищити ефективність використання фінансових і медичних ресурсів клінічних закладів.

Результати дисертаційної роботи впроваджені в діяльність і клінічну практику ендоскопічного відділення КНП «Міська лікарня екстреної та швидкої допомоги» ЗМР (м. Запоріжжя), хірургічного відділення КНП «Міська лікарня №8» ЗМР (м. Запоріжжя), ендоскопічного відділення приватної багатoproфільної лікарні ТОВ «Вітацентр» (м. Запоріжжя), діагностичного відділення КНП «Перша черкаська міська лікарня», м. Черкаси.

Результати дисертаційної роботи впроваджені у наукову роботу і навчальний процес кафедри загальної хірургії та післядипломної хірургічної освіти, госпітальної хірургії, факультетської хірургії і онкології Запорізького державного медико-фармацевтичного університету.

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 12 наукових робіт: 3 статті у виданні, що включені до наукометричної бази Web of Science (категорія А), 9 тез в матеріалах з'їздів і конференцій.

**Ключові слова:** пухлина, що поширюється латерально; колоноскопія; ендоскопія; оптична біопсія; прицільна біопсія; захворювання шлунково-кишкового тракту; пухлина, новоутворення, товста кишка, колоректальний рак, онкологія, колоректальні неоплазії, діагностика, малоінвазивні хірургічні втручання, малоінвазивна хірургія.



## ANNOTATION

*Tkachov V.S.* Individualization of endoscopic diagnostics tactics of the laterally spreading tumors in colon. – Qualification scientific work as a manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy for the specialty 222 Medicine, (22 Health Protection) – Zaporizhzhya State Medical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhya, 2026.

Zaporizhzhya State Medical and Pharmaceutical University University of the Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhya, 2026.

The aim of the dissertation was to improve endoscopic diagnosis of laterally spreading colorectal tumors through comparative analysis of optical assessment using different endoscopic classifications, targeted forceps biopsy, and histopathological examination.

The work was carried out on the basis of the Educational and Scientific Medical Center “University Clinic” of Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University during 2023–2025.

A total of 110 patients with laterally spreading colorectal tumors (LSTs)  $\geq 20$  mm in size without endoscopic signs of deep (T1b<sub>sm2</sub> or deeper) invasion were analyzed. All patients were divided into two main groups depending on morphological type. The LST-NG group included 40 patients (36.36 %) with the non-granular type, median lesion size 20 mm (IQR 20–25 mm), and median age 67 years (IQR 56–71). The LST-G group comprised 70 patients (63.64 %) with granular-type lesions, median size 40 mm (IQR 25–50 mm), mean age  $64.89 \pm 1.19$  years.

All patients underwent colonoscopy in the left lateral position under CO<sub>2</sub> insufflation and intravenous analgesedation. Lesions were evaluated using image-enhanced endoscopy — both vital chromoendoscopy with indigo carmine dye spraying and virtual chromoendoscopy in NBI mode. Pit pattern and capillary microarchitecture were assessed in accordance with standardized international endoscopic classifications (Kudo, JNET, Modified Sano, Hiroshima). Targeted biopsies were taken from the most

suspicious areas, followed by endoscopic resection. The histological outcome of the resected specimen served as the reference standard for comparison between endoscopic classifications and forceps biopsy.

The analysis revealed significant differences between groups across all parameters. The median size of LST-G was twice that of LST-NG ( $p = 0.001$ ). Among LST-NG cases, 36/40 (90 %) were located in the right colon, significantly more frequent in the transverse (40 %,  $p < 0.001$ ) and ascending colon (35 %,  $p = 0.0321$ ), whereas only 27/70 (38.56 %) LST-G were right-sided, with a predominant localization in the rectum (44.29 %,  $p < 0.001$ ). LST-NG showed predominance of tubular adenomas (57.5 % vs 37.27 %,  $p = 0.00188$ ), serrated adenomas (25 % vs 0 %,  $p < 0.001$ ), and hyperplastic polyps (15 % vs 1.43 %,  $p = 0.00903$ ), and a lower proportion of tubulovillous adenomas (2.5 % vs 70 %,  $p < 0.001$ ). Half of LST-NG lesions lacked dysplasia (50 % vs 15.71 %,  $p < 0.001$ ), whereas LST-G more often exhibited carcinoma in situ (40 % vs 12.5 %,  $p = 0.0016$ ). In LST-NG, high-grade dysplasia or carcinoma in situ correlated with larger size ( $t = 2.14$ ,  $p = 0.04$ ), and in LST-G, with the tubulovillous histopathological type ( $\chi^2 = 12.34$ ,  $p = 0.006$ ). Morphologically, LST-NG, predominantly composed of tubular, serrated, and hyperplastic adenomas, have a flat, even surface suitable for optical evaluation, unlike the irregular, mucus-secreting villous or tubulovillous adenomas of LST-G, which can obscure visualization and increase the risk of missing foci of advanced (HGD or Tis) histology.

Comparison of diagnostic indicators showed that, in the LST-NG group, forceps biopsy had sensitivity 64.29 % (95 % CI 38.62–83.67), specificity 96.15 % (95 % CI: 80.36–99.90), (95 % CI: 55.50–99.75), NPV 83.33 % (95 % CI: 65.28–94.36), diagnostic accuracy 85.71 % (95 % CI: 70.61 – 94.46), and two missed carcinoma in situ cases. Among endoscopic classifications, JNET performed best with sensitivity 73.33 % (95 % CI: 44.90–92.21), specificity 100 % (95 % CI: 86.28–100.00), PPV 100 % (95 % CI: 71.51–100.00), NPV 86.21 % (95 % CI: 68.34–96.11), diagnostic accuracy 90.48 % (95 % CI: 76.87–97.28), and no missed cancers, outperforming biopsy on all parameters.

For LST-G, forceps biopsy achieved sensitivity 54.17 % (95 % CI: 39.18–68.53), specificity 95.45 % (95 % CI: 77.16–99.88), PPV 96.3 % (95 % CI: 81.03–99.91),



NPV 48.84 % (95 % CI: 34.32–63.53), diagnostic accuracy 66.67 % (95 % CI: 53.31–78.31), with 15 missed carcinoma in situ loci. Here, JNET also showed the most balanced results—sensitivity 70.83 % (95 % CI: 55.89–83.12), specificity 90.91 % (95 % CI: 70.84–98.88), PPV 94.44 % (95 % CI: 81.34–99.32), NPV 58.82 % (95 % CI: 41.29–74.91), accuracy 75 % (95 % CI: 62.09–85.27)—and fewer missed cancers ( $n = 7$ ), again surpassing biopsy. Kudo and Hiroshima had low sensitivity (13.67 %, 37.5 %), and Modified Sano low specificity (45.45 %). Thus, endoscopic classifications generally outperformed biopsy in histologic prediction, with JNET being most effective for LST-NG and most balanced for LST-G.

An analysis was performed of all six possible pairwise combinations of endoscopic classifications. In the LST-NG group, the JNET + Hiroshima combination demonstrated the highest specificity (100 %; 95 % CI: 86.28–100.00), PPV (100 %; 95 % CI: 75.29–100.00) and diagnostic accuracy (95 %; 95 % CI: 83.08–99.39), while also showing high sensitivity (86.67 %; 95 % CI: 59.54–98.34) and NPV (92.59 %; 95 % CI: 75.71–99.09). The next best performers were JNET + Kudo and JNET + M. Sano, which achieved the highest sensitivity (93.33 %; 95 % CI: 68.05–99.83) and NPV (95.83 %; 95 % CI: 78.88–99.89), together with high specificity (92 %; 95 % CI: 73.97–99.02), PPV (87.50 %; 95 % CI: 61.65–98.45) and diagnostic accuracy (92.50 %; 95 % CI: 79.61–98.43).

In the LST-G group, the JNET + Hiroshima combination likewise yielded the highest diagnostic accuracy (84.29 %; 95 % CI: 72.76–92.30), with sensitivity 81.82 % (95 % CI: 67.29–91.81), specificity 90.91 % (95 % CI: 70.84–98.88), PPV 94.74 % (95 % CI: 82.25–99.36) and NPV 71.43 % (95 % CI: 51.29–86.82), reflecting the most balanced performance. Lower values were observed for JNET + Kudo (sensitivity 75.00 %; 95 % CI: 60.55–86.02; specificity 86.36 %; 95 % CI: 65.09–97.09; PPV 90.91 %; 95 % CI: 77.01–97.88; NPV 65.52 %; 95 % CI: 45.67–82.06; diagnostic accuracy 78.57 %; 95 % CI: 66.31 – 87.97). Other combinations proved unreliable owing to inadequate specificity or sensitivity.

The combined use of classification systems exerts a synergistic effect, improving diagnostic performance and providing a more comprehensive and accurate assessment of lesions; this approach partially mitigates the individual weaknesses of each classification



and does not require additional resource expenditure—only the endoscopist’s knowledge of the classification principles and some extra time for interpretation.

Forceps biopsy is performed selectively under direct visual guidance from areas of the lesion that exhibit the most advanced changes; consequently, if such progressive changes are concealed and not accessible on the surface for inspection, it is highly likely that biopsy samples will not be obtained from those regions. This limitation is reflected by lower or comparable diagnostic metrics for forceps biopsy relative to endoscopic assessments. Analysis of the results indicates that endoscopic optical techniques are, overall, a more effective tool than forceps biopsy for predicting histology in large laterally spreading colorectal neoplasms. Abandoning routine forceps biopsy in favor of endoscopic classifications not only shortens diagnostic time and reduces financial burden but also avoids potential complications associated with biopsy-induced fibrosis.

All lesions were removed endoscopically using one of several techniques chosen according to lesion size, location, type and preliminary diagnosis. In the LST-NG group, 50 % of lesions were removed by piecemeal EMR (pEMR), 42.5 % by EMR, 5 % by ESD and 2.5 % by hybrid ESD. In the LST-G group, 35.7 % of tumors were removed by pEMR, 17.1 % by EMR, 32.9 % by ESD and 14.3 % by hybrid ESD. EMR was used more frequently in the LST-NG group ( $p = 0.00635$ ), whereas ESD was used more frequently in the LST-G group ( $p = 0.0007$ ). Intraoperative complications included intraoperative bleeding observed in 2 (5 %) episodes in the LST-NG group and 6 (8.6 %) cases in the LST-G group; intraoperative perforation occurred in 1 (2.5 %) case in the LST-NG group and 6 (8.6 %) cases in the LST-G group, with no statistically significant difference between groups ( $p > 0.05$ ). In paired groupwise comparisons, a weak association was observed in the LST-G group between hybrid ESD and an increased risk of bleeding compared with ESD and pEMR, and between ESD and a higher risk of perforation compared with pEMR. All intraprocedural complications were managed endoscopically, resulted in no sequelae and did not influence subsequent patient management. The low rates of intraoperative adverse events, their controllability during the procedure and the absence of a single uniformly superior technique indicate comparable safety across endoscopic removal methods.



At surveillance colonoscopy six months after resection, recurrence was more frequent in LST-G than in LST-NG: 8 (11.43 %) versus 0 cases ( $p = 0.049$ ). Recurrence was associated with larger lesion size ( $t = 2.56$ ;  $p = 0.01$ ) and with progressive histology ( $\chi^2 = 4.23$ ;  $p = 0.04$ ). ROC analysis of three recurrence-prediction scales was performed. Among all scales analyzed, only the BCM scoring system demonstrated good predictive capability (AUC = 0.78; 95 % CI: 0.63–0.91) with a threshold value of 1 point, sensitivity 66.67 % (95 % CI: 54.11–100 %) and specificity 80.6 % (95 % CI: 70.13–88.89 %). Thus,  $BCM \geq 1$  is associated with increased recurrence risk. The SERT score yielded AUC = 0.37 (95 % CI: 0.19–0.63), and the SMSA model AUC = 0.31 (95 % CI: 0.08–0.63), indicating low prognostic value.

The study findings were summarized and consolidated into a graphical algorithm of diagnostic and therapeutic actions for patients with large laterally spreading colorectal neoplasms; this algorithm integrates the experimental results of the present study with data from the international literature.

**Scientific novelty.** The study expanded scientific concepts concerning the differences between non-granular and granular types of laterally spreading colorectal tumors at the macroscopic morphological level, with respect to their distribution across colonic segments, the degree and progression of histological change, and lesion size—factors that underlie differences in diagnostic and therapeutic approaches.

Contemporary understanding of the role of forceps biopsy in LST diagnosis has been further developed. On the basis of the present data, it is demonstrated that forceps biopsy, as a method for predicting histology in non-invasive colorectal neoplasms (both LST-NG and LST-G), can no longer compete with the high diagnostic efficiency of modern endoscopic classifications when applied with expert equipment; routine use of forceps biopsy is not recommended and its role should be limited to histological verification of invasive tumors.

The study refined scientific data concerning optical endoscopic diagnosis of large LSTs. Comparison of observations in both groups indicates that the JNET classification is the most optimal, balanced and diagnostically accurate endoscopic classification for both non-granular and granular LST types.



The investigation improved methods for visual assessment of large LSTs. New evidence from this study shows that combining endoscopic classifications (JNET + Hiroshima) substantially improves diagnostic performance versus JNET alone: for LST-NG, sensitivity increased from 73.33% to 86.67%, NPV from 86.21% to 92.59%, and diagnostic accuracy from 90.48% to 95%, while specificity and PPV remained at the maximal level (100%); for LST-G, sensitivity rose from 70.83% to 81.82%, PPV from 94.44% to 94.74%, NPV from 58.82% to 71.43%, and diagnostic accuracy from 75% to 84.29%, while specificity remained high (90.91%).

Existing data on factors associated with progressive histological changes and with increased risk of LST recurrence have been detailed and supplemented.

Scientific evidence supporting broader application of endoscopic recurrence-prediction systems for LST has been clarified, in particular the BCM model, which demonstrates good predictive ability at a threshold of 1 point.

**Practical significance.** The results of the dissertation study have enabled optimization of diagnostic approaches by replacing routine forceps biopsy with endoscopic optical diagnosis.

Contemporary perspectives on the use of endoscopic classifications have been expanded: specifically, the JNET + Hiroshima combination increases diagnostic efficiency in predicting histological changes in LST without requiring additional resources.

The study identified the most suitable endoscopic model for predicting recurrences of LST-G; this model is simple to apply in clinical practice.

Data on the safety of endoscopic removal methods have been further developed.

Integration of the algorithm for endoscopic diagnostic and therapeutic management of patients with LSTs into routine practice of endoscopy units will enhance the efficiency of financial and medical resource utilization in clinical institutions.

The results of the dissertation have been implemented in the clinical practice of municipal and district healthcare institutions, specialized centers for surgical and oncological treatment and prevention, surgical and endoscopic departments and units, in general and private practice of endoscopists and surgeons, including the endoscopy unit



of MNPE «City hospital of emergency and ambulance» ZCC (Zaporizhzhia), the surgical department of MNPE «City hospital № 8» ZCC (Zaporizhzhia), the endoscopy unit of the private hospital LLC «Vitacenter» (Zaporizhzhia) and the diagnostic department of MNPE «First cherkasy city hospital» (Cherkasy). The study's results have also been incorporated into the scientific activity and teaching programs of the Department of General Surgery and postgraduate surgical education, the Hospital surgery department and the Faculty surgery and oncology department at Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University.

**Publications.** 12 scientific works were published on dissertation materials: 3 articles in journals indexed in the Web of Science (category A) and 9 abstracts in congress and conference proceedings.

**Keywords:** laterally spreading tumor, colonoscopy, endoscopy, optical biopsy, targeted biopsy, gastrointestinal diseases, tumor, lesion, colon, colorectal cancer, oncology, colorectal neoplasms, diagnosis, minimally invasive surgical interventions, minimally invasive surgery.



## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Ткачов, В. С., Клименко, А. В., & Кіосов, О. М. (2024). Діагностична точність ендоскопічного оптичного оцінювання та щипцевої біопсії порівняно з патогістологічними знахідками пухлин товстої кишки, що поширюються латерально. *Патологія*, 21(2), 106–112. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2024.2.302882> (Ткачов В.С. збір клінічного матеріалу, його аналіз та статистична обробка, написання статті, підготовка до друку, Клименко А.В. – редагування і остаточне затвердження статті, Кіосов О.М. – дизайн дослідження)
2. Tkachov, V., & Kiosov, O. (2025). Comparative Diagnostic Performance of Endoscopic Classifications for Predicting Histopathology in Large Laterally Spreading Colorectal Tumors. *Galician Medical Journal*, e-GMJ2025-A08. <https://doi.org/10.21802/e-GMJ2025-A08> (Ткачов В.С. - збір клінічного матеріалу, його аналіз та статистична обробка, написання статті, підготовка до друку, редагування і остаточне затвердження статті, Кіосов О.М. – дизайн дослідження)
3. Ткачов, В. С., Кіосов, О. М., & Клименко, А. В. (2025). Ендоскопічне лікування великих пухлин товстої кишки, що поширюються латерально (LSTs): порівняльне дослідження методик і результатів. *Запорізький медичний журнал*, 27(3), 193–201. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2025.3.328192> (Ткачов В.С. збір клінічного матеріалу, його аналіз та статистична обробка, написання статті, підготовка до друку, Кіосов О.М. – дизайн дослідження, Клименко А.В. – редагування і остаточне затвердження статті)
4. Ткачов, В. С., & Стешенко, А. О. (2022). Діагностична ефективність оптичного методу в порівнянні з щипцевою біопсією для гранулярного змішаного типу пухлин товстої кишки, що поширюються латерально. *Тези за матеріалами: XVI Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної медицини»*, 193-195.



<https://dspace.zsmu.edu.ua/bitstream/123456789/18730/1/c193-195.pdf>. (Ткачов В.С. збір клінічного матеріалу, його аналіз та статистична обробка, написання статті, підготовка до друку, Стешенко А.О. – дизайн дослідження)

5. Steshenko, A., Tkachov, V., Kiosov, O., & Klymenko, A. (2023). Comparison of optical evaluation vs forceps biopsy for dysplasia/cancer detection in mixed and homogenous subtype of large granular laterally spreading tumors. *Endoscopy*, 55(S 02), S207. <https://doi.org/10.1055/s-0043-1765546> (Ткачов В.С. - збір клінічного матеріалу, його аналіз та статистична обробка, написання статті, підготовка до друку, редагування і остаточне затвердження статті, Стешенко А.О., Кіосов О.М.. – дизайн дослідження, Клименко А.В. – остаточне затвердження статті)

6. Ткачов, В.С. (2023). Порівняння діагностичної ефективності оптичного методу і щипцевої біопсії для виявлення диспластичних і злоякісних змін у різних підтипах гранулярних пухлин товстої кишки, що поширюються латерально. *Збірник тез доповідей 83 Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної медицини і фармації – 2023»*, 56-57. <https://dspace.mphu.edu.ua/bitstream/123456789/19169/1/c56-57.pdf>.

7. Tkachov, V., Kiosov, O., & Klymenko, A. (2024). Assessing dysplasia/cancer in large non-granular and homogenous granular laterally spreading tumors: Optical evaluation versus forceps biopsy. *Endoscopy*, 56(S 02), S333. <https://doi.org/10.1055/s-0044-1783507> (Ткачов В.С. збір клінічного матеріалу, його аналіз та статистична обробка, написання статті, підготовка до друку, Кіосов О.М. – дизайн дослідження, Клименко А.В. – редагування і остаточне затвердження статті)

8. Tkachov, V., Kiosov, O., & Klymenko, A. (2025). Assessing dysplasia/cancer in large granular mixed laterally spreading tumors: Endoscopic classifications versus forceps biopsy. *Endoscopy*, 57(S 02), S361-S362. <https://doi.org/10.1055/s-0045-1805904> (Ткачов В.С. збір клінічного матеріалу, його аналіз та статистична обробка, написання статті, підготовка до друку, Кіосов



О.М. – дизайн дослідження, Клименко А.В. – редагування і остаточне затвердження статті)

9. Tkachov, V., Kiosov, A., & Klymenko, A. (2025). Comparison of the complications of en-bloc and piecemeal endoscopic mucosal resection of large laterally spreading tumors. *Grail of Science: International Scientific Journal*, 52, 1069-1071. <https://archive.journal-grail.science/index.php/2710-3056/issue/view/23.05.2025/40>

(Ткачов В.С. збір клінічного матеріалу, його аналіз та статистична обробка, написання статті, підготовка до друку, Кіосов О.М. – дизайн дослідження, Клименко А.В. – редагування і остаточне затвердження статті)

10. Tkachov, V., Kiosov, O., Zaitsev, S., & Klymenko, A. (2025). Analysis of factors associated with long-term recurrence after endoscopic resection of large colorectal laterally spreading tumors. *Collection of Scientific Papers «SCIENTIA»*, 182-184. <https://previous.scientia.report/index.php/archive/article/view/2931>

(Ткачов В.С. збір клінічного матеріалу, його аналіз та статистична обробка, написання статті, підготовка до друку, Кіосов О.М. – дизайн дослідження, Зайцев С.Є. – редагування статті, Клименко А.В. – редагування і остаточне затвердження статті)

11. Tkachov, V., Kiosov, O., & Klymenko, A. (2026). Comparison of predictive models for recurrence after endoscopic resection of laterally spreading lesions  $\geq 20$  mm. *Collection of Scientific Papers «SCIENTIA»*, 306-308. <https://doi.org/10.36074/scientia-30.01.2026>

(Ткачов В.С. збір клінічного матеріалу, його аналіз та статистична обробка, написання статті, підготовка до друку, Кіосов О.М. – дизайн дослідження, Клименко А.В. – редагування і остаточне затвердження статті)

12. Tkachov, V., & Klymenko, A. (2026). Die Kombination endoskopischer Klassifikationen erhöht deren diagnostische Effektivität zur histologischen Vorhersage bei laterally spreading Tumors (LSTs)  $\geq 20$  mm [The combination of endoscopic classifications increases their diagnostic effectiveness for histological prediction in laterally spreading tumors (LSTs)  $\geq 20$  mm.]. *Der Sammlung wissenschaftlicher Arbeiten «ΛΟΓΟΣ» zu den Materialien der IX internationalen wissenschaftlich-praktischen Konferenz «Grundlagen der modernen wissenschaftlichen Forschung»*, 289-292. <https://archive.logos-science.com/index.php/conference-proceedings/issue/view/44/44>



1755657611892495

*(Ткачов В.С. збір клінічного матеріалу, його аналіз та статистична обробка, написання статті, підготовка до друку, Клименко А.В. – редагування і остаточне затвердження статті)*



## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	23
ВСТУП.....	26
РОЗДІЛ 1 СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ДІАГНОСТИКИ І ЛІКУВАННЯ ПУХЛИН ТОВСТОЇ КИШКИ, ЩО ПОШИРЮЮТЬСЯ ЛАТЕРАЛЬНО, ЯК РІЗНОВИДУ ПЕРЕДРАКОВИХ КОЛОРЕКТАЛЬНИХ НЕОПЛАЗІЙ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)...	33
1.1 Актуальний стан і епідеміологічні особливості проблеми колоректального раку в Україні і світі.....	33
1.2 Патогенетичні шляхи виникнення доброякісних колоректальних неоплазій і їх подальшої онкотрансформації.....	35
1.3 Особливості, діагностичні критерії і класифікація пухлин товстої кишки, що поширюються латерально, як різновиду колоректальних неоплазій.....	37
1.4 Еволюція колоноскопії як високоточного скринінгового методу раннього колоректального раку і передракових змін.....	41
1.5 Ендоскопічні класифікації ямкового і судинного патерну слизової оболонки товстої кишки.....	48
1.6 Роль щипцевої біопсії у діагностиці новоутворень товстої кишки.....	54
1.7 Сучасні ендоскопічні методи видалення пухлин товстої кишки, що поширюються латерально.....	60
1.8 Ендоскопічні моделі прогнозування рецидиву.....	69
Резюме.....	71
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	72
2.1 Загальна характеристика клінічних спостережень.....	72
2.2 Загальна характеристика методів дослідження.....	75



1755657611892495

2.3 Характеристика і опис методів ендоскопічного видалення.....	90
2.4 Методи статистичної обробки даних.....	97
РОЗДІЛ 3 РЕЗУЛЬТАТИ ПОРІВНЯННЯ ПОКАЗНИКІВ ДІАГНОСТИЧНОЇ ТОЧНОСТІ ЕНДОСКОПІЧНИХ КЛАСИФІКАЦІЙ І ЩИПЦЕВОЇ БІОПСІЇ ДЛЯ ПРОГНОЗУВАННЯ ГІСТОЛОГІЇ У НОВОУТВОРЕНЬ ТОВСТОЇ КИШКИ, ЩО ПОШИРЮЮТЬСЯ ЛАТЕРАЛЬНО.....	99
3.1 Аналіз показників чутливості ендоскопічних класифікацій і щипцевої біопсії.....	103
3.2 Співставлення специфічності діагностичних методів для різних типів LST...	105
3.3 Порівняння позитивного і негативного прогностичного значення ендоскопічних класифікацій і щипцевої біопсії.....	107
3.4 Відмінності діагностичної точності і кількості пропущених вогнищ раку на місці серед діагностичних методів LST.....	109
Резюме.....	112
РОЗДІЛ 4 РЕЗУЛЬТАТИ ПОРІВНЯННЯ І ВИЗНАЧЕННЯ НАЙБІЛЬШ ЕФЕКТИВНОЇ КОМБІНАЦІЇ ЕНДОСКОПІЧНИХ КЛАСИФІКАЦІЙ.....	114
РОЗДІЛ 5 РЕЗУЛЬТАТИ ЕНДОСКОПІЧНОГО ВИДАЛЕННЯ КОЛОРЕКТАЛЬНИХ НОВОУТВОРЕНЬ, ЩО ПОШИРЮЮТЬСЯ ЛАТЕРАЛЬНО ГРАНУЛЯРНОГО І НЕГРАНУЛЯРНОГО ТИПУ.....	120
5.1 Безпосередні результати ендоскопічного лікування LST по групам.....	120
5.2 Аналіз результатів через півроку після видалення і ефективності ендоскопічних шкал для прогнозу рецидиву.....	131
5.3 Алгоритм діагностичних та лікувальних дій у пацієнтів з великими новоутвореннями товстої кишки, що поширюються латерально.....	134
РОЗДІЛ 6 АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	138
ВИСНОВКИ.....	150



1755657611892493

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	152
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	153
ДОДАТОК А АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ.....	178
ДОДАТОК Б СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ АВТОРОМ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ.....	185
ДОДАТОК В ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ ДИСЕРТАЦІЇ.....	189



## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ДНК	–	дезоксирибонуклеїнова кислота
KPP	–	колоректальний рак
НКРУ	–	Національний канцер-реєстр України
ШКТ	–	шлунково-кишковий тракт
ADR	–	adenoma detection rate, частота виявлення аденом
AGA	–	American gastroenterological association, Американська гастроентерологічна асоціація
ASGE	–	American society for gastrointestinal endoscopy, Американське товариство гастроінтестинальної ендоскопії
ASR	–	age-standardized incidence rate, стандартизований за віком показник захворюваності
BCM	–	Baylor College of Medicine, Медичний коледж Бейлора
BLI	–	Blue laser imaging, візуалізація синім лазером
CI	–	confidence intervals, довірчі інтервали
CIMP	–	CpG island methylator phenotype, фенотип гіперметилування CpG-острівців
CIN	–	chromosomal instability, шлях хромосомної нестабільності
CONECCT	–	Colorectal neoplasia endoscopic classification to choose the treatment, Ендоскопічна класифікація колоректальних неоплазій для вибору лікування
CSP	–	cold snare polypectomy, холоднопетльова резекція
EMR	–	endoscopic mucosal resection, ендоскопічна резекція слизової
EMR-C	–	Cap-assisted endoscopic mucosal resection, ковпачок-асистована ендоскопічна резекція слизової
EMR-P	–	Precut endoscopic mucosal resection, ендоскопічна резекція слизової з попереднім розрізом
ESD	–	endoscopic submucosal dissection, ендоскопічна підслизова дисекція



ESGE	–	European society of gastrointestinal endoscopy, Європейське товариство гастроїнтестинальної ендоскопії
FICE	–	Flexible spectral imaging color enhancement, адаптивна спектральна технологія покращення кольору
FIT	–	fecal immunochemical test, імунохімічний тест калу
FOBT	–	fecal occult blood test, тест на приховану кров у калі
HGD	–	high grade dysplasia, дисплазія високого ступеню
HSP	–	hot snare polypectomy, поліпектомія «гарячою» петлею
hybrid ESD	–	hybrid endoscopic submucosal dissection, гібридна ендоскопічна підслизова дисекція
IARC	–	International agency for research on cancer, Міжнародне агентство дослідження раку
IEE	–	image-enhanced endoscopy, ендоскопія з покращеним зображенням
IQR	–	interquartile range, міжквартильний інтервал
JGES	–	Japan gastroenterological endoscopy society, Японська гастроентерологічна спільнота ендоскопії
JNET	–	Japan NBI expert team classification, Японська класифікація експертної групи NBI
LCI	–	Linked color imaging, пов'язана кольорова візуалізація
LGD	–	low grade dysplasia, дисплазія низького ступеню
LST	–	laterally spreading tumors, новоутворення/пухлини, що поширюються латерально
LST-G	–	granular laterally spreading tumors, гранулярні новоутворення/пухлини, що поширюються латерально
LST-G-H	–	granular homogeneous laterally spreading tumors, гранулярні гомогенні новоутворення/пухлини, що поширюються латерально
LST-G-M	–	granular mixed laterally spreading tumors, гранулярні змішані новоутворення/пухлини, що поширюються латерально
LST-NG	–	non-granular laterally spreading tumors, негранулярні



	новоутворення/пухлини, що поширюються латерально
LST-NG-FE	– non-granular flat elevated laterally spreading tumors, негранулярні пласкі припідняті новоутворення, що поширюються латерально
LST-NG-PD	– non-granular pseudodepressed laterally spreading tumors, негранулярні з псевдодепресією новоутворення, що поширюються латерально
MMR	– DNA mismatch repair system, система репарації невідповідностей ДНК
M.Sano	– Modified Sano classification, Модифікована класифікація Sano
MSI	– microsatellite instability, шлях мікросателітної нестабільності
NBI	– narrow band imaging, огляд у вузькому спектрі світла
NICE	– NBI International Colorectal Endoscopic classification, Міжнародна колоректальна ендоскопічна класифікація NBI
NPV	– negative prognostic value, негативна прогностична цінність
ORs	– odds ratios, відношення шансів
pEMR	– piecemeal endoscopic mucosal resection, фрагментарна ендоскопічна резекція слизової
PPV	– positive prognostic value, позитивна прогностична цінність
SD	– standard deviation, стандартне відхилення
SERT	– Sydney EMR recurrence tool, Сіднейський метод оцінки рецидиву EMR
SMI	– submucosal invasion, інвазія у підслизовий шар
SMSA	– size, morphology, site, and access, шкала розмір, морфологія, локалізація, доступ
Tis	– tumor in situ, рак на місці
TGF- $\beta$	– transforming growth factor-beta, трансформувальний фактор росту $\beta$
TXI	– texture and color enhancement imaging, зображення з покращенням текстури та кольору



## ВСТУП

**Обґрунтування вибору теми дослідження.** Колоректальний рак (ККР) є значною проблемою громадського здоров'я і залишається на третьому місці за поширеністю і на другому за смертністю серед онкологічних захворювань в Україні і у світі [1–4]. Більшість випадків колоректального раку виникають із передракових новоутворень, а саме неоплазій слизової товстої або прямої кишки шляхом поступового переходу від доброякісних до злоякісних новоутворень [5, 6].

Пухлини або новоутворення товстої кишки, що поширюються латерально (*laterally spreading lesions, LST*), є різновидом передракових колоректальних неоплазій з неполіпoidною, пласкою морфологією, які розповсюджуються горизонтально поверхнево по слизовій оболонці більше циркулярно, а не вздовж просвіту кишки [7]. LST поділяють на гранулярний (LST-G) і негранулярний (LST-NG) типи, які мають специфічні клініко-морфологічні, гістологічні, біологічні особливості та розрізняються по ряду параметрів [7–10].

Колоноскопія є «золотим стандартом» діагностики і лікування колоректальних неоплазій [11]. Історично щипцева біопсія, виконувана прицільно з ділянок, що відрізнялися від нормальної слизової, займала центральне місце в діагностичній ендоскопії, слугуючи верифікацією попереднього діагнозу, оскільки низька роздільна здатність фіброволоконних ендоскопів не дозволяла надійно розрізняти неоплазії лише за візуальною оцінкою [12], але надбання технічного прогресу у вигляді суттєвого підвищення якості зображення, застосування огляду у вузькому спектрі світла (NBI) і поширенню відеоендоскопів експертного класу уможлиблюють детальну оцінку криптового і мікросудинного патерну слизової оболонки у реальному часі під час обстеження, що лягло в основу створення ендоскопічних класифікацій, стандартизовані градації яких використовують для визначення гістологічного типу утворення і прогнозування наявності гістологічних змін [13–15]. Найбільш застосованими у світі є класифікації JNET, Kudo, Modified Sano, Hiroshima [16–18]. З одного боку, сучасні гайдлайни провідних світових ендоскопічних спільнот рекомендують надавати перевагу візуальній оцінці та



уникати щипцевої біопсії за відсутності ендоскопічних ознак інвазії глибше підслизового шару (T1bsm2 і глибше) [19, 20] і, відповідно, за наявності можливості ендоскопічного видалення новоутворення [16; 21]. Такий підхід обґрунтовується тим, що щипцева біопсія потенційно спричиняє розвиток підслизового фіброзу, який ускладнює подальше ендоскопічне втручання, подовжує тривалість процедури, знижує ймовірність видалення утворення єдиним блоком та підвищує ризик інтраопераційних ускладнень [22–26]. З іншого боку, в клінічній практиці України більшість колоректальних утворень, особливо великого розміру, на етапі первинної діагностики зазнають щипцевої біопсії в якості першого етапу обстеження. Водночас дані щодо порівняльної ефективності оптичної діагностики та щипцевої біопсії при великих LST залишаються обмеженими, що зумовлює необхідність подальших досліджень у цьому напрямі [16; 21; 27].

Іншою актуальною проблемою залишається оптимізація ендоскопічної діагностики LST, оскільки нерівна, бугриста, подекуди ворсинчаста поверхня LST-G часто вкрита непрозорим слизом, а ізохромність і складність візуальної ідентифікації LST-NG створюють значні виклики для оптичної діагностики. Унаслідок цього показники діагностичної ефективності залишаються субоптимальними [27, 28]. По-перше, визначення найбільш придатної класифікації для великих LST сприятиме уніфікації діагностичного підходу. По-друге, наявні дані свідчать про позитивний ефект комбінування різних класифікацій із підвищенням сукупної діагностичної ефективності при діагностиці колоректальних неоплазій, що потенційно може бути використано для подолання діагностичних труднощів, пов'язаних з морфологічними особливостями великих LST, шляхом підбору найбільш ефективної комбінації ендоскопічних класифікацій [29–32].

З огляду на значні розміри LST порівняно з іншими колоректальними неоплазіями, актуальним завданням є ефективне прогнозування рецидиву після їх ендоскопічного лікування. Визначення факторів, асоційованих із рецидивуванням, а також розробка найбільш точної прогностичної шкали можуть сприяти оптимізації інтенсивності та термінів післяопераційного ендоскопічного нагляду. Це, у свою чергу, дозволить зосередити ранні контрольні обстеження на ураженнях



із високим ризиком рецидиву та забезпечити більш ресурсоощадливі, подовжені інтервали спостереження у пацієнтів із низьким ризиком [7; 33, 34].

Таким чином, зважаючи на обмежену ефективність наявних методів діагностики LST та застосування неоптимальних діагностичних підходів на сьогоднішній день, обрана проблематика підвищення точності і оптимізації ендоскопічної діагностики шляхом виключення неефективних підходів і використання поєднання ендоскопічних класифікацій великих LST є актуальною для сучасної медицини. Очікувані результати сприятимуть раціоналізації використання фінансових, часових і медичних ресурсів, оптимізації роботи діагностичних підрозділів, а також подальшому розвитку експертної ендоскопічної діагностики LST.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота є фрагментом НДР кафедри факультетської хірургії ЗДМУ «Хірургічні, ендоскопічні, ендосонографічні методи лікування та діагностики захворювань органів черевної порожнини та стравоходу з оцінкою якості життя та прогностичних факторів перебігу захворювання» (№ держреєстрації 0122U200066).

**Мета дослідження:** удосконалити ендоскопічну діагностику пухлин товстої кишки, що поширюються латерально, на підставі порівняння оптичної оцінки різних ендоскопічних класифікацій, результатів прицільної щипцевої біопсії та гістологічного дослідження.

**Завдання дослідження:**

1. Визначити доцільність здійснення прицільної щипцевої біопсії як діагностичного способу підвищення точності стадіювання новоутворень шляхом порівняння її результатів з ендоскопічним оптичним методом і даними гістологічного дослідження.

2. Порівняти чутливість і специфічність різних ендоскопічних класифікацій (Kudo, JNET, Hiroshima, Modified Sano) для пухлин товстої кишки, що поширюються латерально.



3. Дослідити частоту рецидивування пухлин товстої кишки, що поширюються латерально і ендоскопічні методи прогнозу рецидиву.

4. Розробити адаптивний алгоритм діагностичних та лікувальних дій у пацієнтів з пухлинами товстої кишки, що поширюються латерально.

*Об'єкт дослідження:* Пухлини товстої кишки, що поширюються латерально.

*Предмет дослідження:* Комплекс ендоскопічних і гістологічних методів діагностики, методів ендоскопічного лікування пухлин товстої кишки, що поширюються латерально.

*Методи дослідження:* інструментальний ендоскопічний (колоноскопія з оптичною оцінкою у білому світлі і у вузькому спектрі світла (415нм та 540нм), патоморфологічний (гістологічне дослідження біоптатів і видалених утворень), статистична обробка отриманих результатів.

**Наукова новизна.** Розширені наукові поняття щодо відмінностей характеристик негранулярного і гранулярного типів пухлин товстої кишки, що поширюються латерально на різних рівнях, що зумовлює різні діагностичні і терапевтичні підходи.

Подальшого розвитку набули сучасні уявлення про роль щипцевої біопсії у діагностиці LST. На підставі вивчення результатів спостереження визначено, що щипцева біопсія як метод прогнозування гістології у неінвазивних колоректальних передракових неоплазіях, зокрема як у гранулярного так і негранулярного типу LST вже не може конкурувати з високою діагностичною ефективністю сучасних ендоскопічних класифікацій, застосованих при колоноскопії і не рекомендується для рутинного виконання за можливості ендоскопічного видалення утворень.

Уточнені наукові дані щодо ендоскопічної оптичної діагностики великих LST. На підставі результатів порівняння спостережень в обох групах визначено, що класифікація JNET є найбільш оптимальною, збалансованою і діагностично точною ендоскопічною класифікацією для обох типів LST.

Вдосконалені способи візуальної оцінки великих LST. В ході дослідження отримані нові наукові дані стосовно переваг комбінування ендоскопічних класифікацій, зокрема комбінація JNET + Hiroshima суттєво покращує



діагностичну ефективність у порівнянні з окремим застосуванням класифікації JNET.

Деталізовані, розширені і доповнені дані щодо факторів, асоційованих з HGD і Tis та підвищеним ризиком рецидивування LST.

Уточнені наукові дані щодо ширшого, більш універсального застосування ендоскопічної системи прогнозування рецидиву BCM (Baylor College Medicine model), яка з пороговим значенням в 1 бал показує для LST добру предиктивну здатність.

**Практичне значення отриманих результатів.** Результати дисертаційного дослідження дозволили оптимізувати застосування діагностичних методів шляхом надання переваги ендоскопічній оптичній діагностиці перед щипцевою біопсією.

Використання ендоскопічних класифікацій, зокрема комбінація JNET + Hiroshima підвищує діагностичну ефективність прогнозування гістологічних змін у LST без витрат додаткових ресурсів.

Прогнозування рецидивів LST-G найкраще виконувати, використовуючи ендоскопічну систему прогнозування рецидиву BCM, яка є універсальною і простою у застосуванні: при 1 балі і вище ризик рецидиву суттєво зростає і необхідно скорочувати інтервал післяопераційного спостереження.

Всі виявлені великі новоутворення товстої кишки, що поширюються латерально, підлягають ендоскопічному видаленню, враховуючи високий відсоток прогресивних (HGD і Tis) гістологічних змін.

Зважаючи на низький відсоток інтраопераційних ускладнень, повністю контрольованих ендоскопічно, всі досліджені методи ендоскопічного видалення є безпечними для застосування на великих LST.

Інтеграція алгоритму ендоскопічних діагностичних та лікувальних дій у пацієнтів з великими новоутвореннями товстої кишки, що поширюються латерально у ендоскопічні відділення дозволить підвищити ефективність використання фінансових і медичних ресурсів клінічних закладів.

Результати дисертаційної роботи впроваджені в діяльність і клінічну практику міських закладів охорони здоров'я, спеціалізованих закладів з лікування і



профілактики хірургічних і онкологічних захворювань, хірургічних, ендоскопічних, лікувально-діагностичних відділень і підрозділів, у загальну та приватну практику лікарів-ендоскопістів і хірургів, зокрема ендоскопічного відділення КНП «Міська лікарня екстреної та швидкої допомоги» ЗМР (м. Запоріжжя), хірургічного відділення КНП «Міська лікарня №8» ЗМР (м. Запоріжжя), ендоскопічного відділення приватної лікарні ТОВ «Вітацентр» (м. Запоріжжя), діагностичного відділення КНП «Перша черкаська міська лікарня» (м. Черкаси).

Результати дисертаційної роботи впроваджені у наукову роботу і навчальний процес кафедри загальної хірургії та післядипломної хірургічної освіти, госпітальної хірургії, факультетської хірургії і онкології Запорізького державного медико-фармацевтичного університету.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертаційна робота є результатом самостійного дослідження здобувача. Тему, мету, завдання та програму роботи сформульовано спільно з науковим керівником. Здобувач особисто здійснив інформаційно-патентний пошук, критичний аналіз сучасної наукової літератури. Автор особисто приймав участь в ендоскопічній діагностиці і лікуванні пацієнтів з пухлинами товстої кишки, що поширюються латерально, здійснив відбір пацієнтів, систематизацією даних, статистичну обробку результатів, їх аналітичну інтерпретацію та узагальнення.

Усі розділи дисертації, висновки та практичні рекомендації написані здобувачем самостійно. У наукових працях, опублікованих у співавторстві, автором виконано аналіз матеріалу, формулювання основних положень, написання тексту та оформлення статей до друку. Результати та ідеї співавторів у дисертаційній роботі не використовувалися, конфлікту інтересів немає.

**Апробація результатів дослідження.** Основні положення і результати роботи висвітлені і обговорювалися на XVI Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної медицини» (24-25 листопада 2022 р., Запоріжжя, Україна), міжнародній конференції ESGE DAYS 2023 (20-21 квітня 2023, Дублін, Ірландія), 83



Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної медицини і фармації – 2023» (25-26 травня 2023, Запоріжжя, Україна), міжнародній конференції ESGE DAYS 2024 (25-27 квітня, Берлін, Німеччина), міжнародній конференції ESGE DAYS 2025 (3-5 квітня, Барселона, Іспанія), IV Міжнародній науково-практичній конференції «Open science nowadays: main mission, trends and instruments, path and its development» (23 травня 2025, Відень, Австрія), VIII Міжнародній науково-практичній конференції «Modernization of science and its influence on global processes» (22 серпня 2025, Берн, Швейцарія), науково-практичній конференції «Оновлення в діагностиці та лікуванні онкологічних захворювань UpToDate 6.0 +ESMO» (27-28 листопада, Київ, Україна), XI Міжнародній науково-практичній конференції «Interdisciplinary research: scientific horizons and perspectives» (30 січня 2026, Рейк'явік, Ісландія), IX Міжнародній науково-практичній конференції «Grundlagen der modernen wissenschaftlichen forschung» (6 лютого, Цюрих, Швейцарія).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 12 наукових робіт: 3 статті у виданні, що включені до наукометричної бази Web of Science (категорія А), 9 тез в матеріалах з'їздів і конференцій.

**Обсяг та структура дисертації.** Дисертаційна робота викладена на 190 сторінках друкованого тексту і складається з анотацій, вступу, огляду літератури, матеріалів і методів, трьох розділів власних досліджень, розділу аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку літератури та додатків. Робота ілюстрована 17 таблицями, 15 рисунками. Список використаних джерел містить 155 джерел, в тому числі 6 кирилицею, 149 - латиницею.



# РОЗДІЛ 1

## СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ДІАГНОСТИКИ І ЛІКУВАННЯ ПУХЛИН ТОВСТОЇ КИШКИ, ЩО ПОШИРЮЮТЬСЯ ЛАТЕРАЛЬНО, ЯК РІЗНОВИДУ ПЕРЕДРАКОВИХ КОЛОРЕКТАЛЬНИХ НЕОПЛАЗІЙ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

### 1.1 Актуальний стан і епідеміологічні особливості проблеми колоректального раку в Україні і світі

Колоректальний рак (КРР) — це злоякісне новоутворення шлунково-кишкового тракту (ШКТ), яке виникає з епітеліальної вистилки ободової або прямої кишки й становить значну проблему громадського здоров'я у світі через високу захворюваність і смертність. За уточненими оцінками Міжнародного агентства дослідження раку (IARC), у 2022 році у світі зареєстровано близько 1,9 млн нових випадків КРР і понад 930 тис. летальних випадків, безпосередньо зумовлених цим захворюванням. Глобальний стандартизований за віком показник захворюваності (ASR) становив 18,4 на 100000 населення, що визначає КРР як третє за поширеністю злоякісне новоутворення та другу провідну причину смертності від раку у світі [1].

Показники захворюваності й смертності від КРР демонструють суттєву географічну варіабельність, що відображає вплив генетичних, довкіллевих і медико-організаційних чинників. Найвищі показники спостерігаються в економічно розвинених регіонах, зокрема в Європі (у Данії, Норвегії, Угорщині та Нідерландах ASR перевищує 40 на 100000), а також в Австралії та Новій Зеландії. Натомість у країнах з обмеженими ресурсами й іншими моделями способу життя, таких як Індія, ASR істотно нижчий, але абсолютне навантаження може бути значним через високу щільність населення [1, 2].

Останні тенденції свідчать про зниження захворюваності й смертності від КРР у більшості розвинутих країн, що зумовлено ефективними програмами скринінгу захворювань ШКТ серед населення, вдосконаленням методів лікування



та заходами первинної профілактики. Водночас спостерігається зростання частоти КРР серед осіб віком до 50 років («ранній КРР») і в країнах, які переживають швидкі соціально-економічні зміни. Це пов'язано з поширенням чинників ризику, притаманних «західному» стилю життя: гіподинамії, ожиріння та надмірного споживання червоного й переробленого м'яса. За прогнозами, основаними на даних GLOBOCAN, до 2040 року кількість нових випадків може зрости до 3,2 млн на рік, а смертність — до 1,6 млн, що становитиме збільшення на 63 % і 73 % відповідно [1; 3].

Стан проблеми колоректального раку в Україні. КРР також є актуальною епідеміологічною проблемою для України. За даними Національного канцер-реєстру України (НКРУ), у 2022 році КРР входив до п'ятірки провідних локалізацій злоякісних новоутворень як за показниками захворюваності, так і смертності. Аналіз даних НКРУ за 2022–2023 роки, поданий у «Бюлетені НКРУ», свідчить, що КРР становить значну частку загальнонаціонального онкологічного тягаря, відображаючи тенденції, характерні для країн Східної Європи. Так, у нозологічній структурі захворюваності злоякісних новоутворень України колоректальні раки (ободова + пряма кишка) займають 3 місце у чоловіків(13,3 %) і 3 місце у жінок(11,3 %) [4].

Стандартизовані за віком показники захворюваності та смертності в Україні залишаються високими, що зумовлено збільшенням тривалості життя, поширенням несприятливих поведінкових стереотипів і регіональними відмінностями у доступі до скринінгу та лікування. У НКРУ зазначено про стійкі розбіжності у показниках виживаності між міським і сільським населенням: обмежений доступ до спеціалізованих скринінгових програм захворювань ШКТ та онкологічної допомоги в периферійних регіонах підвищує рівень захворюваності й смертності. Показники КРР різко зростають із віком, що узгоджується з демографічним старінням населення [4].

Загалом епідеміологічні дані підкреслюють нагальну потребу посилення профілактики та контролю над КРР в Україні. Це передбачає впровадження



організованих програм скринінгу, масштабні просвітницькі кампанії та усунення соціально-економічних і географічних бар'єрів у сфері охорони здоров'я. Розширення доступу до ранньої діагностики, вдосконалення хірургічного й ад'ювантного лікування, а також ефективного спостереження за пацієнтами є критичними для зниження захворюваності, смертності та підвищення рівня виживаності [35].

## 1.2 Патогенетичні шляхи виникнення доброякісних колоректальних неоплазій і їх подальшої онкотрансформації

Більшість випадків колоректального раку виникають із передракових новоутворень, а саме неоплазій слизової товстої кишки шляхом поступового переходу від доброякісних до злоякісних новоутворень. Вважається, що понад 75 % випадків КРР формуються з неопластичних поліпів, тоді як решта походить з інших, менш поширених типів передракових уражень. Процес малігнізації охоплює спектр гістологічно різноманітних неоплазій, кожна з яких характеризується специфічними молекулярними мутаціями та механізмами онкогенезу [5].

Молекулярні та генетичні шляхи, що лежать в основі онкогенного прогресування при колоректальному раку, становлять складний, багаторівневий процес, який відображає різноманіття етіологічних чинників і гістогенетичних механізмів, що зрештою призводять до малігнізації. Розуміння цих механізмів має ключове значення для з'ясування фундаментальних принципів колоректального канцерогенезу.

Основний шлях, відповідальний приблизно за 70–85 % випадків КРР, — це шлях хромосомної нестабільності (Chromosomal Instability, CIN), який також відомий як класична аденома-карцинома послідовність. Його характеризує виражена геномна нестабільність із наявністю анеуплоїдії, численних хромосомних делецій, ампліфікацій та структурних перебудов. Початковим онкогенним кроком зазвичай є інактивація гена-супресора пухлин APC, мутації якого виявляються майже у 80 % ранніх аденоматозних уражень. Втрата функції APC порушує



регуляцію сигнального каскаду Wnt, що призводить до патологічної стабілізації та ядерної акумуляції  $\beta$ -катеніну. Це, у свою чергу, стимулює транскрипцію генів, які забезпечують проліферацію та виживання клітин епітелію [5, 6; 36, 37].

Подальші етапи прогресування пов'язані з активуючими мутаціями онкогена KRAS, які зустрічаються приблизно у 30–40 % аденом. Вони забезпечують конститутивну активацію сигнального шляху RAS–RAF–MAPK, що сприяє підвищеній проліферації та резистентності до апоптозу. На пізніх стадіях неопластичної еволюції спостерігається інактивація гена-супресора TP53, що трапляється у 50–70 % аденом високого ступеня дисплазії та карцином. Додатково описано втрату алелів хромосоми 18q, де локалізуються гени SMAD2 і SMAD4, що веде до порушення сигнального шляху трансформувального фактора росту  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) та зниження чутливості до антипроліферативних стимулів [5, 6; 37].

Паралельно із шляхом CIN функціонує шлях мікросателітної нестабільності (Microsatellite Instability, MSI), який становить приблизно 15 % випадків колоректального раку та формується переважно внаслідок дефекту системи репарації невідповідностей ДНК (MMR). Інактивація генів MMR — зокрема MLH1, MSH2, MSH6 або PMS2 — призводить до накопичення мутацій у коротких повторюваних послідовностях ДНК (мікросателітах), що зумовлює розвиток гіпермутабельного фенотипу. Пухлини типу MSI-high відрізняються високим навантаженням неоантигенів і вираженою інфільтрацією імунними клітинами. MSI є характерною ознакою пухлин, пов'язаних із синдромом Лінча (спадкові мутації MMR-генів), а також спорадичних випадків, спричинених гіперметилуванням промотора MLH1 у межах зубчастого шляху неоплазії [6; 36, 37].

Зубчастий шлях канцерогенезу становить окрему траєкторію, яка охоплює приблизно 15–30 % випадків КРР, переважно з локалізацією у проксимальних відділах ободової кишки. Цей шлях розвивається з передракових зубчастих уражень, зокрема сидячих зубчастих уражень і традиційних зубчастих аденом. Молекулярна структура КРР зубчастого типу включає активуючі мутації онкогена BRAF, найчастіше варіант V600E, який зумовлює патологічну активацію сигнального шляху MAPK. Паралельно спостерігається епігенетична дерегуляція у



вигляді фенотипу гіперметилування CpG-острівців (CIMP), що призводить до епігенетичної інактивації генів-супресорів пухлин і генів репарації ДНК, насамперед MLH1, сприяючи розвитку мікросателітної нестабільності та карциногенезу. На відміну від шляху CIN, для зубчастого шляху характерне швидше прогресування та відмінні морфологічні риси, що підкреслює гетерогенність колоректального канцерогенезу [5; 36, 37].

Додаткові молекулярні порушення, які беруть участь у колоректальному онкогенезі, включають мутації гена PIK3CA, зміни у сигнальному шляху TGF- $\beta$  поза межами мутацій SMAD, а також порушення в генах, що контролюють апоптоз і клітинний цикл, зокрема PTEN і CDKN2A. Сучасні дослідження також виявляють роль мікроРНК, довгих некодуючих РНК та компонентів пухлинного мікрооточення у регуляції ключових сигнальних каскадів, що додатково ускладнює молекулярний ландшафт цього захворювання [6].

Молекулярні та генетичні шляхи, які визначають розвиток колоректального раку, відзначаються складними взаємодіями між генетичними мутаціями, епігенетичними змінами та факторами мікрооточення, що забезпечує потенційний перехід від доброякісних передракових утворень до інвазивної карциноми.

1.3 Особливості, діагностичні критерії і класифікація пухлин товстої кишки, що поширюються латерально, як різновиду колоректальних неоплазій

До основних гістологічних типів поверхневих епітеліальних колоректальних неоплазій, які є потенційно передраковими, відносяться тубулярні, вільозні, тубуло-вільозні аденоми, а також зубчасті аденоми і поліпи і гіперпластичні поліпи.

Тубулярні аденоми є найпоширенішим типом колоректальних неоплазій, становлячи близько 80 % усіх новоутворень, виявлених під час колоноскопії. Вони складаються переважно з трубчастих залоз, характеризуються найповільнішим ростом серед аденоматозних уражень і мають найнижчий ризик злоякісної трансформації, який зазвичай не перевищує 5 % протягом десяти років. Однак через



високу поширеність значна частка колоректальних карцином розвивається саме з тубулярних аденом, ризик суттєво зростає при діаметрі утворень більше 1 см [38].

Вільозні аденоми, які характеризуються наявністю ворсинчастих, деревоподібних структур, трапляються рідше, близько 5-15 % всіх неоплазій, проте пов'язані з істотно вищим ризиком злоякісної трансформації. Імовірність малігнізації у ворсинчастих аденомах оцінюється в межах 15–25 %, тоді як у новоутвореннях діаметром понад 4 см вона може досягати 40 %. Чим більша частка ворсинчастого компонента у порівнянні з трубчастим, тим вищий ступінь дисплазії, імовірність трансформації в карциному та нижчий рівень виживаності після малігнізації. Загалом, рак, що розвивається з вільозних аденом, демонструє більш агресивні гістологічні та клінічні ознаки, ніж той, що утворюється з інших типів аденом [5; 38].

Тубуло-вільозні аденоми займають проміжне положення як за гістологічними характеристиками, так і за ризиком злоякісної трансформації. Вони зустрічаються в 5–10 % випадків, поєднують риси обох типів, і становлять проміжний фенотип, ризик малігнізації якого зростає пропорційно до частки ворсинчастого компонента. Частота трансформації тубуло-вільозних аденом є проміжною — вищою, ніж у тубулярних, але нижчою, ніж у класичних вільозних аденом. Такі ураження частіше асоціюються із синхронними або метахронними колоректальними карциномами, особливо при великому розмірі пухлини [38, 39].

Зубчасті поліпи та аденоми, що становлять гетерогенну групу колоректальних неоплазій, включають гіперпластичні поліпи, сидячі зубчасті неоплазії (або сидячі зубчасті аденоми) та традиційні зубчасті аденоми. Гіперпластичні поліпи є серед них найпоширенішими, найчастіше локалізуються у дистальних відділах ободової кишки та тривалий час розглядалися як доброякісні утворення без потенціалу малігнізації. Невеликі (до 5 мм в діаметрі) дистально розташовані утворення із простою трубчастою архітектонікою та поверхневою зубчастістю називаються димінутивними поліпами і вважаються здебільшого біологічно неагресивними. Проте актуальні дослідження свідчать, що деякі з гіперпластичних поліпів, особливо великих розмірів або з проксимальним



розташуванням, здатні прогресувати за зубчастим шляхом канцерогенезу, хоча ризик їх злоякісної трансформації залишається значно нижчим порівняно з іншими типами зубчастих уражень [5; 40, 41]

Внесок різних передракових уражень у загальний тягар КРР розподіляється таким чином: класична послідовність аденома-карцинома (що включає тубулярні, вільозні та тубуло-вільозні аденоми) становить приблизно 70–85 % випадків, тоді як зубчастий шлях, зумовлений передусім сидячими і традиційними зубчастими аденомами — близько 15–30 % випадків КРР [5; 38, 39].

Новоутворення або пухлини, що поширюються латерально (Laterally Spreading Tumors, LST), визначаються як поверхневі неоплазії товстої кишки, які розповсюджуються горизонтально латерально уздовж слизової оболонки, тобто більше циркулярно по просвіту кишки, зазвичай перевищують 10 мм у діаметрі та мають обмежений вертикальний ріст у стінку кишки. Така неполіпoidна, пласка морфологія відрізняє LST від виступаючих поліповидних утворень і відображає особливі моделі клітинної міграції та росту в межах слизового шару [7].

За даними сучасних епідеміологічних досліджень, LST становлять приблизно 2,5–4,6 % усіх поверхневих неопластичних уражень товстої кишки, близько 8 % передракових неоплазій і до 17 % випадків прогресивних форм у певних вибірках. Серед неполіпoidних неоплазій їх частка сягає 10 %, із переважною локалізацією в правих відділах ободової кишки та дещо вищою частотою серед жінок і осіб старшого віку. Переважна більшість LST характеризується аденоматозною гістологічною структурою і належить до спектра класичних аденом (тубулярних, вільозних або тубуло-вільозних). Окрема частка утворень має риси, притаманні зубчастим неоплазіям, включно із сидячими зубчастими неоплазіями та традиційними зубчастими аденомами [8; 42].

LST мають спільні молекулярні, генетичні та гістопатологічні характеристики із традиційними аденоматозними і зубчастими передраковими ураженнями. Їх архітектоніка спричиняє підвищений ризик прогресування до тяжкої дисплазії та інвазивної карциноми, при цьому рівень злоякісного переродження залежить від розміру, гістологічного типу та наявності таких



несприятливих ознак, як ворсинчасті елементи або виражена цитологічна атипія. Потенціал малігнізації є значним: дослідження свідчать, що 20–36 % LST містять вогнища внутрішньоепітеліальної неоплазії високого ступеня, а ризик підслизової інвазії зростає зі збільшенням розміру утворення та при негранулярній морфології [7; 9].

LST поділяють на гранулярний (LST-G) і негранулярний (LST-NG) типи; гранулярний поділяється на гранулярний гомогенний (LST-G-H) і гранулярний змішаний (LST-G-M) підтипи, а негранулярні LST включають негранулярний плаский припіднятий (LST-NG-FE) і негранулярний з псевдодепресією (LST-NG-PD) підтипи, які мають специфічні клініко-морфологічні та біологічні особливості. Серед типів LST частка гранулярного гомогенного підтипу становить приблизно 35,4 %, гранулярного змішаного — 26,1 %, негранулярного плаского припіднятого — 33,0 %, тоді як найрідкіснішим є негранулярний варіант з псевдодепресією, який охоплює близько 5,5 % усіх випадків LST [7, 8; 10].

Кожен морфологічний підтип характеризується різною ймовірністю малігнізації, і частотою інвазії у підслизовий шар (submucosal invasion, SMI), яка відображає глибину пухлинної інфільтрації стінки кишки та ступінь ризику розвитку інвазивної карциноми. Найвищий ризик злоякісного переродження спостерігається у LST-NG-PD, для яких усереднений рівень SMI становить близько 31,6 %. Для LST-G-M ризик проміжний і становить приблизно 10,5 %. Негранулярні пласкі припідняті LST демонструють нижчу частоту малігнізації — близько 4,9 %, тоді як гранулярні гомогенні LST мають найменший ризик, із частотою SMI лише 0,5 %, що робить їх найменш агресивними серед зазначених підтипів [10].

Щодо анатомічного розподілу, гранулярні гомогенні LST переважно локалізуються у проксимальних відділах ободової кишки, становлячи близько 73 % таких уражень у цій ділянці. Аналогічно, негранулярні пласкі припідняті LST переважно локалізуються проксимально - приблизно у 71 % випадків. Натомість гранулярні змішані та негранулярні LST з псевдодепресією розподілені більш рівномірно по всій довжині товстої кишки — близько 49 % і 53 % відповідно



виявляються у проксимальних відділах, що свідчить про їх більш дифузне поширення [7; 10].

З огляду на гістологічну належність усіх підтипів LST до вже описаних типів колоректальних неоплазій — тубулярних, вільозних, тубуло-вільозних або зубчастих аденом, вони однозначно класифікуються як передракові неоплазії. Їх латеральне розповсюдження та пласка морфологія ускладнюють ендоскопічну діагностику й видалення, проте не змінюють їхньої нозологічної приналежності до передракових уражень, оскільки вони мають ті самі молекулярні та гістопатологічні характеристики, що й класичні аденоматозні та зубчасті неоплазії. Це підтверджується результатами молекулярного профілювання, які демонструють наявність активувальних мутацій у гені KRAS та інактивуючих змін у гені TP53, що узгоджується з класичними шляхами молекулярної еволюції колоректального карциногенезу [7; 10; 27; 43].

#### 1.4 Еволюція колоноскопії як високоточного скринінгового методу раннього колоректального раку і передракових змін

Методи скринінгу для виявлення передракових неоплазій товстої кишки мають вирішальне значення для зниження захворюваності та смертності від колоректального раку, оскільки забезпечують раннє їх виявлення й видалення. В цілому скринінгові програми істотно знижують частоту КРР завдяки перериванню аденома-карцинома послідовності шляхом своєчасного ідентифікування та ендоскопічного видалення поліпів до моменту їх малігнізації.

В Україні повноцінна національна програма скринінгу КРР перебуває на етапі становлення і на практиці застосовується кілька методів скринінгової діагностики, переважно у напівпортуністичному форматі. Найчастіше використовуються тест на приховану кров у калі (FOBT) і імунохімічний тест калу (FIT), які є неінвазивними методами для виявлення мікроскопічної кровотечі, що може вказувати на наявність колоректальної неоплазії. За даними опитувань лікарів первинної ланки в Україні, близько 46 % респондентів повідомили про доступність



FOBТ і менша частка — FIT, тоді як лише приблизно 26,5 % мали можливість направляти пацієнтів на колоноскопію, що відображає обмеження у доступі та недостатню інфраструктуру [11; 35].

Колоноскопія залишається «золотим стандартом» скринінгу та діагностики КРР в Україні завдяки високій точності та можливості одночасного лікувального втручання. Вона дозволяє безпосередньо оглянути всю товсту і пряму кишку, а також провести поліпектомію чи біопсію у межах однієї процедури, поєднуючи діагностику з негайним лікуванням. Чутливість і специфічність колоноскопії значно перевищують показники неінвазивних тестів, що забезпечує виявлення як поліпоподібних, так і пласких або латерально поширених утворень, які можуть залишитися непоміченими іншими методами. Ця терапевтична перевага є ключовою умовою ефективної профілактики колоректального раку, адже повне видалення передракових уражень достовірно зменшує ризик виникнення карциноми [11; 44].

Міністерство охорони здоров'я України у своїх клінічних настановах рекомендує проводити скринінг КРР у осіб віком 50–75 років із середнім ризиком раз на два роки, використовуючи FOBТ як первинний тест і колоноскопію при позитивному результаті. Для груп підвищеного ризику (наявність сімейного анамнезу КРР або аденом, попередні неоплазії) рекомендовано щорічний скринінг. Проте реалізацію цих рекомендацій ускладнюють обмежені фінансові ресурси, недостатня обізнаність населення, нерівномірна підготовка лікарів первинної ланки та соціокультурні чинники, що впливають на участь у скринінгу [11].

Таким чином, скринінг передракових неоплазій товстої кишки є невід'ємним елементом стратегії зниження тягаря КРР. Колоноскопія залишається основним методом, що забезпечує поєднання високої діагностичної точності з можливістю негайного лікування. Розширення доступності колоноскопії та її інтеграція у національні програми профілактики є ключовими напрямками для поліпшення раннього виявлення, зниження захворюваності та смертності від колоректального раку в Україні.



Висока діагностична точність колоноскопії значною мірою зумовлена суттєвими технологічними досягненнями, які істотно покращили якість зображення та візуалізаційні можливості під час ендоскопічного дослідження. Історично стандартом були фіброволоконні колоноскопи, проте перехід до відеокolonоскопів став революційним кроком, забезпечивши істотне підвищення якості зображення завдяки апаратним інноваціям. Сучасні відеокolonоскопи оснащені системами високої роздільної здатності з удосконаленою оптикою, апаратним збільшенням і функцією оптичного зуму, що дозволяє детально оглядати поверхню слизової оболонки товстої кишки [45].

Подальші інженерні вдосконалення, зокрема системи стабілізації зображення, підвищили якість візуалізації, мінімізуючи ефект розмиття під час руху ендоскопа. Це забезпечує чітке зображення складок слизової оболонки та виявлених утворень навіть при рухах пацієнта чи колоноскопу. Технології апаратного підвищення різкості та контрастності покращують візуалізацію структури тканин і чіткість контурів, що є вирішальним для розпізнавання малопомітних уражень, зокрема плоских, або новоутворень, що поширюються латерально. Використання систем із високою роздільною здатністю створює умови для ретельного обстеження слизової та високоточного виявлення ранніх передракових змін [46, 47].

Наукові публікації останніх років [7; 9; 27; 39; 41; 44–49] підкреслюють роль цих технічних нововведень як ключових чинників підвищення ефективності колоноскопії. Доведено, що застосування оптичного збільшення до 135–145 разів та високоякісних відеосистем суттєво підвищує чутливість методу щодо виявлення дрібних і плоских уражень, які раніше часто залишалися непоміченими. Функції стабілізації зображення забезпечують стійкість візуалізації у складних для огляду ділянках кишки, а підвищена деталізація та контрастність зменшують втомлюваність лікаря-ендоскопіста та оптимізують протокол проведення процедури. Завдяки поєднанню високої діагностичної точності, можливостей реального часу та терапевтичного потенціалу сучасна колоноскопія визнана найефективнішим методом скринінгу та профілактики колоректального раку.



Огляд у вузькому спектрі світла (Narrow Band Imaging, NBI) є одним із ключових досягнень сучасної колоноскопії, що істотно підвищило ефективність виявлення й визначення характеристик колоректальних неоплазій. NBI ґрунтується на оптичному принципі посиленого контрасту, при якому використовується світло двох вузьких спектральних діапазонів із довжинами хвиль 415 нм (синій) та 540 нм (зелений), що відповідають первинним і вторинним пікам поглинання гемоглобіну. Такий спектрально селективний підхід підсилює контраст між судинними структурами слизової й підслизової оболонки: капіляри візуалізуються як коричневі, тоді як підслизові вени набувають синьо-зеленого (ціанового) відтінку. Це забезпечує чітке зображення мікросудинного рисунка, залозистої архітекτονіки та поверхневих аномалій, характерних для передракових і злоякісних уражень [50].

Серед аналогічних віртуальних технологій хромоендоскопії виділяють Flexible spectral Imaging Color Enhancement (FICE), Linked Color Imaging (LCI), Blue Laser Imaging (BLI), фірми Fujifilm, Texture and color enhancement imaging (TXI, Olympus) та iScan (Pentax). При BLI використовується лазерне джерело світла з вузьким спектральним діапазоном, яке підсилює контраст судинного рисунка та ямок слизової оболонки, що робить цей метод особливо корисним для виявлення раннього колоректального раку. Застосування LCI підвищує контраст кольорів слизової оболонки товстої кишки, що полегшує ідентифікацію плоских неоплазій і зубчастих уражень, які важко виявити при огляді у білому світлі. У TXI використовується удосконалене джерело світла для підсилення насиченості, яскравості, текстурних характеристик і колірної контрасту, що удосконалює видимість поверхневих епітеліальних новоутворень [13]. FICE і iScan є програмними методами цифрової реконструкції ендоскопічних зображень вже після здійснення фотографії. Ці методи дозволяють підсилити візуалізацію слизового та судинного рисунка, що полегшує диференціацію неопластичних і не неопластичних уражень, хоч і досягається це шляхом цифрової обробки, а не оптичної фільтрації. Обидві технології мають співставну діагностичну точність, дають можливість так само як і NBI більш якісно прогнозувати гістологічний



діагноз і можуть використовуватися для класифікацій, які першопочатково були розроблені для NBI [50, 51].

Клінічні дослідження та метааналізи підтверджують, що NBI та альтернативні технології значно підвищують точність ендоскопічного розпізнавання колоректальних поліпів *in vivo*. Наприклад, використання NBI збільшує частоту виявлення аденом (Adenoma Detection Rate, ADR) і покращує характеристику поліпів: у деяких вибірках ADR при NBI становив 23 % порівняно з 17 % при стандартній відеокOLONOSКОПІЇ з оглядом у білому світлі. FICE та iScan продемонстрували подібну ефективність, із точністю прогнозування гістології середніх і великих поліпів у межах 74–89 %, а також високою відтворюваністю результатів у незалежних дослідженнях [51, 52].

LCI також вважається перспективною технологією підвищення візуалізації неоплазій. У дослідженні Hasegawa та співавт. [54] із застосуванням колоноскопії, послідовно проведеної різними незалежними експертами, було показано, що LCI істотно покращує виявлення колоректальних неоплазій порівняно зі стандартною колоноскопією. Багатоцентрове рандомізоване дослідження Raggi та співавт. [55] додатково підтвердило перевагу LCI над оглядом у білому світлі в рамках організованої програми скринінгу КРР, а у роботі Fujimoto зі співавт. [56] показано, що LCI підвищує відсоток виявлення сидячих зубчастих новоутворень.

Таким чином, технології віртуальної хромоендоскопії посідають ключове місце серед інновацій сучасної ендоскопії, являючись невід’ємним інструментом у системі раннього виявлення КРР, підвищуючи діагностичну точність і сприяючи більш прецизійному прийняттю клінічних рішень у реальному часі. Вони є важливим компонентом ендоскопії з покращеним зображенням (Image-Enhanced Endoscopy, IEE), яка охоплює широкий спектр сучасних методів візуалізації, спрямованих на підвищення контрастності, уточнення мікроархітектури та виявлення мінімальних патологічних змін слизової оболонки товстої кишки, які залишаються непомітними при стандартній колоноскопії у білому світлі. В межах IEE наразі широко використовують віртуальні методи хромоендоскопії, описані вище, які застосовують оптичні або цифрові технології для створення



висококонтрастного зображення в реальному часі, які в свою чергу розвинулися як альтернатива до класичних методик хромоендоскопії з використанням барвників [14].

Метод вітальної або прижиттєвої хромоендоскопії полягає в аплікації фарбувальних агентів безпосередньо на слизову оболонку товстої кишки шляхом розпорошення розчину барвника через спрей-катетер і протягом довгого часу залишався базовою технологією в межах ендоскопії з покращеним зображенням. Використання барвників дає змогу більш детально оцінювати мікроархітектуру слизової оболонки й судинний рисунок, що підвищує точність виявлення підозрілих уражень та покращує ідентифікацію їх меж. Цей метод відіграв важливу роль у діагностиці передракових і злоякісних змін, підвищував точність диференційної діагностики, дозволяв цілеспрямовано проводити забір щипцевої біопсії і слугував підґрунтям для створення перших класифікацій для оцінки поверхні слизової оболонки товстої кишки. Водночас його рутинне використання пов'язано із постійним збільшенням фінансових і часових ресурсів [15].

Барвники, що застосовуються під час барвникової хромоендоскопії, класифікуються за механізмом дії на три основні групи: абсорбційні, контрастні та реактивні. Абсорбційні барвники проникають у клітини епітелію, накопичуючись у певних органелах і підвищуючи контрастність структури слизової. Класичним прикладом є метиленовий синій, який раніше часто використовувався під час рутинних ендоскопічних досліджень нижніх відділів шлунково-кишкового тракту, а наразі завдяки його властивості накопичуватися у ядрах клітин використовується у прижиттєвій ендоскопії [13; 15; 44–46].

Контрастні барвники, найпоширеніші в клінічній практиці, не поглинаються клітинами і залозами слизової оболонки, а підсилюють рельєф поверхні, накопичуючись у заглибленнях - криптах, борознах і западинах між епітеліальними структурами, що дозволяє підвищити контрастність і детально візуалізувати топографію слизової. Найбільш типовим прикладом є індигокармін. Зазвичай використовується 0,1–0,5 % розчин індигокарміну, причому частіше в концентрації 0,2 %. Барвник наносять безпосередньо на слизову через робочий канал колоноскопа або розпилюючи за допомогою спеціального спрей-катетера. Метод



передбачає посегментне оброблення слизової при виведенні ендоскопа, із наступним відсмоктуванням надлишку Індигокарміну для досягнення рівномірної забарвленості і чіткої візуалізації [57].

Реактивні барвники, на відміну від попередніх категорій, змінюють забарвлення у відповідь на певні хімічні реакції в тканинах слизової, що може бути використано для функціональної диференціації патологічних ділянок. Ця категорія не використовується при колоноскопії [15].

Не зважаючи на певні незручності у застосуванні вітальної хромоскопії, вона все ще використовується, особливо для делінеації пласких неоплазій або утворень з нечіткими межами.

Комплекс вищеперерахованих технологій дозволяє покращити візуалізацію малюнка крипт слизової, мікросудинної мережі та фактично забезпечити “оптичну біопсію” — тобто наближену до гістологічної оцінку ураження під час процедури без взяття зразків тканини [13–15].

Клінічний ефект впровадження ІЕЕ є значним: застосування цих методик веде до підвищення частоти виявлення колоректальних новоутворень, точнішої характеристики вогнищевих уражень і зменшення кількості пропущених неоплазій, особливо пласких, зубчастих і новоутворень, що поширюються латерально. ІЕЕ забезпечує ендоскопісту можливість більш впевнено розрізняти доброякісні, передракові та злоякісні ураження, оцінювати рівень ризику й обирати оптимальну тактику подальшого втручання на основі аналізу поверхневих і судинних змін. ІЕЕ уможливорює зробити неінвазивний, у реальному часі прогноз гістології без потреби у взятті біоптату завдяки “оптичним біопсіям”, прийняти рішення щодо подальшої терапевтичної тактики, що розвинулося у політику невидалення димінутивних (менше 5мм) гіперпластичних поліпів у лівих відділах кишечника, що оптимізує проведення процедур і знижує витрати [13, 14; 48; 57, 58].

З огляду на доведену ефективність, провідні ендоскопічні спільноти, такі як Європейське товариство гастроінтестинальної ендоскопії (ESGE) [16; 21; 59], Американське товариство гастроінтестинальної ендоскопії (ASGE) [60], Американська гастроентерологічна асоціація (AGA), Японська



гастроентерологічна спільнота ендоскопії (JGES) [61, 62] та їх азійські партнери включили ІЕЕ до стандартів сучасної практики. ІЕЕ рекомендована для рутинного скринінгу колоректального раку, оцінки структури слизової оболонки та раннього виявлення дисплазії при запальних захворюваннях кишечника. У настановах цих організацій підкреслюється, що ІЕЕ сприяє підвищенню ADR, точності ендоскопічного моніторингу та зменшенню потреби у невиправданих біопсіях.

Отже, ендоскопія з покращеним зображенням, включно з технологіями віртуальної і методами вітальної хромоендоскопії є невід'ємним компонентом сучасної ендоскопічної практики. Вона становить основу найвищих стандартів діагностики доброякісних, передракових і ранніх злоякісних уражень товстої кишки, забезпечуючи ефективне виявлення і характеристику колоректальних неоплазій.

#### 1.5 Ендоскопічні класифікації ямкового і судинного патерну слизової оболонки товстої кишки

Грунтуючись на принципах ІЕЕ для співвідношення виявленої структури ямкового і судинного патерну були створені ендоскопічні класифікації, які мають на меті уніфікацію і розподіл виявлених особливостей по групам. Ендоскопічні класифікаційні системи за останні десятиліття значно еволюціонували, стандартизувавши оцінку ямкового патерна й мікросудинної архітекtonіки колоректальних неоплазій, забезпечивши високу достовірність і відтворюваність прогнозування макро- і мікроморфології та гістології, забезпечуючи оптичну діагностику, наближену до гістологічної експертизи.

Класифікація ямкового малюнку Kudo, запропонована у 1990-х роках, використовується і у теперішній час і призначається для прогнозування морфологічного типу колоректального утворення. Вона базується на ендоскопії з використанням хромоендоскопії й описує п'ять основних типів патернів (I–V), залежно від зовнішнього вигляду отворів крипт залоз слизової оболонки товстої кишки на поверхні слизової оболонки. Тип I відповідає не неопластичним змінам (нормальна



слизова), тип II - гіперпластичним поліпам і зубчастим аденомам, тоді як типи III (поділяються на III L і III s), і IV асоціюються з неопластичними процесами, зокрема тубулярними і вільозними аденомами відповідно. Тип Vi описує нерегулярність ямкового малюнку, що відповідає поверхневому раку (раку на місці), а тип Vn відповідає відсутності нормальної архітектоніки крипт слизової і означає рак з інвазією у стінку товстої кишки. Актуальний стан справ свідчить про збереження значимості та високої діагностичної точності цієї класифікації для диференціації неопластичних і не неопластичних новоутворень товстої кишки, особливо при її застосуванні при колоноскопії з оптичним збільшенням та хромоскопією. Дані великих метааналізів і актуальних клінічних досліджень демонструють, що узагальнена чутливість у виявленні неопластичних уражень становить близько 89 % (95 % CI: 85,2–91,9), а специфічність — 85,7 % (95 % CI: 81,3–89,2), з площею під кривою ROC 0,9354, що відповідає відмінній діагностичній ефективності. При аналізі високоризикових неоплазій і утворень розміром понад 1 см чутливість може досягати 91,2 %, хоча специфічність дещо знижується (70,4 %). Окремі дослідження із застосуванням збільшувальної хромоендоскопії показали ще кращі результати — чутливість до 92,7 % та специфічність до 87,3 % [63, 64].

Проте, незважаючи на доведену ефективність, сучасні клінічні рекомендації та експертні огляди зазначають, що класифікація Kudo, хоч і залишається надійною в руках досвідчених ендоскопістів й підтримує стратегії видалення невеликих неоплазій без подальшого гістологічного підтвердження, має певні обмеження для повсякденного застосування у широкій практиці. Серед основних викликів — залежність діагностичної точності від досвіду ендоскопіста, а також необхідність якісної оптики для збільшення чи хромоскопії. Міжнародні настанови, зокрема Європейського товариства гастроінтестинальної ендоскопії (ESGE), зазначають, що аналіз патернів згідно класифікації Kudo не є строго обов'язковим для рутинного скринінгу та стандартної колоноскопії, але зберігає свою цінність у експертних центрах третього рівня а також для великих чи складних у оцінці новоутворень. Класифікація Kudo залишається еталонною системою для наукових досліджень і



використання у складних клінічних ситуаціях, а також може застосовуватися разом із класифікаціями NICE чи JNET у рамках оптичної діагностики [16].

З розвитком розуміння мікросудинного патерна й поширенням технологій NBI, і збільшення у розрішенні високої якості виникла потреба в класифікаціях, які дозволяють точніше прогнозувати гістологічний тип і оптимізувати тактику ендоскопічного менеджменту. Модифікована класифікація Sano (M.Sano), розроблена для застосування із збільшенням NBI або iScan, була однією з перших, що дозволила диференціювати сидячі зубчасті ураження й підвищити точність прогнозу гістології. M.Sano враховує щільність, розподіл і вигляд капілярної мережі, а також ямковий малюнок, що сприяє диференціації гіперпластичних поліпів, сидячих зубчастих поліпів, класичних аденом і інвазивного раку. За даними досліджень, M.Sano досягає високої точності, чутливості та специфічності, особливо щодо виявлення сидячих зубчастих неоплазій [17; 65].

Класифікація Hiroshima була розроблена для використання з NBI і збільшенням і ґрунтується на детальній оцінці як поверхневої структури, так і судинного рисунка. Головна увага приділяється регулярності чи нерегулярності поверхневих і судинних ознак, класифікуючи новоутворення на групи, що добре корелюють зі ступенем дисплазії й глибиною інвазії. Незважаючи на помірну чутливість, система має дуже високу специфічність і позитивну прогностичну цінність діагностики неоплазій, роблячи її потужним інструментом для виключення чи підтвердження раку під час ендоскопічного обстеження. Одною з переваг, що виокремлюють її серед інших класифікацій, є триступенева градація виявлених злоякісних змін [18].

Японська класифікація експертної групи NBI (JNET) виникла як компроміс між уже наявними численними класифікаціями і об'єднала попередні підходи, зокрема ознаки, описані у класифікаціях Sano, Hiroshima, Showa, Jikei, створивши міжнародно затверджену, стандартизовану систему оцінки комбінації малюнку кишкових крипт і мікроархітекtonіки капілярної мережі із застосуванням NBI та збільшення. JNET поділяє ураження на чотири типи (1, 2A, 2B, 3) за характеристиками судинного та ямкового рисунка: тип 1 — гіперпластичні



ураження, тип 2A — аденоми доброякісні, чи з дисплазією низького ступеня, тип 2B — аденома з дисплазією високого ступеня або рак на місці, тип 3 — рак з глибокою інвазією. Кожна категорія корелює з гістологічними та прогностичними характеристиками, забезпечуючи простий алгоритм для точного розмежування й тактики ведення для пересічних ендоскопістів. Клінічні дослідження демонструють високі показники діагностичної точності, зокрема, для всіх колоректальних неоплазій узагальнена специфічність JNET для диференціації неопластичних та не неопластичних новоутворень і виявлення глибокої інвазії складає до 99 %, а чутливість коливається в межах 65–98 % залежно від типу та категорії неоплазії [18; 29; 66, 67].

Діагностична точність варіює залежно від підтипів JNET, наприклад, тип 1 (не неопластичні ураження) характеризується чутливістю близько 78 % і специфічністю 98,6 %, в той час, як при діагностиці типу 2A демонструється чутливість близько 98 %, але із нижчою специфічністю — 76,5 %. Тип 2B має проміжну чутливість (56,6 %) і PPV (57,7 %), що відображає труднощі точного розмежування ранніх інвазивних карцином від аденом з прогресивними гістологічними змінами. Для типу 3 JNET забезпечує високу чутливість (99,5 %) і добру специфічність (83,3 %) [29].

Загалом діагностична точність JNET для колоректальних неоплазій перевищує 85–87 % за даними численних досліджень, із відмінною диференціацією на стадії глибокого інвазивного раку, але помірною точністю для проміжних категорій, таких як тип 2B [28]. Висока специфічність і PPV для глибоко інвазивних уражень сприяють обґрунтованому вибору клінічної тактики.

Враховуючи відсутність у багатьох лікарнях дороговартісних систем експертного класу, які використовують технології збільшення, необхідні для використання Sano, Hiroshima і JNET, останнім часом були розроблені класифікації, для використання яких наявність таких опцій не є необхідним. До таких найбільш поширених класифікацій відноситься міжнародна класифікація NICE (NBI International Colorectal Endoscopic classification), яка створена для оцінки в реальному часі без збільшення із застосуванням NBI чи її аналогів огляду у



вузькому спектрі світла, і акцентує увагу на трьох ознаках: кольорі, судинному й поверхневому рисунку. Вона розподіляє поліпи на три категорії: тип 1 — гіперпластичні чи сидячі зубчасті ураження, тип 2 — аденоми з дисплазією чи без, або рак на місці; тип 3 — рак з інвазією у підслизовий шар. NICE широко використовується у західній і азійській практиці для швидкої оптичної оцінки гістології поліпів і вже інтегрована в стандарти стратегій для колоректальних неоплазій малих розмірів. Її узагальнена діагностична точність варіюється, сягаючи показників 84,3 %, знижуючись при оцінці новоутворень більших розмірів. При цьому диференційна здатність класифікації NICE для вибору оптимального методу ендоскопічного лікування ставиться під сумнів, враховуючи включення у 2 тип широкого спектру як повністю доброякісних неоплазій, так і раку на місці, що вимагають принципово різних терапевтичних підходів [28, 29; 68, 69].

Іншою альтернативою, що працює без необхідності застосовувати збільшення, є розроблена у 2022 році класифікація CONECCT (COlorectal NEoplasia Endoscopic Classification to Choose the Treatment), яка є сучасною оптичною системою діагностики, розробленою для оцінки великих поверхневих колоректальних уражень, насамперед LST понад 20 мм, з метою прогнозування підслизової інвазії та вибору оптимальної тактики резекції. Вона поєднує «явні» ознаки карциноми (нерегулярний криптовий або судинний патерн) з «прихованими» макроскопічними критеріями ризику (негранулярний підтип LST, макровузли понад 1 см, депресія Paris 0-IIIc, окремі патерни класифікації Sano) в об'єднаній класифікаційній схемі. У межах CONECCT виділяють підтипи ІН (гіперпластичні/сидячі зубчасті), ІS (зубчасті аденоми), ІА (аденоми доброякісні або з низьким ризиком наявності дисплазії), ІВ (аденоми високого ризику) та ІС (високий ризик підслизової інвазії), що дозволяє в реальному часі обирати між методами ендоскопічного чи хірургічного видалення [70].

Проспективне мультицентрове дослідження 663 поверхневих колоректальних уражень > 20 мм показало, що CONECCT забезпечує винятково високу чутливість і негативну прогностичну цінність (NPV) щодо виявлення аденокарциноми з інвазією в підслизовий шар або глибше, але з вкрай низькими



значеннями специфічності. Для всієї класифікації чутливість становила 100 %, специфічність 26,2 %, позитивна прогностична цінність (PPV) 11,6–11,9 %, NPV 100 %, а загальна точність — 32,6 %, що підкреслює здатність надійно виключати інвазію у підслизовий шар за рахунок високого NPV. Підтип ПС, який означає аденоми з високим ризиком поверхневої карциноми та потребою в резекції утворення єдиним блоком, досяг 100 % чутливості та NPV для раку з підслизовою інвазією й ідентифікував 11,5 % усіх випадків карциноми з інвазією у підслизовий шар [70, 71].

Оскільки CONECCT валідовано переважно на ураженнях > 20 мм, її діагностичні показники для LST близькі до загальної когорти. Водночас низька специфічність спричиняє потенційне призначення більш інвазивних дороговартісних методик: близько 74 % уражень, класифікованих як ПС, отримували ESD, хоча частина з них не мала локусів раку. Порівняльні аналізи свідчать, що підтип ПС перевершує окремі критерії (наприклад, Sano IIIA) щодо діагностики інвазії в LST, забезпечуючи проміжну чутливість близько 78,9 % і специфічність 83,4 % для виявлення високого ступеня дисплазії/карциноми [71]. Таким чином, її рутинне застосування потребує обережності й комбінованого використання з іншими ендоскопічними класифікаціями та технологіями для оптимального балансу між уникненням недолікування і запобіганням надлишковим інвазивним втручанням.

Таким чином, розвиток класифікацій Kudo, M.Sano, Hiroshima, JNET, а також NICE і CONECCT відображає постійні зусилля зі стандартизації й оптимізації оптичної діагностики в колоноскопії.

Жодна з класифікацій не є ідеальним діагностичним інструментом і має певні недоліки, до того ж їх діагностична точність знижується при збільшенні розміру і зниженні якості візуалізації поверхні новоутворення, тому в останні роки з метою поєднання переваг різних діагностичних підходів описані спроби комбінувати різні класифікації, наприклад, поєднання класифікації криптового патерна Kudo з іншими ендоскопічними системами, такими як NICE і JNET, суттєво підвищує діагностичну точність виявлення колоректальних неоплазій завдяки використанню



переваг кількох оптичних критеріїв та діагностичних методів. Порівняльні дослідження та метааналізи свідчать, що інтеграція оцінки Kudo з класифікаціями мікросудинних і поверхневих патернів (наприклад, NICE, JNET або оцінки капілярного рисунка) покращує прогностичну цінність в реальному часі щодо гістології і глибини інвазії неоплазій. Зокрема, у випадках, коли класифікація JNET дає неоднозначні результати, як при стадії JNET 2B, оцінка патерна Kudo із хромоскопією дозволяє уточнити діагноз і точніше виявити аденоми високого ризику та поверхневі карциноми. Одне з досліджень показало, що для утворень JNET 2B додаткова оцінка патерна Kudo підвищує чутливість у виявленні дисплазії високого ступеня або карциноми T1a до 73,3 % при 100 % специфічності [29–31].

Метароботи підтверджують, що хоча класифікації JNET та NICE демонструють високу точність (наприклад, NICE правильно класифікує 93,8 % випадків, а JNET — 77,4 %), певні групи, зокрема JNET тип 2B, залишаються проблемними, і комбінація із системою Kudo підвищує діагностичну точність щодо як високодиспластичних, так і інвазивних уражень. Спільне застосування цих систем знижує залежну від людського фактору варіабельність, підвищує специфічність і позитивну прогностичну цінність, що покращує вибір тактики видалення і знижує ризик пропуску прогресивних гістологічних змін у колоректальних неоплазіях, забезпечуючи комплексний, багатовимірний підхід до оптичної діагностики, який рекомендується для застосування для створення умов високої діагностичної впевненості, при веденні складних випадків або в експертних центрах з доступом до технологій збільшувальної ендоскопії і хромоскопії [29; 32].

## 1.6 Роль щипцевої біопсії у діагностиці новоутворень товстої кишки

Історично щипцева біопсія займала центральне місце в діагностичній ендоскопії, оскільки ранні ендоскопи з фіброволоконною оптикою забезпечували низьку роздільну здатність і якість зображення, що не дозволяло надійно розрізняти запальні, гіперпластичні, аденоматозні та злоякісні неоплазії лише за візуальною оцінкою. Протягом того періоду рутинно виконували політопні біопсії з різних



ділянок новоутворення — країв, центру, зон виразкування чи індурації для максимізації ймовірності виявлення диспластичних чи злоякісних змін й одержання остаточного гістологічного підтвердження перед прийняттям рішень щодо подальшої терапевтичної тактики. До того ж ендоскопія мала статус допоміжного діагностичного метода, і ендоскопічні терапевтичні втручання були сильно обмежені, тому гістологічний діагноз від щипцевої біопсії найчастіше передував радикальному хірургічному видаленню або радіохіміотерапії. Із покращенням технічних характеристик колоноскопів, освітлення та роздільної здатності зображення стала можливою більш прицільна біопсія: сучасні рекомендації наголошують на вибіркового заборі матеріалу з найбільш підозрілих ділянок (нерівна поверхня, депресія, контактна кровоточивість), а не на випадковій біопсії по квадрантам, що зменшує похибку вибірки та одночасно знижує травматизацію поверхні утворення і кількість артефактів [12; 72].

З появою відеоендоскопії високої роздільної здатності, оптичного збільшення та комплексу ендоскопії з покращеним зображенням оптична діагностика почала безпосередньо конкурувати з щипцевою біопсією для малих і димінутивних поліпів. Дослідження на великих когортах пацієнтів, у яких порівнювали біопсійний матеріал із гістологією резектованих поліпів, продемонстрували важливі обмеження біопсії як «золотого стандарту»: у серії з 1739 пар біопсія–поліпектомія загальна відповідність за ступенем дисплазії становила 84,5 %, при цьому у 10,1 % випадків діагноз було завищено, а у 5,4 % занижено, порівнюючи з остаточною гістологією. Якщо враховувати морфологічний тип, зокрема ворсинчасту архітектоніку, відповідність зменшувалася до 75,4 %, а у 14,3 % випадків ворсинчастий компонент недооцінювався. Подібні дослідження щодо зубчастих уражень показали особливо низьку чутливість біопсії для розрізнення гіперпластичних поліпів і сидячих зубчастих уражень, що додатково підкреслює проблему вибіркового забору тканини. Такі розбіжності переважно зумовлені вогнищевим розподілом ділянок прогресивних гістологічних змін - дисплазії високого ступеня або інвазивних ділянок у великих ураженнях та поверхневим, тангенціальним характером забору щипцями матеріалу [12; 72].



Паралельно у метааналізах була проведена оцінка діагностичної ефективності оптичної діагностики на основі NBI та валідованих класифікацій, таких як NICE і JNET у порівнянні з гістологією. Систематичний огляд 28 досліджень, у яких здійснювалось прогнозування гістології поліпів товстої кишки в реальному часі під час обстеження за допомогою NBI продемонстрував інтегровану чутливість 91 % і специфічність 83 % для розмежування неопластичних і не неопластичних уражень, з площею під ROC-кривою 0,92 для оптичного метода діагностики [73]. Більший метааналіз 56 досліджень NBI показав подібні значення: чутливість 91,0 %, специфічність 85,6 % і негативну прогностичну цінність 82,5 %. У експертних центрах при застосуванні NBI відповідність між оптичним діагнозом і остаточною гістологією складала 93 %, а негативна прогностична цінність для дрібних поліпів лівих відділів ободової кишки і прямої кишки перевищувала 90 % [74].

Прямі порівняння прицільної щипцевої біопсії та оптичної діагностики тих самих уражень показують співставні показники цих методів. Актуальні дані демонструють, що щипцева біопсія забезпечує збалансовану, але не ідеальну діагностичну ефективність, причому частота розбіжностей із гістологією видаленого утворення знижувалася лише на 2 % з 40 % при взятті одного біоптата до 38 % при заборі біопсії з декількох точок неоплазії. При цьому належно виконана оптична діагностика з використанням NBI-орієнтованих класифікацій із високим рівнем упевненості забезпечувала подібну або дещо вищу прогностичну цінність щодо виключення глибокої інвазії. Додаткові щипцеві біопсії мають низьку цінність з метою стратифікації ризику, не покращують прогнозування скритих вогнищ підслизової інвазії та можуть бути хибними. Унаслідок цього низка експертних груп акцентує увагу, що клінічна значимість щипцевої біопсії для утворень, що підходять для ендоскопічного видалення, ставиться під сумнів і якщо для димінутивних поліпів алгоритм діагностики і лікування вже не викликає сумнівів, для великих LST, особливо враховуючи меншу надійність діагностичних методів для гранулярних підтипів, зважаючи на гетерогенність їх поверхні, ретельна оптична



оцінка за стандартизованими класифікаціями може бути кращою за рутинну біопсію щипцями, що потребує подальших досліджень [22; 75, 76].

Щипцева біопсія є не лише діагностично недосконалою, а й може спричиняти довготривалі зміни тканин, які ускладнюють подальше ендоскопічне видалення та потенційно підвищують ризики піл час її виконання. Основним небажаним наслідком є формування підслизового фіброзу в ділянці після біопсії, що погіршує етап створення “подушки” у підслизовому шарі, ускладнюючи резекцію чи дисекцію, підвищуючи технічну складність маніпуляції, подовжуючи тривалість процедури й асоціюючись із вищою частотою ускладнень.

Підслизовий фіброз є добре відомим наслідком попереднього ушкодження слизової, що може бути спричинено щипцевою біопсією, невдалою петльовою поліпектомією чи татуюванням. Фіброз зазвичай формується протягом кількох тижнів після втручання й призводить до появи феномена «non-lifting sign» під час підслизового введення розчину, тобто локальної відсутності елевації слизової, що може імітувати глибоку пухлинну інвазію [77].

У великій серії щодо гістологічної невідповідності в колоректальних поліпах ендоскопісти навмисно обмежувалися однією біопсією у 96,5 % випадків саме через побоювання вираженого фіброзу, який може перешкоджати повній ендоскопічній резекції. Це відображає поширену думку, що множинні або глибокі біопсії здатні призводити до значного рубцювання у підслизовому шарі [78].

Біопсія розцінюється як незалежний фактор ризику підслизового фіброзу колоректальних новоутворень, що підлягають подальшому видаленню. Показано, що утворення після попередньої біопсії мали значно вищу частоту фіброзу, ніж без неї; автори підкреслюють, що такий фіброз клінічно важливий, оскільки ускладнює безпечну й ефективну ендоскопічну підслизову дисекцію (ESD) [23]. Fukunaga та співавт. продемонстрували, що преопераційна біопсія є незалежним предиктором тяжкого підслизового фіброзу при ендоскопічній дисекції LST: біопсія достовірно асоціювалася з тяжким фіброзом у багатофакторному аналізі [24]. Зазначається, що цей фіброз є одним з ключових технічних бар'єрів під час ESD [25; 79].



У когорті пацієнтів, яким була виконана дисекція, було показано, що середня тривалість процедури становила 77,6 хв за відсутності фіброзу, 97,8 хв при легкому фіброзі та 114,2 хв при тяжкому фіброзі, тобто спостерігалось поетапне і статистично значиме подовження часу зі зростанням ступеня фіброзу; при цьому частота резекції єдиним блоком і з чистими краями (R0) була суттєво нижчою в групі з тяжким фіброзом [23]. Інше дослідження показало, що при тяжкому підслизовому фіброзі ендоскопічні операції тривали загалом довше (медіана 136,5 проти 91,5 хв) і характеризувалися нижчою швидкістю (9,3 проти 11,5 мм<sup>2</sup>/хв) відсепарування утворення, при цьому тяжкий фіброз був значущим фактором ризику того, що видалення не буде остаточним терапевтичним методом [77].

Фіброз змінює нормальну пошарову будову підслизового шару, роблячи ліфтинг неповним і дисекцію непередбачуваною. Аналізи факторів ризику перфорації при колоректальній ESD ідентифікують попередню щипцеву біопсію наряду із спробами поліпектомії в минулому, негранулярну морфологію LST, великий розмір новоутворення і інвазію у підслизовий шар як змінні, пов'язані з підслизовим фіброзом і, через цей механізм, з підвищеним ризиком перфорації [81]. Незадовільний ліфтинг слизової внаслідок фіброзу збільшує ризик глибокого термічного ушкодження, кровотечі та перфорації, оскільки товщина і обсяг “подушки” у підслизовому шарі зменшується і петля чи ніж змушені працювати ближче до м'язового шару [80]. Хоча не всі дослідження демонструють статистично значиме збільшення частоти кровотеч чи перфорацій після біопсії, існує загальноприйнятий консенсус, що індукований біопсією фіброз є важливим технічним фактором ризику, якого слід за можливості уникати [22–26; 77–81].

Ще одним потенційно негативним фактором щипцевої біопсії є те, що в процесі забору біоптатів може відбуватися дисемінація пухлинних клітин, із виявленням залишкових злоякісних клітин на інструментах та в робочому каналі ендоскопа майже у половині випадків, як продемонстровано в дослідженні Leclercq та співавт. [82]. Це підтверджує, що часто після забору матеріалу з пухлини або ранньої неоплазії відбувається контамінація щипців або інших інструментів



пухлинними клітинами, здатними до подальшого поділу, які потенційно можуть імплантуватися в інші ділянки слизової товстого кишечника.

Backes та співавт. [83] проаналізували 22 випадки метакронного колоректального раку після колоноскопії та вказують імплантацію пухлинних клітин з щипців або інструменту як ймовірну етіологію у 23 % з них, спираючись на ідентичні молекулярні сигнатури (секвенування наступного покоління) між первинними та метакронними пухлинами, а також на наявність біопсії або поліпектомії в місці виникнення метакронної пухлини. Вони експериментально підтвердили, що життєздатні пухлинні клітини зберігаються в каналі ендоскопа після біопсії колоректального раку та формують органоїди, що забезпечує доказ концепції щодо ятрогенної імплантації в пошкоджену слизову оболонку.

Lam та співавт. [84] у дослідженні з включенням 45 випадків метакронного раку також виявили злоякісні клітини на інструментах, але не виявили статистично значущої асоціації між метакронними раками і біопсією не-пухлинних ділянок після біопсії первинного раку.

Занепокоєння щодо імплантаційного шляху поширення пухлинних клітин внаслідок щипцевої біопсії також відображено у гайдлайнах: ESGE рекомендує забір зразків із ймовірно не неопластичних ділянок першочергово і в останню чергу – біопсією передбачуваних злоякісних утворень з метою запобігання потенційному внутрішньопросвітному поширенню, прямо посилаючись на ризик дисемінації пухлинних клітин [85].

З іншого боку, немає великих епідеміологічних даних щодо популяційного рівня захворюваності, і частота метакронного КРР після поліпектомії становить 2–10 % за 5–10 років із мультифакторними причинами (до яких також відносяться пропущені неоплазії, нові аденоми, неповна резекція). Немає рандомізованих досліджень, що пов'язують рутинну біопсію з підвищеним ризиком рецидиву, а теорію імплантаційного шляху висувають переважно для окремих метакронних випадків раку на місцях попередньої біопсії. Хоча експериментальні моделі доводять біологічну вірогідність, але природне загоєння слизової, імунний кліренс та низька кількість життєздатних клітин ймовірно обмежують успіх імплантації,



тому на практиці занепокоєння щодо дисемінації шляхом імплантації є поки що теоретичним/превентивним, а не основною причиною відмови від біопсії [83, 86].

Підсумовуючи, історична залежність від щипцевої біопсії була наслідком обмеженої якості зображення та необхідності в додатковому гістологічному підтвердженні; однак покращення ендоскопічної візуалізації та поява валідованих систем оптичної діагностики призвели до поступового зменшення актуальності і надлишковості додаткових методів. У багатьох сучасних сценаріях оптична діагностика із застосуванням ендоскопії з покращеним зображенням може забезпечувати чутливість, специфічність і рівень стратифікації ризику, які є зіставними або подекуди вищими за щипцеву біопсію, водночас уникаючи похибки вибірки і додаткових витрат коштів та часу на очікування результатів. Враховуючи те, що щипцева біопсія потенційно може призводити до розповсюдження пухлинних клітин і призводити до підслизового фіброзу, який в свою чергу ускладнює подальше ендоскопічне видалення, подовжуючи час операції, знижуючи імовірність en bloc- і R0-резекції і опосередковано підвищуючи ризик таких інтраопераційних ускладнень, як кровотеча і перфорація, у більшості сучасних гайдлайнів рекомендується надавати перевагу оптичній оцінці і здійсненню достатньої кількості фотографій усієї поверхні утворення, уникаючи біопсій з колоректальних неоплазій, які з високою імовірністю підлягатимуть ендоскопічному видаленню [16; 21; 60; 62].

З іншого боку, більшість колоректальних утворень, особливо великого розміру, при первинній діагностиці в Україні зазнають першим етапом щипцевої біопсії, а дані щодо порівняння оптичної діагностики і щипцевої біопсії великих LST обмежені, тому це питання потребує подальшого вивчення.

1.7 Сучасні ендоскопічні методи видалення пухлин товстої кишки, що поширюються латерально

Для видалення колоректальних неоплазій застосовуються численні ендоскопічні методики. Однією з найпоширеніших є ендоскопічна резекція



слизової (endoscopic mucosal resection, EMR), яка є стандартною ендоскопічною методикою видалення більшості колоректальних неоплазій. Метою EMR є повне видалення утворення із захопленням країв здорової слизової та поверхневого підслизового шару при доброякісних або низькоризикових утвореннях мінімально інвазивним шляхом [21; 87].

Основними показаннями є необхідність видалення поверхневого епітеліального, поліповидного на широкій основі чи на ніжці новоутворення слизової шлунково-кишкового тракту, як повністю доброякісного, так і до рівня T1-аденокарциноми з низьким ризиком дисемінації в лімфовузли, якщо резекція єдиним блоком технічно можлива [16; 21; 60; 88].

До протипоказань, специфічних для цього методу відносять чіткі ендоскопічні оптичні ознаки глибокої підслизової інвазії (спонтанний non-lifting без попередніх втручань, депресія слизової, виразкування, контактна крихкість і кровоточивість, щільна індурація, патерни Kudo Vn або JNET 3), коли перевага віддається ESD або хірургії. В цю категорію також відносять утворення, для яких необхідна en bloc-резекція для точного стадіювання, але її неможливо досягти методом EMR (наприклад, плоскі негранулярні утворення > 20 мм із підозрою на інвазію) [21].

Класична техніка EMR включає детальну оптичну оцінку в білому світлі та з використанням ІЕЕ для виключення глибокої інвазії та чіткого окреслення меж утворення, підслизову ін'єкцію для створення «подушки» безпеки та відділення слизового шару разом з неоплазією від м'язової пластинки. Резекцію петлею піднятої слизової із використанням електрокоагуляції з метою en bloc-видалення за можливості або поетапної фрагментарної (piecemeal) резекції при необхідності видалення великих утворень [21; 87].

До основних варіантів EMR відносяться:

En bloc EMR — одномоментне видалення новоутворення єдиним блоком із захопленням країв здорової слизової, зазвичай можливе для утворень  $\leq 15\text{--}20$  мм, забезпечує оптимальну гістологічну оцінку завдяки отримання інтактного



препарату із можливістю надійно оцінити глибину інвазії, лімфоваскулярну інвазію та статус країв (R0), що критично при наявності інвазивного раку [87].

Piecemeal EMR (pEMR) — послідовна поетапна фрагментарна резекція великого утворення, застосовується для пласких неоплазій зазвичай розміром  $\geq 20$  мм, які не можуть бути видалені єдиним блоком, і яким не протипоказане фрагментарне видалення. Фрагментація ускладнює оцінку країв і може занижувати глибину або обмежену підслизову інвазію, що обмежує точне онкологічне стадіювання [89].

En bloc EMR і pEMR технічно виконуються однаково, але принципово відрізняються за потенційною онкологічною радикальністю та ризиком рецидиву. En bloc-резекція є пріоритетною, коли це технічно можливо, тоді як pEMR є практичним компромісом для утворень більшого розміру. Фрагментарна резекція є незалежним фактором рецидиву у багатофакторних моделях. Це пов'язано з потенційними мікроскопічними залишками груп клітин після видалення, які не видно ендоскопічно. Мета-аналізи показують, що локальний рецидив виникає у 3 % після традиційної EMR і у 15 % після pEMR і достовірно корелює з розміром і вираженістю фрагментації утворення [89, 90]. Водночас абляція країв ложа шляхом спреї-коагуляції або аргоноплазменої абляції після видалення утворення знижує ризик рецидиву до 1–5 % [91, 92], тому наразі рекомендується як обов'язковий етап цієї методики [21].

Cap-assistovaná EMR (EMR-C) — використання спеціального дистального ковпачка з борозною для петлі. У ковпачок затягується шляхом аспірації утворення цілком, або певна його частина, яка в подальшому зрізається петлею. Застосовується при пласких ураженнях і при частковому non-lifting; розмір фрагмента зазвичай не перевищує діаметра 20–25 мм, може використовуватися як для одномоментної резекції єдиним блоком, так і для фрагментарної поетапної резекції [93, 94]. Багатоцентрове дослідження цієї модифікації EMR вказує на досягнення повного радикального видалення 97,1 % утворень з non-lifting ознакою з медіаною розміру 25 мм [95]. Порівняно із стандартною EMR, EMR-C фундаментально не змінює результати для неоплазій невеликого розміру, але



розширює покази і може бути безальтернативною методикою у випадках вираженого фіброзу або пласких неоплазій у складних локалізаціях, де стандартне захоплення петлею є проблематичним [95, 96].

Precut EMR (EMR-P) — модифікація методики полягає у здійсненні циркулярного розрізу слизової ендоскопічним ножом навколо неоплазії перед накладанням ендоскопічної петлі із подальшою резекцією, що знижує ризик зісковзування петлі з країв утворення, стабілізує позиціонування петлі і забезпечує контрольований край резекції, що полегшує en bloc-видалення пласких неоплазій і може розширити застосування резекції слизової для утворень до 30 мм у діаметрі, за умови відсутності фіброзу у підслизовому шарі [97–99].

Cold EMR або cold snare polypectomy (CSP) — резекція холодною петлею без електрокоагуляції, з метою зменшення термічного ушкодження, уникнення посткоагуляційного синдрому та зниження ризику відстроченої кровотечі. CSP і класична EMR мають спільну мету — повне ендоскопічне видалення колоректальної неоплазії, але суттєво відрізняються за використанням енергії, розміром цільових утворень, профілем безпеки та ризиком рецидиву. CSP є суто механічною технікою: спеціальною монофіламентною чи тонкою петлею слизова разом з утворенням захоплюється без застосування електрокоагуляції, зазвичай без підслизової ін'єкції. ESGE рекомендує CSP як метод вибору для видалення дрібних ( $\leq 5$  мм) та малих ( $< 10$  мм) пласких неоплазій, включно з більшістю сидячих зубчастих уражень, із відступом 1–2 мм здорової слизової від краю утворення [21]. Показники частоти повної резекції, та рецидивів для неоплазій менше 10 мм співставні, а іноді і кращі у порівнянні із конвенційною EMR, при цьому для утворень 10–20 мм CSP показує подібну повноту резекції, але вищу частоту рецидиву за даними метааналізів [33; 100]. Техніка холоднопетлевої резекції має переваги у скороченні тривалості процедури, зменшенні ризику відстроченої кровотечі та зниженні вартості лікування [101], але для утворень більше 20 мм CSP не застосовується, враховуючи суттєво вищий ризик рецидиву [21].

Поліпектомія «гарячою» петлею (hot snare polypectomy, HSP) є спрощеною методикою, коли не виконується ліфтинг слизової і повністю пропускається етап



ін'єкції у підслизовий шар. Петля позиціонується навколо утворення, зтягується і утворення зрізається шляхом електрокоагуляції. Використовується для поліпів на ніжці будь-якого розміру і для плоских неоплазій не більше 19 мм у діаметрі. Враховуючи вищий ризик ушкодження підлеглого м'язового шару, HSP може використовуватися для поліпів на ніжці, але для резекції плоских неоплазій слід надавати перевагу стандартній EMR чи її іншим модифікаціям [21; 102].

Також однією з модифікацій є підводна EMR, яка полягає у заповненні просвіту кишки водою або фізіологічним розчином. Зазвичай не виконується ін'єкція у підслизовий шар. Утворення легше за воду, тому вони мають тенденцію спливати, пролабуючи разом із слизовою і підслизовим шаром у просвіт кишки, також рідина, забираючи надлишкове тепло, зменшує вірогідність коагуляційного некрозу глибших шарів, тому утворення можуть бути резеційовані без необхідності підслизового ліфтингу [103]. Підводна EMR досягає вищої частоти резекції утворень єдиним блоком, особливо серед утворень діаметром від 10 мм до 20 мм, знижує частоту рецидиву з 15,9 % до 8,9 %, зберігає принаймні подібні, а часто трохи кращі профілі безпеки щодо інтраопераційної кровотечі та перфорації, з коротшим часом виконання операцій і є особливо корисною для рецидивних утворень і неоплазій із фібротичними змінами і у складних локалізаціях, на кшталт вічка апендиксу [104, 105]. Водночас ця техніка вимагає більш ретельної підготовки, ідеально чистого сегменту кишечника, часу на заповнення просвіту водою і правильного позиціонування пацієнта, щоб утворення було знизу.

Ендоскопічна підслизова дисекція (endoscopic submucosal dissection, ESD) є високоспеціалізованою ендоскопічною технікою, що забезпечує en bloc-видалення неоплазій, включно з ранніми карциномами з обмеженою інвазією у підслизовий шар, із збереженням цілісності м'язового шару стінки кишки. Вона забезпечує отримання інтактного препарату з чіткими горизонтальними та вертикальними краями, дає змогу виконати точне гістологічне стадіювання та досягти високих показників лікувальної резекції, що робить ESD мінімально інвазивною альтернативою резекції сегмента кишки у пацієнтів з раннім раком [106].



Сучасні японські та західні настанови рекомендують колоректальну ESD для утворень, у яких en bloc-резекція є необхідною або бажаною і при цьому малоімовірною при застосуванні варіантів EMR [21; 62]. До них відносяться:

1. LST, особливо LST-NG розміром  $\geq 20$  мм, які мають високий ризик поверхневої інвазії у підслизовий шар та погано піддаються en bloc-резекції методом EMR.

2. Утворення з ендоскопічними ознаками обмеженої інвазії у підслизовий шар (у верхню третину підслизового шару, T1bsm1), зокрема з чітко обмеженими зонами псевдодепресії, нерегулярним поверхневим ямковим чи судинним патерном (Kudo Vi, JNET 2B–3) або масивними змішаними вузловими компонентами у великих утвореннях.

3. Поверхневі ранні карциноми прямої кишки, особливо у нижньому відділі, де пріоритетом є органозберігаюче лікування.

4. Рецидивні або резидуальні неоплазії із вираженим фіброзом чи non-lifting після попередньої EMR, поліпектомії або татуювання, коли петльова резекція є ненадійною й rEMR з низькою вірогідністю призведе до лікування.

Протипоказаннями є ознаки глибокої інвазії у підслизовий шар чи стінку кишки, супутні захворювання із неможливістю переносити тривалі операції під аналгоседацією, некоригована тяжка коагулопатія, недостатня підготовка кишки чи технічно ускладнений доступ, що унеможлиблює безпечну дисекцію [107, 108].

Основними технічними етапами колоректальної ESD є передопераційна оцінка, під час якої використовують огляд в білому світлі та ІЕЕ для окреслення меж ураження й оцінки згідно ендоскопічних класифікацій із стратифікацією можливих ризиків. Етап маркування у товстій кишці не завжди є необхідним, враховуючи зазвичай чіткі межі утворення. При нечітких межах наносять коагуляційні мітки на відстані 2–3 мм від видимого краю. Далі виконується підслизова ін'єкція для створення стабільної «подушки» та відмежування слизової від м'язового шару, за потреби ін'єкцію повторюють в ході операції. В подальшому здійснюється розріз слизової, по попередньо поставленим міткам чи візуально відступаючи від краю утворення з використанням ножа для ESD. Ендоскоп



позиціонують у підслизовий шар, візуалізуючи його і натягуючи слизову за допомогою ковпачка, поетапно відсікаючи підслизові волокна під утворенням ножем із ретельним гемостазом видимих судин (ножем в режимі коагуляції або гемостатичними щипцями). Після повного відсічення усіх волокон підслизового шару утворення вилучається єдиним блоком, розправляється й фіксується шпильками на планшетці, з подальшою фіксацією у формаліні. Ложе резекції оглядають на предмет наявності оголених судин чи ушкоджень м'язового шару; за потреби виконують профілактичну коагуляцію або кліпування, а при великих циркулярних резекціях у прямій кишці надалі оцінюють ризик стриктури з можливістю ендоскопічної дилатації [109, 110].

Окрім класичної техніки ESD, яка описана вище, існують інші варіанти, адаптовані до складних клінічних ситуацій.

Двоетапна ESD: для дуже великих LST прямої кишки дисекцію свідомо розділяють на два сеанси для скорочення тривалості кожної процедури та зниження втомлюваності оператора при збереженні en bloc-резекції [111].

Методи з тракцією дозволяють натягнути край утворення для покращення експозиції підслизового шару і полегшенню відсікання утримуючих волокон завдяки контртракції шляхом застосування допоміжних технік і методів. Види тракції поділяють на тракцію без і із застосуванням призначених для цього спеціальних засобів. Найпростішою модифікацією є тракція шляхом використання гравітації, коли пацієнту надається положення, в якому утворення знаходиться зверху просвіту кишки і під час дисекції воно, відсепаровуючись від стінки кишки, власною вагою натягує підслизовий шар, що лишився. Також виокремлюють тракцію ковпачком чи тубусом ендоскопа під час різних модифікацій техніки виконання ESD, до яких відносяться техніки з формуванням карману (pocket creation ESD), одного чи декількох тунелів у підслизовому шарі під утворенням. Тракцію із допоміжними методами поділяють на зовнішні і внутрішні техніки. До зовнішніх відносять тракцію шляхом натягування зубної нитки, прикріпленої кліпсою до краю неоплазії, прикріплення замість нитки до кліпси ендоскопічної петлі, паралельне заведення ендоскопічних щипців із захопленням і тракцією



бажаної частини неоплазії і проведення інструмента для тракції через другий робочий канал двоканального ендоскопа. До внутрішніх відносять тракції за допомогою кліпси і силіконових кілець чи лігатур до протилежної стінки кишки і тракція за допомогою магнітів. Окремо існують спеціально розроблені високотехнологічні пристрої, що кріпляться зовні на ендоскоп по типу роботизованого маніпулятора [112]. У товстій кишці тракція суттєво скорочує час операції (медіана різниці часу 33 хв) і знижує частоту виникнення ускладнень, особливо для резидуальних утворень з фіброзом і при складній локалізації [113].

Основними перевагами ESD є високі частота en bloc- та лікувальної резекції утворень незалежно від розміру. En bloc-резекція при колоректальній ESD досягає  $\approx 89\text{--}94\%$ , із R0-резекцією  $79\text{--}88\%$ . Локальний рецидив після лікувальної ESD виникає менше ніж у  $2\%$  випадків. ESD забезпечує точне гістологічне стадіювання, що критично для рішення про необхідність додаткової хірургії при T1-карциномах. Для ректальних і окремих колоректальних уражень ESD дозволяє провести органозберігаюче лікування та уникнути радикальної операції зі стомою, що покращує якість життя [83; 116].

Основними недоліками ESD є висока технічна складність, триваліший час процедури та вищий ризик ускладнень порівняно з EMR. Зокрема, перфорація виникає приблизно у  $4\text{--}6\%$  випадків, що частіше, ніж при EMR, хоча більшість перфорацій успішно лікують ендоскопічним кліпуванням без необхідності додаткового оперативного втручання. Відстрочені кровотечі реєструють у  $\approx 2\text{--}5\%$  випадків; після ESD можливі також пострезекційний коагуляційний синдром і транзиторна гарячка, які зазвичай мають легкий перебіг [106; 108].

Одним з основних факторів, що заважають поширенню дисекції, є крута крива навчання: навіть у західних центрах показники en bloc- та R0-резекції тривалий час були нижчими, а частота ускладнень вищою, ніж в азійських, де ця методика була першопочатково розроблена і введена у практику, однак недавні дані свідчать про поступове наближення результатів до рівня азійських центрів [114].

Гібридна ендоскопічна підслизова дисекція (hybrid ESD) — це модифікована методика резекції, що поєднує перші етапи ESD (слизовий розріз і часткову



підслизову дисекцію) з резекцією петлею, маючи на меті спростити класичну ESD, зберігаючи частину її переваг. Концептуально hybrid ESD займає проміжне місце між стандартною EMR і повноцінною ESD [115].

При гібридній ESD спочатку виконують підслизовий ліфтинг, після чого ESD-ножем виконують циркулярний розріз слизової і варіабельний обсяг підслизової дисекції під утворенням. Після досягнення достатньої мобілізації країв утворення із розрахунку, щоб можна було видалити частину, що лишилася, єдиним блоком, захоплюють петлею центральну частину утворення і видаляють, зтягуючи петлю як в техніці EMR [109; 115].

Hybrid ESD застосовується переважно у двох сценаріях. Завчасно запланована hybrid ESD — для утворень, де повна класична ESD була б бажаною, але є технічно складною (пласкі неоплазії 10–30 мм, ректальні нейроендокринні пухлини, складні локалізації), і коли оператор прагне скоротити час процедури та використати технічно простіші методики петльової резекції [115, 116].

Рятувальна (salvage) hybrid ESD — коли під час стандартної ESD виконання повної дисекції ускладнюється вираженим фіброзом, поганою візуалізацією чи втомою оператора, що дозволяє завершити резекцію петлею після обмеженої дисекції ножем [115; 117].

Систематичні огляди та порівняльні дослідження демонструють типовий компроміс між простотою техніки та онкологічною радикальністю видалення.

Метааналізи показують, що хоча гібридна ESD для колоректальних уражень забезпечує загальний показник en bloc-резекції  $\approx 82\%$ , він є статистично нижчим, ніж при класичній ESD у підгруповому аналізі. Показник R0-резекції також нижчий; при цьому середній час процедури для hybrid ESD становив  $\approx 49$  хв, що достовірно нижче, ніж у класичної і залежав від досвідченості оператора і розміра утворення [118, 119]. Якщо розмір утворень перевищував 20 мм, особливо у LST-NG, ефективність гібридної техніки у порівнянні із класичною знижувалась ще більше [120]. Hybrid ESD демонструє нижчу або подібну частоту інтраопераційних ускладнень і співставну або вищу частоту виникнення рецидиву [118].



У підсумку, hybrid ESD — це прагматична модифікація колоректальної ESD, яка за рахунок обмеженої дисекції ножем і використання петлі зменшує тривалість та складність втручання. Сучасні систематичні огляди свідчать, що вона є безпечною й ефективною, із подібними показниками рецидиву та частоти ускладнень, але нижчими en bloc та R0-резекціями порівняно з класичною ESD, що визначає її оптимальну роль для ретельно відібраних утворень і центрах, де баланс між ризиком, досвідом оператора та онкологічною радикальністю диктує компроміс між EMR і повною ESD [118; 121].

### 1.8 Ендоскопічні моделі прогнозування рецидиву

Локальний рецидив є ключовим обмеженням ендоскопічної резекції великих колоректальних неоплазій. Основні фактори ризику рецидиву, що дублюються в незалежних дослідженнях, це великий розмір утворення, фрагментарна резекція, LST-NG-PD, складна локалізація, інтраопераційна кровотеча, високий ступінь дисплазії, відсутність абляції країв після видалення утворення. Більше ніж 90 % рецидивів після EMR виявляють на першій контрольній колоноскопії через 6 місяців, причому більшість із них успішно лікують повторними ендоскопічними втручаннями [34].

Це стимулювало розробку структурованих інструментів прогнозування рецидиву — SMSA, SERT та BCM-моделі.

Шкала Size/Morphology/Site/Access (SMSA) була створена для кількісної оцінки складності поліпектомії за розміром, морфологією, локалізацією та доступом; сума балів розподіляє утворення по складності видалення. Вищі рівні SMSA асоціюються з більшою технічною складністю та потребою в направленні до експертного центру; вищим ризиком неповного ендоскопічного видалення та ускладнень; вищою імовірністю виникнення рецидиву [122].

Sydney EMR Recurrence Tool (SERT) — шкала прогнозування рецидиву після EMR, розроблена у великій проспективній мультицентровій когорті LST  $\geq$  20 мм, резектованих шляхом EMR в австралійських центрах третинного рівня.



Мультифакторний аналіз виявив три незалежні предиктори ендоскопічно визначеного рецидиву: розмір ураження  $\geq 40$  мм, інтраопераційна кровотеча, наявність високого ступеня дисплазії в резектованому препараті [123].

SERT стратифікує ризик рецидиву після rEMR LST  $\geq 20$  мм на основі простих інтраопераційних та гістологічних змінних, дозволяючи індивідуалізувати інтервали нагляду (подовжені — для SERT 0, інтенсивні — для SERT 1–4).

BCM (Baylor College of Medicine) — новіша модель, спеціально розроблена для прогнозування як раннього, так і пізнього рецидиву після видалення LST  $>20$  мм шляхом EMR. Модель дозволяє вже під час індексної колоноскопії швидко стратифікувати ризик рецидиву за чотирма рутинними параметрами (розмір утворення, гістологічний тип, локалізація, фрагментарна резекція) без суб'єктивних компонентів [124].

BCM інтегрує характеристики утворення та процедури для прогнозування як раннього, так і пізнього рецидиву й наразі демонструє найсильніший незалежний зв'язок із рецидивом на різних часових етапах в зовнішній валідації.

SERT і BCM були розроблені для оцінки ризику рецидиву саме після EMR, але відсутність параметрів, специфічних для саме цієї методики видалення, потенційно дозволяють застосування цих інструментів після видалення із застосуванням інших ендоскопічних технік.

Попри відносно високі показники раннього рецидиву після rEMR (до 15–25 % для великих LST), більшість рецидивів є малими, діагностуються на першому контролі і ефективно лікуються ендоскопічно, особливо за умов абляції країв та застосування ІЕЕ. Тому шкали SMSA, SERT і BCM не замінюють ендоскопічного нагляду, а можуть оптимізувати його інтенсивність і час, концентруючи ранні контрольні обстеження на високоризикових ураженнях та дозволяючи більш ресурсоощадливі, подовжені інтервали у низькоризикових випадках. Втім, визначення найбільш точної шкали прогнозування рецидиву у виборці LST, де застосовуються різні методи ендоскопічного видалення, залишається актуальною задачею.



## Резюме

Таким чином, колоноскопія грає ключову роль у превентивних заходах стосовно колоректального раку, при цьому скринінг ККР залишається в Україні на дуже не розвиненому рівні, а ендоскопічна діагностика великих LST, попри суттєві досягнення технічного прогресу, загалом має багато невирішених аспектів. Серед українських клініцистів, незважаючи на світові рекомендації, додаткові витрати ресурсів і потенційні негативні наслідки, все ще поширена щипцева біопсія як первинний діагностичний метод визначення гістологічного типу неоплазій товстої і прямої кишки. Оптична діагностика, що наразі конкурує із щипцевою біопсією, ускладнюється нерівномірною, складною для оцінки поверхнею великих LST, тому жодна з існуючих і поширених наразі ендоскопічних класифікацій не може забезпечити діагностичної ефективності, здатної прогнозувати гістологічні зміни з достатньо високою точністю. Водночас актуальні дослідження свідчать про переваги парних комбінацій різних класифікацій із підвищенням діагностичної точності. Окрім того, хоча як у запобіганні виникнення рецидивних утворень після ендоскопічного видалення, так і у їх ендоскопічному лікуванні наразі досягнуто значних успіхів, прогнозування виникнення рецидиву лишається актуальним питанням через нестачу зрозумілого і легкого у застосуванні діагностичного інструменту, що дозволить визначити оптимальні інтервали спостереження.

Отже як оптимізація ендоскопічної діагностики, так і покращення прогнозування рецидиву все ще залишається актуальними проблемами сучасної медицини.

Для підвищення ефективності ендоскопічної діагностики LST необхідно порівняти метод щипцевої біопсії і оптичної оцінки, визначити доцільність здійснення першого і найоптимальнішу комбінацію класифікацій останнього. Визначити найбільш ефективну систему прогнозування рецидиву і алгоритм діагностичних дій, таким чином індивідуалізувати диференційні підходи до діагностики і лікування великих LST.



## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1 Загальна характеристика клінічних спостережень

Робота виконана у Запорізькому державному медико-фармацевтичному університеті на кафедрі факультетської хірургії (база: Навчально-науковий медичний центр «Університетська клініка» Запорізького державного медико-фармацевтичного університету) і представляє собою контрольоване ретро-проспективне одноцентрове відкрите дослідження. Дані були отримані ретроспективно за період 2015–2022 рр. у 74 пацієнтів і проспективно за 2023–2024 рр. у 36 пацієнтів.

У дослідження було включено 110 пацієнтів з LST, кожне з яких перевищувало 20 мм у максимальному діаметрі. За наявності у пацієнта більше однієї LST, у дослідження було включено утворення найбільшого розміру. Чоловіків було 57 (51,82 %), жінок було 53 (48,18 %).

Критеріями включення були:

1. наявність в товстій кишці утворення діаметром  $> 20$  мм, що поширюється латерально (доброякісні чи злоякісні утворення без ендоскопічних ознак глибокої інвазії)
2. адекватна підготовка кишечника(за Бостонською шкалою [125] (табл. 2.1) 3 бали або 2 бали у відділі, де розташоване утворення)
3. вік пацієнта  $\geq 18$  років
4. інформаційна згода пацієнта на участь в дослідженні

Критеріями не включення були:

1. наявність протипоказань до колоноскопії
2. неможливість повноцінної ретельної оптичної оцінки утворення під час ендоскопії
3. неадекватна підготовка кишечника(за Бостонською шкалою 0 балів або 1 бал у відділі, де розташоване утворення)



1755657611892495

Таблиця 2.1 – Бостонська шкала підготовки кишечника

Бали	Визначення	Приклад зображення
0	Сегмент товстої кишки не підготовлений: слизова оболонка не доступна огляду через наявність щільних калових мас, які неможливо відмити і аспірувати.	
1	Видно лише частину слизової оболонки сегмента товстої кишки, проте інші ділянки погано візуалізуються через залишки калу та/або непрозору рідину.	
2	Дрібні фрагменти калу, невелика кількість залишкового кишкового вмісту та/або непрозорої рідини, але слизова оболонка сегмента товстої кишки візуалізується добре.	
3	Слизова оболонка всього сегмента товстої кишки чітко візуалізується, відсутні навіть незначні залишки кишкового вмісту чи рідини.	

4. наявність ендоскопічних ознак глибокої інвазії
5. інвазія пухлини у м'язовий шар (T2) або глибше за даними патогістології
6. наявність синхронного злоякісного процесу іншої локалізації
7. відмова від біопсії
8. наявність протипоказань до видалення утворення
9. некоригована коагулопатія



10. синдром Лінча
11. відмова від участі в дослідженні
12. участь у інших дослідженнях

До ендоскопічних ознак, що прогнозують глибоку інвазію (глибше 1000  $\mu\text{m}$  у підслизовий шар) відноситься сукупність макроскопічних і мікроструктурних ознак [16; 19–21]:

1. Чітко демаркована ділянка вираженої глибокої депресії слизової (тип 0-IIc Paris).
2. Наявність виразкування, кратероподібної екскавації із конвергенцією складок.
3. Щільність, ригідність, крихкість, контактна кровоточивість утворення.
4. Первинний non-lifting-sign, тобто локальна відсутність елевації слизової в місці розташування утворення після адекватної підслизової ін'єкції за умови відсутності попередньої щипцевої біопсії чи спроб ендоскопічного видалення утворення.
5. Виражено порушений ямковий патерн слизової (тип Vn за класифікацією Kudo).
6. Виражено порушений мікросудинний патерн утворення (JNET 3, Sano IIIВ, Hiroshima C2-C3).

За умови наявності однієї з вищеперерахованих ознак пацієнт не був включений у дослідження і скерований на хірургічне видалення. Хоча технічно можливе ендоскопічне видалення утворень із більш глибокою інвазією, воно вважається недоцільним, зважаючи на суттєве збільшення ризику регіонарного метастазування у лімфатичні вузли [21; 126; 127].

Пацієнти були розподілені на 2 групи відповідно макроскопічного морфологічного типу LST, що відповідно до Паризької класифікації [128], згідно з критеріями, запропонованими Кудо та співавт., класифікують на гранулярний тип LST (LST-G), до якого відносяться гранулярний гомогенний (LST-G-H) і гранулярний змішаний підтип (LST-G-M); та на негранулярний тип (LST-NG), у



який входять негранулярний плаский припіднятий підтип (LST-NG-FE) і негранулярний підтип з псевдодепресією (LST-NG-PD) [7].

Першу групу склали 40 пацієнтів з LST-NG (36,36 %), другу групу склали 70 пацієнтів з LST-G (63,64 %). Інтервал вікової категорії 27–94 років. В першій групі медіана віку склала 67 років, міжквартильний інтервал (IQR, 56–71), розподіл відрізняється від нормального (критерій Шапіро-Уїлка 0,887,  $p < 0,001$ ), серед них 3 молодого віку, 10 середнього віку, 22 похилого віку, 5 старечого віку. У другій групі середній вік  $64,89 \pm 1,19$  років, розподіл нормальний (критерій Шапіро-Уїлка 0,972,  $p = 0,12$ ), серед них 3 молодого віку, 15 середнього віку, 41 похилого віку, 10 старечого віку і 1 довгожитель.

У групі негранулярних LST медіана розміру новоутворення склала 20 мм, міжквартильний інтервал (IQR, 20–25), розподіл ненормальний (критерій Шапіро-Уїлка 0,657,  $p < 0,001$ ).

У групі гранулярних LST медіана розміру 40 мм (IQR, 25–50), розподіл відрізнявся від нормального (критерій Шапіро-Уїлка 0,901,  $p < 0,001$ ).

## 2.2 Загальна характеристика методів дослідження

Обстеження проводилося у положенні пацієнта на лівому боці. Для діагностики і видалення використовувались відеокOLONоскоп CF N180 або відеогастроскоп GIF-HQ190 з відеосистемою Evis Exera III, електрохірургічний блок Wova 400. Всі обстеження проводилися з інсуфляцією товстого кишечника вуглекислим газом під внутрішньовенною аналгоседацією Пропофолом та анестезіологічним моніторингом вітальних функцій.

Новоутворення оцінювалися згідно принципів ендоскопії з покращеним зображенням (ІЕЕ), куди входять використання ендоскопів і моніторів з високою роздільною якістю зображення і комплекс методів електронної (віртуальної) і базованої на використанні барвників (вітальної) хромоендоскопії [13, 14]. Для підвищення діагностичної якості використовувалась як віртуальна, так і вітальна хромоскопія.



Віртуальна хромоскопія полягала у застосуванні вбудованого режиму огляду у вузькому спектрі світла (NBI) (Olympus Medical Systems, Tokyo, Japan), яка ґрунтується на використанні світла певних довжин хвиль — синього (415 нм) та зеленого (540 нм) спектрів — для покращення візуалізації структур слизової оболонки. Оптичний фільтр активується за допомогою електронного перемикача в ендоскопі, що дозволяє освітлювати тканини лише в межах зазначених довжин хвиль. Оскільки максимальне поглинання світла гемоглобіном відбувається саме на цих довжинах хвиль, судини виглядають значно темнішими, що забезпечує кращий контраст і сприяє точнішій ідентифікації судинного малюнка та поверхневих структур слизової.

Для вітальної хромоскопії був використаний харчовий медичний барвник Індигокармін. Використовувався концентрований водний розчин Індигокарміну 0,13 %, який готували шляхом розведення 5 мл індигокарміну в 25 мл дистильованої води. Барвник вводили за допомогою спрею катетера, який проводили через інструментальний канал ендоскопу до візуалізації кінчика катетера на дистальному кінці ендоскопа. Спрей катетер утворює дрібнодисперсний туман з барвника, що рівномірно осідає на поверхні слизової оболонки шлунково-кишкового тракту. Нанесення здійснювали до повного покриття барвником ураженої ділянки, чіткої візуалізації меж новоутворення та навколишньої не зміненої слизової. Індигокармін не всмоктується ні у клітини ні у міжклітинний простір, а осідає на мікрорельєфі слизової, накопичуючись у криптах і складках товстої кишки, що одразу забезпечує покращену візуалізацію ямкового малюнку нормальної слизової і патологічних утворень.

Оптична діагностика проводилася відповідно до стандартизованих ендоскопічних класифікацій для оцінки поверхневого ямкового малюнку і судинного патерну.

Для оцінки макроскопічної морфології використовувалася Паризька класифікація поверхневих неоплазій [128] — це стандартизована морфологічна система, розроблена експертною групою з метою оцінки поверхневих неопластичних уражень і захворювань шлунково-кишкового тракту. Вона включає



шість підтипів, створених на основі ендоскопічної морфології за адаптованою класифікацією Борманна (Borrmann), прийнятою в Японії:

Тип 0: Поверхневі новоутворення — поліпоподібні, плоскі, запалі або екскавовані.

Тип 1: Поліпоподібні карциноми, зазвичай із широкою основою.

Тип 2: Виразкові карциноми з чіткими межами та піднятими краями.

Тип 3: Виразкові інфільтративні карциноми з нечіткими межами.

Тип 4: Неутворюючі виразок дифузно-інфільтративні карциноми.

Тип 5: Некласифіковані форми поширених карцином.

Всі типи окрім нульового відповідають глибоко інвазивному раку і не були включені у дослідження. Поверхневі неоплазії (тип 0) — це новоутворення, які згідно з ендоскопічною оцінкою не проникають глибше підслизового шару (табл. 2.2). Вони поділяються на поліпоподібні та неполіпоподібні форми.

До поліпоподібних форм належать:

Тип 0-Ip — виступаючі утворення на ніжці з нормальної слизової, основа яких вужча за верхівку.

Тип 0-Is — виступаючі утворення на широкій основі (сидячі), у яких основа і верхівка мають приблизно однаковий діаметр, які виступають над навколишньою слизовою більше ніж 2,5 мм.

До неполіпоподібних утворень належать:

Тип 0-IIa — плоскі поверхнево припідняті утворення з незначним підвищенням над рівнем навколишньої слизової (менше 2,5 мм).

Тип 0-IIb — плоскі утворення, які перебувають на одному рівні з навколишньою слизовою.

Тип 0-IIc — утворення, що створюють видиме заглиблення у порівнянні з рівнем навколишньої слизової, але без ознак виразкування.

Тип 0-III — екскавовані або виразкові новоутворення.

Паризьку класифікацію також використовують для опису новоутворень зі змішаним типом, які поєднують ознаки кількох підтипів. Відповідно до неї до LST-

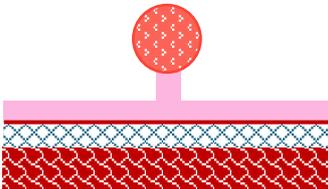
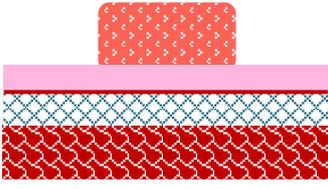
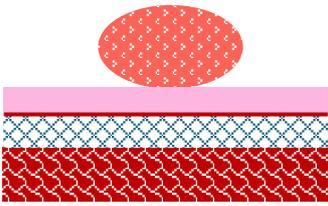


1755657611892495

G-H відноситься 0-IIa або 0-Is типи, LST-G-M включають 0-IIa+Is або 0-Is+IIa тип, LST-NG-FE включають 0-IIa тип, а LST-NG-PD є 0-IIa+IIs або 0-IIs+ IIa.

Для практичної оцінки висоти ураження і диференціації типів 0-IIa і 0-Is використовують закриті біопсійні щипці, висотою 2,5 мм: якщо висота плоского припіднятого ураження перевищує цю межу, його класифікують як 0-Is; якщо менша — як 0-IIa.

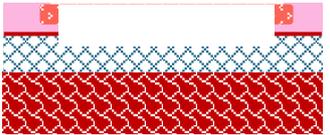
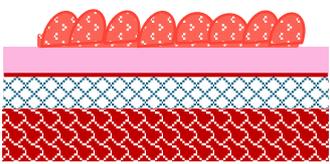
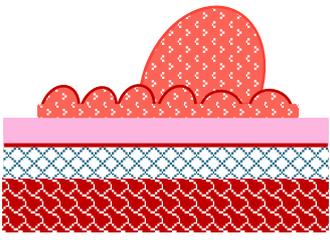
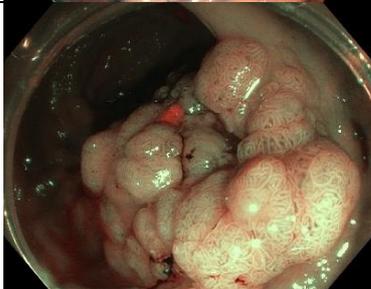
Таблиця 2.2 – Паризька ендоскопічна класифікація поверхневих неоплазій (Тип 0)

Тип	Схематичне зображення	Приклад ендофото
1	2	3
0-Ip		
0-Is		
0-Isp		
0-IIa		

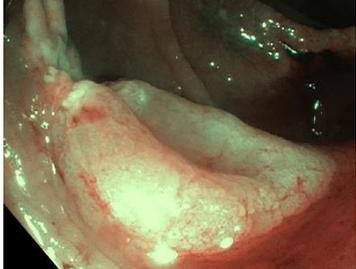


1755657611892495

Продовження таблиці 2.2

1	2	3
0-IIb		
0-IIc		
0-III		
LST-G-H (0-IIa)		
LST-G-M (0-IIa+Is)		

## Продовження таблиці 2.2

1	2	3
LST-NG-FE (0-IIa)		
LST-NG-PD (0-IIa+IIc)		

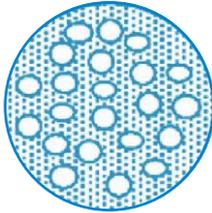
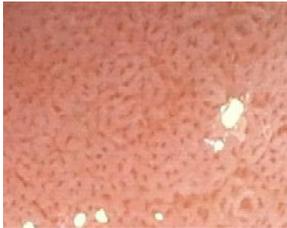
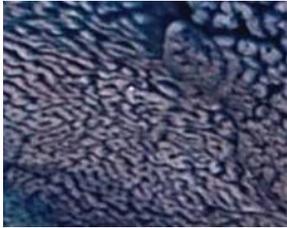
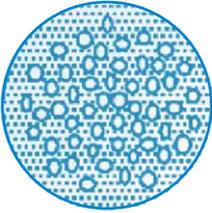
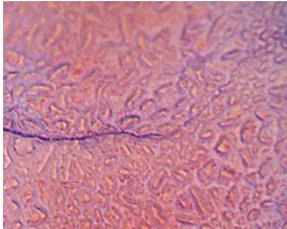
Для оцінки ямкового піт-патерну (форми отворів кишкових крипт) використовувалась класифікація Kudo [63], яка ґрунтується на тому, як виглядає поверхня нормальної чи неопластичної слизової товстої кишки (табл. 2.3).

Ця класифікація за допомогою високої роздільної здатності та вітальної хромоендоскопії поділяє колоректальні неоплазії за конфігурацією отворів епітеліальних крипт, видимих при збільшенні чи розпорошуванні барвника. Вона ґрунтується на принципі, що нормальна слизова, гіперпластичні утворення, аденоми та карциноми мають характерний рисунок поверхневих ямкових архітектур, які тісно корелюють із гістологічними змінами.

Система виділяє декілька типів криптового патерна: типи I–II відповідають нормальній або не неопластичній слизовій (округлі чи зірчасті, регулярно розташовані ямки), тоді як типи III–V трактуються як неопластичні. Типи III s/III L та IV переважно виявляють при аденомах, тоді як тип V, особливо підтип Vn (аморфні, неструктуровані ямки), асоціюється з інвазивною карциномою із глибокою інвазією у стінку кишки.



Таблиця 2.3 – Класифікація ямкового рисунку Kudo

Тип	Ямковий рисунок	Схема	Приклад
I	Круглі однородні однакові за розміром ямки — нормальна слизова товстої кишки		
II	Зіркоподібний або розширений рисунок — ямки однорідно розміщені, збільшені, мають зірчасту, цибулиноподібну форму або у вигляді значка мерседеса		
III <sub>L</sub>	Тубулярні видовжені або округлі ямки, більші за нормальні		
III <sub>s</sub>	Тубулярні або круглі ямки, менші за нормальні		
IV	Розгалужені або звивисті ямки, папіловидна структура		
Vi	Нерівномірний, безсистемний рисунок, на одній ділянці наявні типи III <sub>s</sub> , III <sub>L</sub> і IV		
V <sub>n</sub>	Кількість ямок зменшена або вони відсутні — аморфна (безструктурна) поверхня		



Описуючи форму, розмір і впорядкованість крипт, класифікація дозволяє відрізнити неопластичні від неопластичних утворень, спрогнозувати гістологічний тип і в межах неоплазій оцінити ймовірність та глибину субмукозної інвазії.

Первісною метою класифікації Kudo було забезпечити у режимі реального часу розмежування неоплазій по категоріям, а також відокремлювати інтрамукозні чи поверхнево інвазивні карциноми від глибоко інвазивних раків під час колоноскопії, що, своєю чергою, повинно спрямовувати вибір лікувальної тактики та потенційно зменшувати потребу в рутинних біопсіях.

Для оцінки судинного патерну капілярів використовувались модифікована класифікація Sano (Modified Sano, M.Sano) (табл. 2.4) [129].

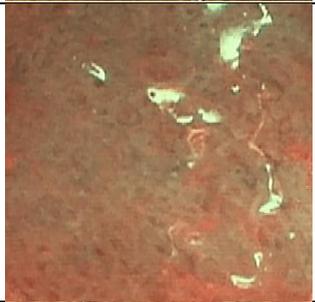
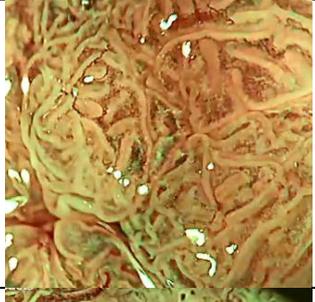
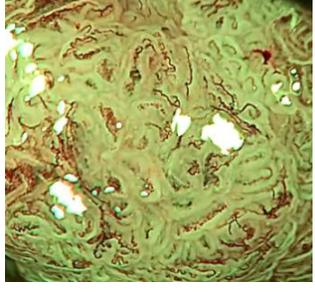
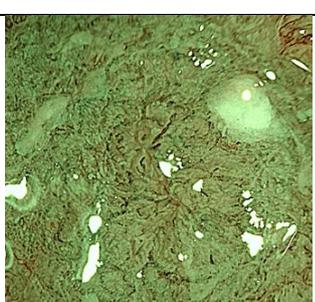
Вона є системою ендоскопічної оцінки колоректальних поліпів, що використовує збільшення і NBI в межах ІЕЕ для аналізу кольору, мікросудинного (капілярного) рисунка та поверхневої (криптової) структури слизової. Вона розширює оригінальну класифікацію капілярного патерна Sano, яка ґрунтувалася лише на судинних ознаках, шляхом додавання оцінки поверхневого ямкового патерна, що покращує діагностичну здатність, зокрема щодо зубчастих утворень і раннього раку.

У межах M.Sano поліпи диференціюють за трьома групами ознак:

1. колір ураження (блідіший, ізохромний чи коричневий відносно навколишньої слизової);
2. щільність і конфігурація мікрокапілярної мережі, що оточує криптові отвори;
3. поверхневий патерн (відкриті чи закриті ямки, нечіткість меж утворення, хмароподібний малюнок крипт, аморфний або відсутній рисунок).



Таблиця 2.4 – Класифікація Modified Sano

Стадія	Передбачувана гістологія	Опис	Приклад
MS I	Гіперпластичний поліп	Бліде або матове забарвлення з наявністю чи відсутністю круглих крипт з центральними коричневими зіркоподібними точками або нечітка поверхня, на якій можуть бути присутні дрібні капіляри, що петляють по поверхні поліпа	
MS IIa	Зубчаста аденома	Блідий або трохи темніший за навколишню слизову колір ± відкриті крипти. Наявність 3 з 5 ознак: хмароподібна поверхня, нечіткі межі, утворення покрите «шапочною» із густого слизу, неправильна форма, розширені мікросудини	
MS IIb	Тубулярна аденома з дисплазією низького ступеня	Утворення темніше за навколишню слизову ± білі лінійні або овальні крипти ± лінійна або овальна регулярна капілярна сітка навколо крипт	
MS IIIa	Зубчаста, тубулярна або тубуло-вільозна аденома з дисплазією високого ступеня або раком на місці	Утворення темніше за навколишню слизову ± білі ворсинчасті/церебриформні крипти ± звивиста/розгалужена помірно регулярна капілярна сітка навколо крипт. Може спостерігатися незначна втрата криптового та судинного малюнку при переході до поверхневого раку.	
MS IIIb	Інвазивний рак	Края утворення значно темніші за оточуючу слизову, наявна бліда центральна ділянка, де спостерігається втрата ямкового та судинного малюнку	

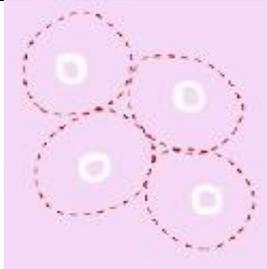
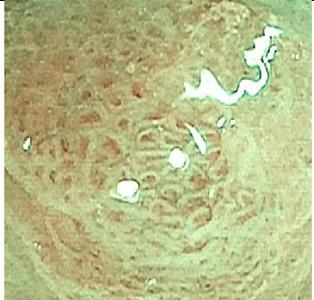
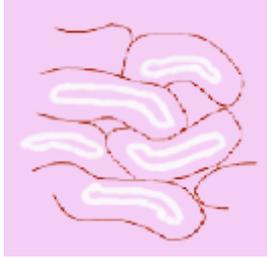
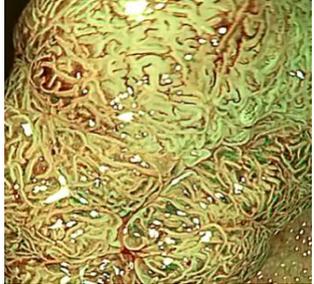
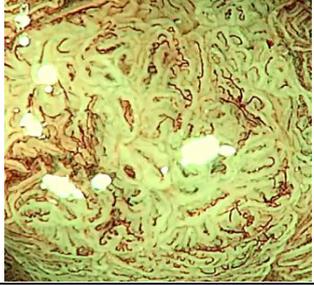


Завдяки цьому M.Sano дозволяє в реальному часі розрізнити не неопластичні гіперпластичні поліпи, надійно ідентифікувати сидячі зубчасті аденоми/поліпи (SSA/P) як окрему нозологічну форму, класичні аденоми та інвазивні карциноми, а також оцінювати ендоскопічну резектабельність утворень шляхом прогнозування гістологічних змін на основі оптичних знахідок.

Також були застосовані комбіновані класифікації оцінки ямкового і судинного рисунку поверхні слизової: JNET (Japan NBI Expert Team classification, Японська класифікація експертної групи по огляду у вузькому спектрі світла) і класифікація Hiroshima [18].

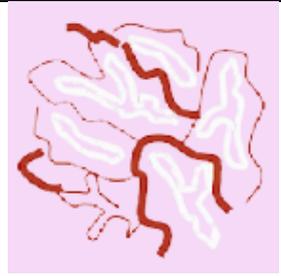
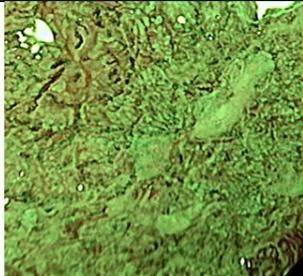
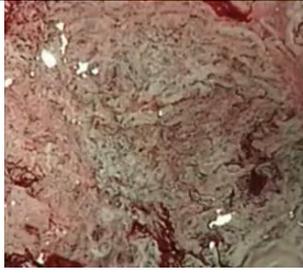
Класифікація Hiroshima (табл. 2.5) є системою, що використовує оптичне збільшення і віртуальну хромоскопію і базується на комбінованій оцінці мікросудинного та поверхневого криптового патернів [130].

Таблиця 2.5 – Класифікація Hiroshima

Тип	Схематичне зображення	Приклад зображення	Опис
1	2	3	4
Тип А			Дрібні судини майже непомітні або не простежуються. Можуть бути присутні мереживні капіляри, що проходять крізь утворення. Ямковий малюнок представлений коричневими або чорними точками, зірочками чи кружечками, оточеними білим.
Тип В			Регулярний ямковий малюнок у вигляді овальних видовжених чи розгалужених тубулярних або папілярних структур, який підкреслений підвищеною щільністю мікроваскулярної сітки навколо.
Тип С1			Мікросудини утворюють нерегулярну мережу, ямковий малюнок, що спостерігається крізь мікросудини, дещо нерегулярний, але товщина і розподіл судин однорідні.



## Продовження таблиці 2.5

1	2	3	4
Тип С2			Нерегулярний ямковий малюнок спостерігається крізь підвищену щільність оточуючих його мікросудин. Діаметр і розподіл судин неоднорідні.
Тип С3			Ямковий малюнок повністю відсутній. Товщина і розподіл судин гетерогенні, наявні обриви судин і ділянки без судин.

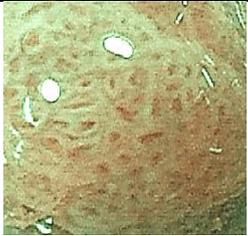
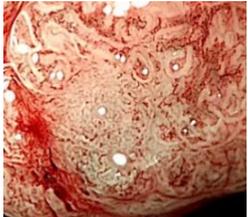
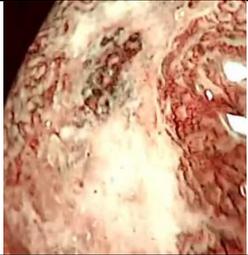
Вона класифікує ураження на типи А, В і С залежно від регулярності/нерегулярності судин та структури поверхні, де тип А вказує на доброякісність утворення, тип В — на дисплазію низького/високого ступеня або поверхневу підслизову інвазію, а тип С — на глибоку інвазію у підслизовий шар. Класифікація виявляє зміни щільності/розподілу мікросудин та архітекtonіки крипт, прогнозуючи неопластичний прогрес і глибину інвазії. Вона була представлена у вигляді таблиці із відсотковими значеннями вірогідності співпадіння передбачуваної і фактичної гістології з метою оцінки резектабельності в реальному часі для визначення терапевтичної стратегії. Її відмінність від інших класифікацій полягає у подальшому поділі типу С на три категорії, що може мати додаткові переваги у визначенні глибини інвазії [130].

Класифікація Japan NBI Expert Team (JNET) (табл. 2.6) є системою, що уніфікує і узагальнює ознаки судинного і ямкового рисунку з інших найбільш поширених класифікацій з використанням NBI і збільшення. Вона базується на принципі, що неопластичний прогрес супроводжується характерними змінами мікросудинної архітекtonіки (калібр, щільність, регулярність) та структури слизової поверхні, які візуалізуються та стандартизуються у чотири типи.



Основна мета класифікації — оптична гістологія в реальному часі та прогнозування глибини інвазії для вибору тактики: тип 1 часто можна видалити простою поліпектомією, методами CSP, HSP, EMR, pEMR, тип 2A — стандартною EMR, тип 2B — en bloc ESD, тип 3 — хірургічною резекцією. Її первісне призначення полягало в уніфікації попередніх японських критеріїв NBI у практичну, відтворювану схему, що покращує диференціацію низько- та високодиспластичних колоректальних неоплазій та сприяє обґрунтованому вибору між ендоскопічним і хірургічним лікуванням.

Таблиця 2.6 – Класифікація JNET

Тип JNET	Судинний патерн	Поверхневий ямковий рисунок	Ймовірна гістологія	Ендоскопічні зображення
Тип 1	Невидимі в режимі NBI зі збільшенням. Можуть простежуватися поодинокі мереживні судини	Регулярні темні або білі крапки. Малюнок схожий на навколишню нормальну слизову оболонку	Гіперпластичний поліп / Зубчаста аденома	
Тип 2A	Регулярний калібр (Тонкі судини з рівномірним калібром і відстанню між ними). Регулярний розподіл (у вигляді сітки або спіралі)	Регулярний (трубчастий/гіллястий/папілярний)	Епітеліальна неоплазія доброякісна чи з дисплазією низького ступеня	
Тип 2B	Різний калібр судин Нерегулярний розподіл	Нерегулярний або нечіткий	Епітеліальна неоплазія з дисплазією високого ступеня або поверхневий рак слизової оболонки (може включати рак з інвазією у підслизовий шар)	
Тип 3	Аваскулярні ділянки Обрив товстих судин	Аморфні ділянки	Глибокий інвазивний рак	



Відповідність між прогнозованими гістологічними змінами та оптичною оцінкою в різних класифікаціях наведена в таблиці 2.7.

Таблиця 2.7 – Прогнозовані гістологічні зміни згідно ендоскопічних класифікацій

Прогнозована гістологія	Класифікація			
	JNET	Kudo	Modified Sano	Hiroshima
Доброякісне	1, 2A	I, II, II-O, III, IV	MS I, MS IIo	A, B
Дисплазія низького ступеня (low grade)	2A	III, IV	MS II	B
Дисплазія високого ступеня (high-grade)	2B	III <sub>s</sub>	MS III <sub>a</sub>	C1
Cancer in situ	2B	Vi	MS III <sub>a</sub>	C1, C2
Інвазивний рак (виключено дослідження)	3	V <sub>n</sub>	MS III <sub>b</sub>	C2, C3

Ретроспективно була здійснена оцінка всіх новоутворень за шкалами прогнозування вірогідності рецидиву. До таких шкал, які можуть бути застосовані до великих пухлин товстої кишки, що поширюються латерально наразі відносяться три оціночних моделі.

Найстарша шкала Розмір – Морфологія – Локалізація – Доступ (size, morphology, site, and access, SMSA score) (табл. 2.8) [122] була розроблена і опублікована у 2013 році як легко відтворювана система оцінювання, що на основі визначення характеристик неоплазій визначає рівень складності їх ендоскопічного видалення, пов'язаних з цим ризиків ускладнень і рекомендацій щодо направлення пацієнтів у центри відповідного рівня експертності. З часом дослідження показали, що рівень складності може також бути пов'язаний не лише з інтраопераційними ускладненнями чи ускладненнями у ранньому післяопераційному періоді, а і з ризиком рецидиву.

SMSA виокремлює 4 рівні складності видалення новоутворення: 1 рівень це діапазон загальної кількості балів 4–5; 2 рівень від 6 до 8 балів; 3 рівень з 9 до 12 балів; 4 рівень більше 12 балів.



Таблиця 2.8 – Система оцінювання рівня складності видалення поліпа SMSA

Параметр	Значення	Бали
Розмір	< 1 см	1
	1–1,9 см	3
	2–2,9 см	5
	3–3,9 см	7
	> 4 см	9
Морфологія	На ніжці (0-Ip)	1
	На широкій основі (0-Is)	2
	Плоский (0-Ia)	3
Локалізація	Ліва половина товстої кишки	1
	Права половина товстої кишки	2
Доступ	Легкий	1
	Ускладнений <sup>1</sup>	3

Примітки: 1 – Має включати один із наступних параметрів: розповсюдження на декілька сусідніх складок; локалізація навколо/біля апендикулярного отвору; локалізація навколо/біля дивертикулу; розповсюдження на ілеоцекальний клапан.

Сіднейський метод оцінки рецидиву EMR (Sydney EMR recurrence tool, SERT) є побудованою на незалежних факторах рецидиву шкалою, яка першопочатково була спрямована на визначення інтервалу часу для першої скринінгової колоноскопії після видалення шляхом EMR (табл. 2.9) [123].

Таблиця 2.9 – Шкала SERT

Фактор ризику	Бали
Розмір LST $\geq$ 40 мм	2
Інтрапроцедурна кровотеча	1
Дисплазія високого ступеня	1
Загалом	4

Автори поділяють всі новоутворення на дві категорії: категорію низького ризику (SERT = 0) і категорію високого ризику (SERT = 1–4).

Враховуючи те, що дана шкала базується на характеристиках неоплазій, а також інтраопераційній кровотечі, що не є специфічною і притаманною лише для ендоскопічної резекції слизової, а може виникати і при інших оперативних методиках, а великий розмір новоутворення і дисплазія високого ступеня є



показаннями для інших методів ендоскопічного видалення, була здійснена оцінка її ефективності на загальній когорті пацієнтів.

Модель Baylor College of Medicine (BCM) [124] призначена для прогнозування ризику рецидиву після EMR плоских (непедункулярних, не на ніжці) утворень товстої кишки розміром  $\geq 20$  мм (табл. 2.10). Модель була створена з метою кращої стратифікації пацієнтів для призначення відповідних інтервалів повторних ендоскопічних оглядів та тактики подальшого ведення.

Таблиця 2.10 – Модель BCM

Прогностичний фактор	Бал
Розмір утворення > 40 мм	1
Резекція по частинах (piecemeal EMR, pEMR)	1
Локалізація у правій половині товстої кишки	1
Гістологія: тубуло-вільозна аденома (TVA)	1

Загальна кількість балів ранжується від 0 до 4. Вищий бал повинен вказувати на вищий ризик рецидиву.

Бали у моделі BCM нараховуються згідно індивідуальним характеристикам утворень і особливостям одного із методів видалення. Це дозволяє застосувати її на вибірці пацієнтів, що склала дане дослідження.

Щипцева біопсія здійснювалася прицільно (таргетно) з ділянок новоутворення з найбільш вираженими змінами. Враховуючи порівняно невеликий обсяг матеріалу відносно загальної площі утворення, що забирається під час щипцевої біопсії, біопсія всліпу наразі не застосовується [21]. Для здійснення щипцевої біопсії через інструментальний канал ендоскопу були проведені ендоскопічні щипці тип Алігатор з голкою, яка забезпечувала відсутність ковзання після позиціонування щипців. Після оцінки ямкового і судинного малюнку згідно ендоскопічних класифікацій обирались ділянки з найбільш вираженими змінами, з яких здійснювався забір біоптатів. Кількість шматочків залежала від загальної площі утворення і кількості підозрілих ділянок на ньому.

Гістологічне дослідження. Як біоптати, так і вилучений операційний матеріал (слизова товстої кишки разом із новоутворенням) після попередньої фіксації у 10 % розчині нейтрального Формаліну відправлялися на планове дослідження до



Лабораторії патогістологічної та імуногістохімічної діагностики ННМЦ «Університетська клініка» Запорізького державного медико-фармацевтичного університету. Фарбування препаратів гематоксилін-еозином проводилося за стандартизованою методикою Ван-Гісона. Для оцінки гістологічних препаратів і для отримання мікрофотографій використовувався мікроскоп ZEISS Primo Star з камерою Ахіосат 105 color та застосуванням імерсійної техніки. Дослідження виконувалось лікарями - патологоанатомами першої та вищої кваліфікаційної категорії.

Після отримання гістологічного заключення проводилося ендоскопічне видалення неоплазій.

### 2.3 Характеристика і опис методів ендоскопічного видалення

Новоутворення були видалені одним з чотирьох методів ендоскопічного видалення: EMR, pEMR, ESD, hybrid ESD. При виборі методу мали значення оптична оцінка, розмір, морфологія LST, результати гістологічного заключення біопсії та клінічне рішення ендоскопіста.

#### **Ендоскопічна резекція слизової оболонки єдиним блоком (Endoscopic Mucosal Resection, EMR) (рис. 2.1)**

Опис методики. Ендоскопічна резекція слизової оболонки (EMR) єдиним блоком є мінімально інвазивною технікою, що застосовується для видалення поверхневих новоутворень слизової шлунково-кишкового тракту, зокрема великих LST. EMR єдиним блоком рекомендована для видалення LST діаметром до 20–30 мм, які не мають ознак глибокої інвазії. Методика передбачає видалення слизової оболонки разом із новоутворенням за один етап, що забезпечує можливість гістологічного аналізу цільного зразка [21; 87]. Процедура виконувалась в декілька етапів:



1755657611892495



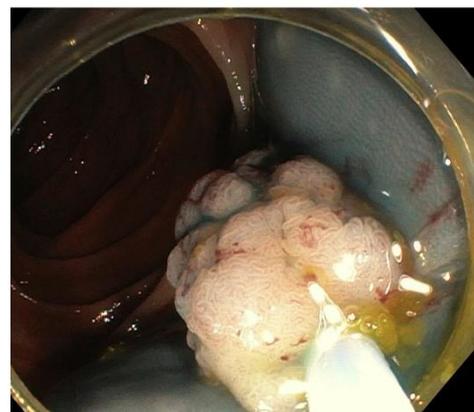
LST-G-M у білому світлі і NBI



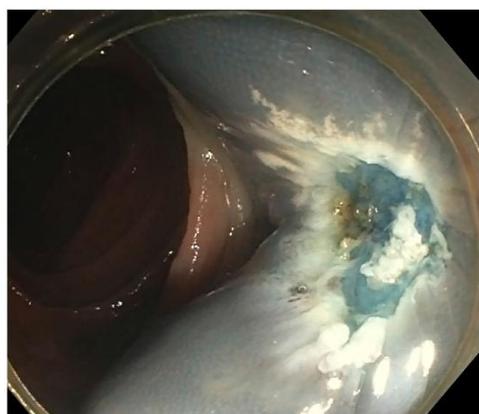
післязова ін'єкція



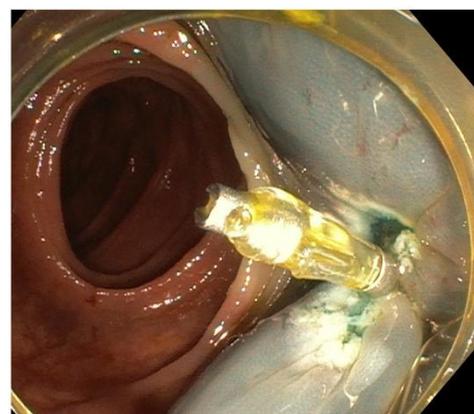
позиційовано ендоскопічну петлю



утворення захоплено петлю



видалено в режимі коагуляції



закриття дефекту слизової кліпсою

Рисунок 2.1 – Основні етапи EMR.

1. Підслизова ін'єкція: Через інструментальний канал ендоскопа вводився одноразовий ендоскопічний ін'єктор. Під контролем зору виконувався прокол слизової оболонки в межах здорових тканин на відстані 2–3 мм від країв новоутворення. У підслизовий шар вводився розчин, що складався з 0,9 % натрію



хлориду з додаванням індигокарміну (0,04 %) для створення блакитного забарвлення, яке полегшувало візуалізацію підслизового шару. Об'єм розчину (зазвичай 10–30 мл залежно від розміру утворення) забезпечував формування «подушки», що піднімала новоутворення над м'язовим шаром, знижуючи ризик перфорації або пошкодження глибших шарів стінки кишки.

2. Вибір і позиціонування петлі: Через інструментальний канал вводилась одноразова поліпектомічна петля, форма якої (ромбовидна, овальна, кругла або гексагональна) підбиралась відповідно до морфології та розміру новоутворення. Петля позиціонувалась таким чином, щоб захопити новоутворення разом із 1–3 мм незміненої слизової оболонки для забезпечення чистих гістологічних країв (R0-резекція).

3. Затягування петлі та аспірація: Петля повільно затягувалась, одночасно знижувався тиск у просвіті кишечника шляхом аспірації вуглекислого газу (CO<sub>2</sub>), що використовувався для інсуфляції під час процедури. Це зменшувало напруження тканин і полегшувало захоплення новоутворення. Перед резекцією візуально оцінювалась правильність захоплення, щоб уникнути ушкодження м'язового шару і глибоких структур стінки кишки.

4. Резекція: Резекція виконувалась із використанням електрохірургічного генератора Bowa 400 у режимі EndoCut або спрей-коагуляції з потужністю 20–40 Вт. Це дозволяло мінімізувати термічне пошкодження навколишніх тканин і забезпечити точне відсікання.

5. Оцінка ложа та профілактика ускладнень: Після резекції проводилась ретельна ревізія ложа для виявлення кровотечі, перфорації або великих судин (діаметром > 1 мм), які можуть спричинити відстрочену кровотечу. За потреби виконувалась коагуляція судин коагуляційними щипцями або кліпування дефекту слизової ендоскопічними кліпсами. Зведення країв дефекту слизової також проводилось для профілактики таких післяопераційних ускладнень, як перфорації або післяопераційної кровотечі.

6. Вилучення зразка: Видалене новоутворення захоплювалось петлею і витягувалось назовні та відправлялось на гістологічне дослідження.



## **Фрагментарна поетапна EMR (Piecemeal EMR, pEMR) (рис. 2.2)**

Опис методики. Фрагментарна поетапна EMR (pEMR) застосовується для видалення LST діаметром понад 30 мм, коли резекція єдиним блоком технічно неможлива через розмір або анатомічні особливості. Методика передбачає послідовне видалення новоутворення частинами з подальшою коагуляцією залишкових тканин [89].

1. Підслизова ін'єкція: Аналогічна EMR єдиним блоком. Використовувався 0,9 % розчин натрію хлориду з індигокарміном. Ін'єкція виконувалась поетапно, піднімаючи окремі ділянки новоутворення, щоб уникнути надмірного введення розчину в одну зону.

2. Фрагментарне захоплення: Використовувалась петля меншого розміру, що дозволяло захоплювати окремі фрагменти новоутворення. Кожен фрагмент з краю утворення включав 1–2 мм здорової слизової для забезпечення чистих країв. Захоплення виконувалось послідовно, починаючи з периферійних ділянок до центру.

3. Резекція фрагментів: Кожен фрагмент відсікався в режимі спреї-коагуляції або EndoCut. Процедура повторювалась до повного видалення новоутворення.

4. Коагуляція залишкових тканин: Після видалення всіх фрагментів ложе оброблялося для знищення потенційних мікроскопічних залишків новоутворення [21; 91; 92]. Використовувалась спреї-коагуляція кінчиком петлі (потужність 20–30 Вт) або аргоноплазмова абляція (АРС) катетером (потужність 40–60 Вт) задля зниження ризику рецидиву.

5. Оцінка ложа та кліпування: Аналогічно EMR єдиним блоком, ложе оцінювалось на наявність кровотечі, перфорації або великих судин. За потреби застосовувались ендоскопічні кліпси або коагуляція. Видалені фрагменти утворення були відправлені на гістологічне дослідження.



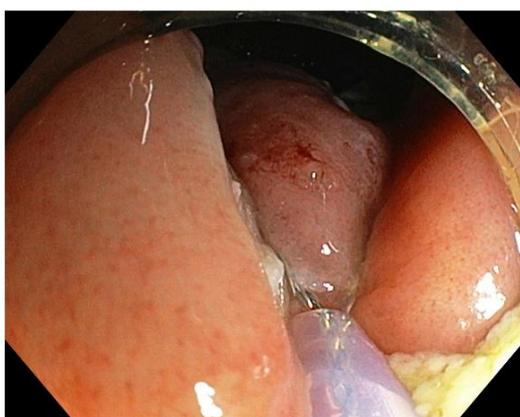
1755657611892494



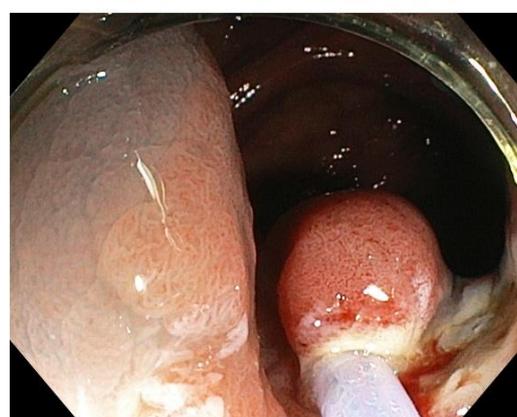
LST-NG-FE, хромоскопія



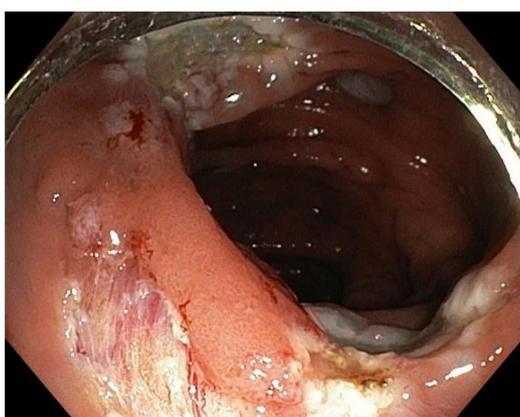
виконання ін'єкції



накладення петлі



захоплення фрагменту утворення



видалення утворення по частинам



ложе після видалення

Рисунок 2.2 – Основні етапи рEMR.



## **Ендоскопічна підслизова дисекція (Endoscopic Submucosal Dissection, ESD) (рис. 2.3)**

Опис методики. Ендоскопічна підслизова дисекція (ESD) є передовою технікою, що дозволяє виконувати резекцію en bloc великих LST, включаючи утворення з підозрою на рак з поверхневою інвазією. Методика забезпечує точне гістологічне дослідження завдяки видаленню препарату єдиним блоком незалежно від розміру [62; 110].

1. Підслизова ін'єкція: Аналогічна EMR. Використовувався розчин натрію хлориду або гідроксиетилкрохмалю для тривалішого ефекту елевації, підфарбований індигокарміном.

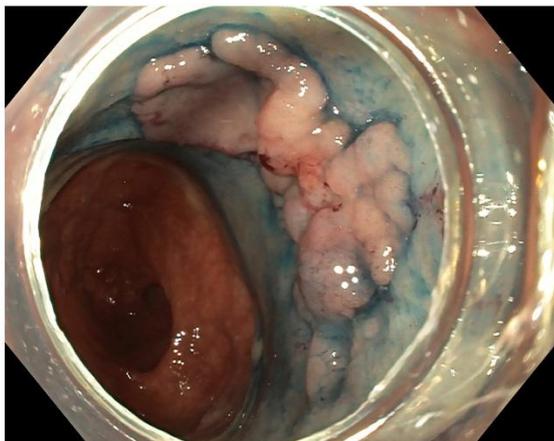
2. Циркулярний розріз слизової: Навколо новоутворення, відступаючи 2–3 мм від його країв, виконувався циркулярний розріз слизової за допомогою ендоскопічного ножа. Був використаний ендоніж довжиною 1,5 мм з шаровидною головкою з можливістю підслизової ін'єкції.

3. Підслизова дисекція: Виконувалась ендоножем у режимі коагуляції (потужність 20–40 Вт). Слизова разом із новоутворенням відсепарувалась від м'язового шару. Дрібні судини (< 1 мм) коагулювалися ендоножем, більші судини (> 1 мм) — гемостатичними щипцями (Coagrasper, Olympus). Для великих LST дисекція виконувалась поступово від країв до центру, підтримуючи підслизову «подушку» додатковими ін'єкціями.

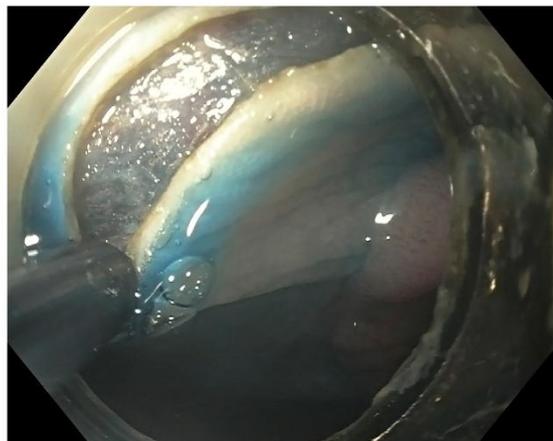
4. Ревізія ложа: Після завершення дисекції ложе оглядалося для виявлення залишкової тканини, кровотечі або перфорації. За потреби застосовувалась додаткова коагуляція судин або кліпування. Зразок витягувався за допомогою петлі, фіксувався на планшетці та відправлявся на гістологічне дослідження.



1755657611892495



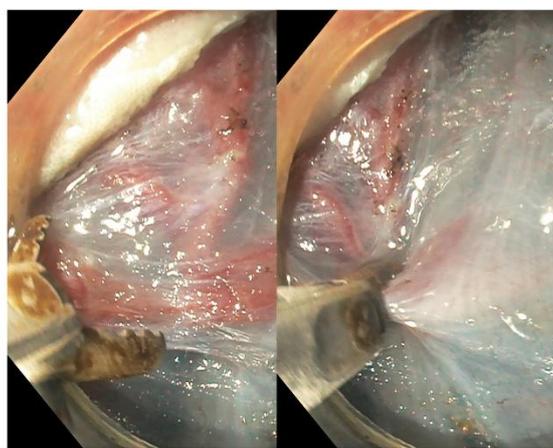
підслизова ін'єкція



циркулярний розріз ендоножом



дисекція у підслизовому шарі



коагуляція судин коаграспером



ложе після дисекції



утворення розтягнуто на планшетці

Рисунок 2.3 – Основні етапи ESD.



## Гібридна дисекція (Hybrid ESD)

Опис методики. Гібридна дисекція (hybrid ESD) поєднує елементи EMR і ESD, що дозволяє видаляти великі LST за менший час порівняно з класичною ESD, зберігаючи переваги резекції en bloc. Вона рекомендована для LST середнього розміру (20–40 мм), де повна ESD є надмірно тривалою, але потрібне видалення єдиним блоком [115–121].

1. Підслизова ін'єкція: Ідентична ESD, із використанням розчину натрію хлориду або гідроксиетилкрохмалю з індигокарміном.
2. Циркулярний розріз: Виконувався аналогічно ESD, із використанням ендоніжів для створення чітких меж резекції.
3. Часткова підслизова дисекція: Дисекція виконувалась циркулярно від країв до центру, відсепаровуючи приблизно 50–70 % підслизового шару. Це зменшує час процедури порівняно з повною ESD.
4. Петлева резекція: Після часткової дисекції центральна частина новоутворення захоплювалась поліпектомічною петлею, яка затягувалась та проводилась резекція в режимі спреї-коагуляції, як при EMR. Це дозволяє завершити видалення єдиним блоком.
5. Оцінка ложа та вилучення: Ложе оцінювалось аналогічно EMR і ESD. Зразок витягувався, фіксувався та відправлявся на гістологічне дослідження.

### 2.4 Методи статистичної обробки даних

Статистична обробка даних виконана, використовуючи програмне забезпечення *Statistica*, версія 13 (StatSoft Inc., Tulsa, OK, USA; ліцензія № JPZ8041382130ARCN10-J). Категоріальні змінні такі як тип утворення, анатомічна локалізація, методика резекції) подано у вигляді відсоткових значень. Неперервні змінні, такі як вік пацієнтів та розмір ураження, представлено як середнє зі стандартним відхиленням (SD) у разі нормального розподілу або медіана з міжквартильним інтервалом (IQR) між нижнім і верхнім квартилем ( $Q_{25} - Q_{75}$ ) у випадку розподілу, що відрізняється від нормального.



Для щипцевої біопсії і для кожної з ендоскопічних класифікацій було обчислено чутливість, специфічність, позитивну прогностичну цінність (PPV), негативну прогностичну цінність (NPV), точність, статистичну значущість (р-значення) та кількість пропущених випадків раку.

Для визначення найефективнішої комбінації класифікацій (Kudo, JNET, Hiroshima, MSano) у кожній з груп було проведено аналіз усіх шести можливих пар: Kudo + JNET, Kudo + Hiroshima, Kudo + MSano, JNET + Hiroshima, JNET + MSano та Hiroshima + MSano. Тест вважався позитивним, якщо хоча б одна з двох класифікацій у парі давала позитивний результат (паралельне тестування), що підвищує чутливість і зменшує пропущені випадки.

Обчислювалися чутливість, специфічність, PPV, NPV і точність із 95 % довірчими інтервалами (метод Уілсона), індекс Юдена та р-значення (точний тест Фішера). Пропущені раки визначалися як випадки гістологічно виявленого раку у видаленому препараті, де комбінація класифікацій не виявила патології.

Порівняння діагностичних параметрів виконувалось з використанням бінарної логістичної регресії із застосуванням поправки Haldane–Anscombe, якщо виникала необхідність поділу на нульові значення. Відношення шансів (Odds ratios, ORs), 95 % довірчі інтервали (CI), р-значення з використанням Хі-квадрату із скоригованими залишками були розраховані для пост-hoc парних порівнянь. Коефіцієнт Пірсона обчислений для визначення кореляційного лінійного зв'язку. Значення  $p < 0,05$  вважалося статистично значущим.

Дослідження виконано в межах науково-дослідної роботи кафедри факультетської хірургії Запорізького державного медико-фармацевтичного університету (Державний реєстраційний номер: 0122U200066 від 30.05.2022).

Інформована згода була отримана від усіх пацієнтів до моменту включення їх даних до дослідження.

Дослідження було виконано у відповідності до етичних принципів медичних досліджень, викладених у Гельсінській декларації у її останній редакції.



### РОЗДІЛ 3

## РЕЗУЛЬТАТИ ПОРІВНЯННЯ ПОКАЗНИКІВ ДІАГНОСТИЧНОЇ ТОЧНОСТІ ЕНДОСКОПІЧНИХ КЛАСИФІКАЦІЙ І ЩИПЦЕВОЇ БІОПСІЇ ДЛЯ ПРОГНОЗУВАННЯ ГІСТОЛОГІЇ У ВЕЛИКИХ НОВОУТВОРЕНЬ ТОВСТОЇ КИШКИ, ЩО ПОШИРЮЮТЬСЯ ЛАТЕРАЛЬНО

На сьогодні ендоскопічне видалення є золотим стандартом для доброякісних новоутворень товстої кишки незалежно від їх розміру. Цей підхід ґрунтується на мініінвазивності, високій ефективності та безпеці методу, що дозволяє уникнути відкритих хірургічних втручань і зменшити ризик ускладнень для пацієнта. У більшості клінічних випадків перед видаленням великих новоутворень товстої кишки в Україні для встановлення попереднього гістологічного діагнозу застосовується щипцева біопсія. Отримані гістологічні дані потенційно слугують основою для вибору оптимального методу видалення та планування подальшого терапевтичного підходу до неоплазії. Проте, незважаючи на широке використання щипцевої біопсії, її доцільність у сучасних умовах викликає дедалі більше запитань, особливо з огляду на розвиток ендоскопічних технологій.

У клінічних закладах, які спеціалізуються на ендоскопічному видаленні великих новоутворень, найчастіше застосовується ендоскопічне обладнання експертного класу. Таке обладнання дозволяє використовувати ендоскопічні класифікації з високою предиктивною здатністю, що базуються на детальному аналізі ямкового (pit pattern) та судинного (vascular pattern) малюнків поверхні новоутворень. Ці класифікації, такі як Kudo, JNET, Hiroshima та M.Sano, надають можливість прогнозувати гістологічні характеристики пухлин без необхідності інвазивного взяття біоптату. У цьому контексті щипцева біопсія втрачає свої переваги, оскільки її виконання не лише збільшує фінансове навантаження на систему охорони здоров'я через додаткові витрати на процедуру та гістологічний аналіз, але й подовжує діагностичний етап, затримуючи початок лікування.

Більше того, щипцева біопсія може мати негативний вплив на подальше ендоскопічне видалення через індукцію фіброзу у підслизовому шарі. Цей фіброз



виникає внаслідок травматизації тканин під час взяття біоптату, що ускладнює виконання ендоскопічної резекції або дисекції, підвищуючи ризик інтраопераційних ускладнень, таких як перфорація чи кровотеча. Особливо це стосується великих LST, зокрема типу LST-NG, які характеризуються невеликою висотою над слизовою оболонкою. При взятті щипцевої біопсії з таких утворень часто пошкоджується власна м'язова пластинка слизової, що призводить до рубцевих змін і фіброзу, ускладнюючи подальше видалення.

Щипцева біопсія виконується під контролем зору прицільно з ділянок новоутворення, де виявлено найбільш виражені зміни ямкового та судинного патерну. Проте, якщо осередок таких змін не ідентифіковано на поверхні пухлини, біопсія з високою ймовірністю не буде проведена з цієї ділянки, що знижує її діагностичну цінність. Крім того, взяття біоптату з невеликої ділянки змін часто пов'язане з технічними труднощами, такими як недостатня глибина забору матеріалу чи складність доступу до потрібної зони. Обмежений об'єм біоптату, отриманого за допомогою щипців, не дозволяє оцінити глибину інвазії пухлини, що є критично важливим параметром для визначення тактики лікування. Таким чином, щипцева біопсія впливає на рішення щодо ведення пацієнта лише у тих випадках, коли її результати суттєво відрізняються від оптичного ендоскопічного висновку, заснованого на класифікаціях.

У світлі цих обмежень, ендоскопічні класифікації набувають дедалі більшого значення як неінвазивний метод оцінки гістологічних характеристик новоутворень товстої кишки. Ці класифікації, які базуються на візуальному аналізі зі збільшенням поверхневих структур пухлин за допомогою високоякісного ендоскопічного обладнання, дозволяють прогнозувати наявність дисплазії або злоякісних змін із високою точністю. Доцільним є визначення класифікації, що найбільш підходить для встановлення оптичного діагнозу саме для великих LST.

Враховуючи суттєві відмінності ризику глибокої інвазії між гранулярним і негранулярним типом LST, а також різницю в їх морфології, групи гранулярного і негранулярного типу LST були проаналізовані окремо.



Ми провели порівняльний аналіз діагностичної ефективності чотирьох найчастіше застосованих ендоскопічних класифікацій (Kudo, JNET, Hiroshima, M.Sano) та щипцевої біопсії для прогнозування гістології у великих колоректальних новоутвореннях, що поширюються латерально. Для оцінки ефективності кожного методу було визначено такі метрики: чутливість (sensitivity, Sen), специфічність (specificity, Sp), позитивне прогностичне значення (positive predictive value, PPV), негативне прогностичне значення (negative predictive value, NPV), діагностична точність (diagnostic accuracy, DA) та кількість випадків пропущених локусів раку на місці, за результатами гістологічного дослідження видаленого зразка. Результати представлені окремо для двох підтипів LST: негранулярного (LST-NG) та гранулярного (LST-G), що відображають їх морфологічні особливості та клінічну поведінку.

Метою цього розділу є не лише порівняння кількісних показників діагностичної точності, але й обґрунтування доцільності відмови від рутинного використання щипцевої біопсії на користь ендоскопічних класифікацій у випадках, коли доступне обладнання експертного класу. Отримані дані підкреслюють необхідність індивідуалізації тактики ендоскопічної діагностики з урахуванням типу LST та потенційних ризиків, пов'язаних із біопсією.

Порівняльні результати окремих ендоскопічних класифікацій і щипцевої біопсії для LST-NG представлені у таблиці 3.1, а для LST-G у таблиці 3.2.

Як видно з таблиць 3.1 і 3.2, одні й ті самі діагностичні методи показують різні результати у негранулярного і гранулярного підтипах LST. Ми вважаємо за необхідне провести аналіз кожної метрики для інтерпретації їх ключових відмінностей.



Таблиця 3.1 – Діагностичні показники класифікацій і щипцевої біопсії LST-NG

Метод діагностики	Чутливість, % (95% CI)	Специфічність, % (95% CI)	PPV, % (95% CI)	NPV, % (95% CI)	DA, % (95% CI)	Пропущені Tis	Значення p
Kudo	60 (32,29–83,67)	92 (74,00–99,00)	81,82 (48,22–97,72)	79,31 (60,26–92,03)	80 (64,35–90,95)	1	0,005
JNET	73,33 (44,90–92,21)	100 (86,28–100)	100 (71,51–100)	86,21 (68,34–96,11)	90,48 (76,87–97,28)	0	0,0001
M,Sano	53,33 (26,59–78,73)	92,00 (74,00–99,00)	80,00 (44,39–97,48)	76,67 (57,75–90,10)	78,57 (62,50–90,36)	1	0,01
Hiroshima	26,67 (7,79–55,10)	100 (86,28–100)	100 (39,76–100)	69,44 (51,89–83,65)	71,43 (55,38–84,30)	1	0,003
Щипцева біопсія	64,29 (38,62–83,67)	96,15 (80,36–99,90)	90 (55,50–99,75)	83,33 (65,28–94,36)	85,71 (70,61–94,46)	2	0,0007

Таблиця 3.2 – Діагностичні показники класифікацій і щипцевої біопсії LST-G

Метод діагностики	Чутливість, % (95% CI)	Специфічність, % (95% CI)	PPV, % (95% CI)	NPV, % (95% CI)	DA, % (95% CI)	Пропущені Tis	Значення p
1	2	3	4	5	6	7	8
Kudo	13,64 (5,18–27,45)	92,31 (74,87–99,05)	75 (34,91–96,81)	39,34 (29,00–50,39)	42,86 (30,51–55,85)	24	0,003
JNET	70,83 (55,89–83,12)	90,91 (70,84–98,88)	94,44 (81,34–99,32)	58,82 (41,29–74,91)	75 (62,09–85,27)	7	0,000003



## Продовження таблиці 3.2

1	2	3	4	5	6	7	8
M.Sano	91,67 (80,02– 97,68)	45,45 (25,16– 66,29)	78,57 (64,30– 89,27)	71,43 (41,90– 91,61)	77,14 (64,54– 86,94)	0	0,0005
Hiroshima	37,5 (23,20– 53,76)	100 (84,56– 100)	100 (81,47– 100)	42,31 (29,22– 56,10)	55 (41,57– 67,97)	12	0,00007
Щипцева біопсія	54,17 (39,18– 68,53)	95,45 (77,16– 99,88)	96,3 (81,03– 99,91)	48,84 (34,32– 63,53)	66,67 (53,31– 78,31)	15	0,00002

## 3.1 Аналіз показників чутливості ендоскопічних класифікацій і щипцевої біопсії

На рис. 3.1 вказана порівняльна чутливість ендоскопічних класифікацій і щипцевої біопсії.

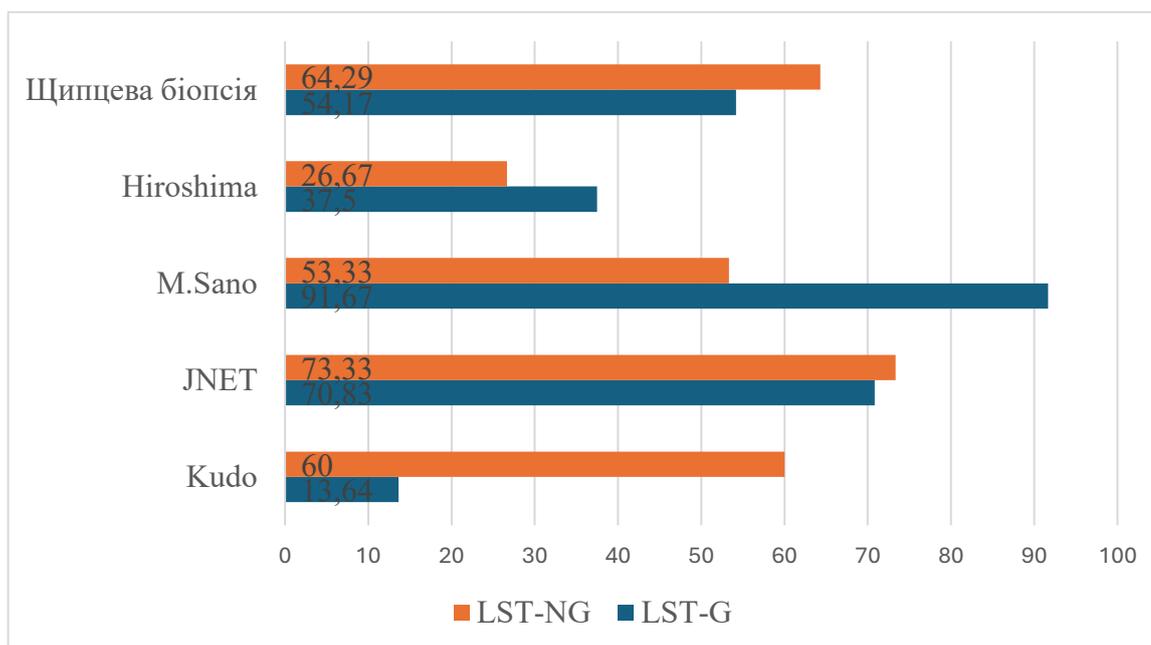


Рисунок 3.1 – Показники чутливості діагностичних методів для LST-NG і LST-G.

У співставленні показників чутливості класифікація Kudo, яка базується на аналізі ямкового патерну слизової оболонки, продемонструвала дуже низьке значення для підтипу гранулярних LST на рівні 13,64 % (95 % CI: 5,18–27,45), цей низький показник вказує на те, що лише 13,64 % новоутворень із гістологічно



підтвердженою злякисністю були правильно ідентифіковані як такі за допомогою цієї класифікації. Водночас для негранулярного типу вона показала чутливість 60 % (95 % CI: 32,29–83,67), що є помірним показником і значно вищим, ніж для LST-G. Це відповідає першопочатковій меті цієї класифікації – визначення макроскопічно гістогічного типу утворення і гістологічних диспластичних чи злякисних змін шляхом побудови асоціацій між зовнішнім виглядом окремих ямок при збільшуваній колоноскопії і кишкових крипт на гістологічних зрізах. Класифікація Kudo базується на оцінці поверхні утворення, тому при пласкій, доступній огляду поверхні LST негранулярного типу показує вищу чутливість ніж при нерівній, бугристій поверхні гранулярного, особливо змішаного підтипу LST. Окрім того, більшість утворень гранулярного типу є тубуло-вільозними аденомами, що відповідає IV типу класифікації, яка описує дендритоподібні звивисті структури, але цей тип включає тубуло-вільозні аденоми без додаткового розподілу на стадії гістологічних змін. Водночас для тубулярних аденом є розподіл на передбачувану гістологію з дисплазією низького ступеня або без дисплазії, що відповідає типу III L, і на дисплазією високого ступеня, що відповідає типу III s класифікації. Стосовно типу Vi, який прогнозує наявність локусів раку на місці, у випадку тубуло-вільозних аденом таке вогнище може бути скрите під килимом вільозних структур, що активно виробляють слиз.

Класифікація JNET, яка враховує як ямковий, так і судинний патерн із використанням вузькоспектральної ендоскопії зі збільшенням, показала чутливість на рівні 73,33 % (95 % CI: 44,90–92,21) для негранулярних і 70,83 % (95 % CI: 55,89–83,12) для гранулярних і LST. Це є найкращим показником серед методів діагностики для негранулярних і другим після M.Sano для гранулярних LST.

Класифікація Hiroshima, яка також базується на ямковому та судинному патерні, продемонструвала чутливість 37,5 % (95 % CI: 23,20–53,76), що є вищим показником, ніж у Kudo, але нижчим, ніж у JNET у групі гранулярних LST. Для LST-NG вона показала чутливість 26,67 % (95 % CI: 7,79–55,10), що є найнижчим показником серед усіх методів. Це може бути пов'язано із практичною орієнтацією класифікації - при її створенні основною задачею було визначити ознаки глибокої



інвазії і визначити спосіб лікування - ендоскопічний чи хірургічний. Тому типи класифікації А, В і С, два з яких мають додатковий розподіл, хоча і мають таблицю відповідності з точною гістологією, описують відсоток вірогідності глибокої інвазії і мають велику похибку при диференціації дисплазії високого ступеня від раку на місці.

Класифікація M.Sano, яка базується на основі візуальної оцінки збільшеного зображення капілярної мережі, що оточує кишкові крипти, показала найвищу чутливість серед усіх методів для LST-G – 91,67 % (95 % CI: 80,02–97,68), але для LST-NG має середній показник 53,33 % (95 % CI: 26,59–78,73).

Щипцева біопсія демонструє співставні помірні показники для обох груп. У групі LST-G чутливість склала 54,17 % (95 % CI: 39,18–68,53), а у групі LST-NG 64,29 % (95 % CI: 38,62–83,67). Ці усереднені значення потенційно показують залежність результату прицільного взяття біоптатів від візуальних методів, адже виконання біопсії в кожному з випадків проводилося лише після оцінки за ендоскопічними класифікаціями.

### 3.2 Співставлення специфічності діагностичних методів для різних типів LST

На рис. 3.2 вказана порівняльна специфічність ендоскопічних класифікацій і щипцевої біопсії.

Специфічність досягає високих значень у більшості випадків, що свідчить про високу точність у виключенні прогресивних гістологічних змін. Так, класифікація Hiroshima має специфічність 100 % в обох групах, що є ідеальним результатом і вказує на абсолютну здатність методу виключати злоякісність у доброякісних новоутвореннях.

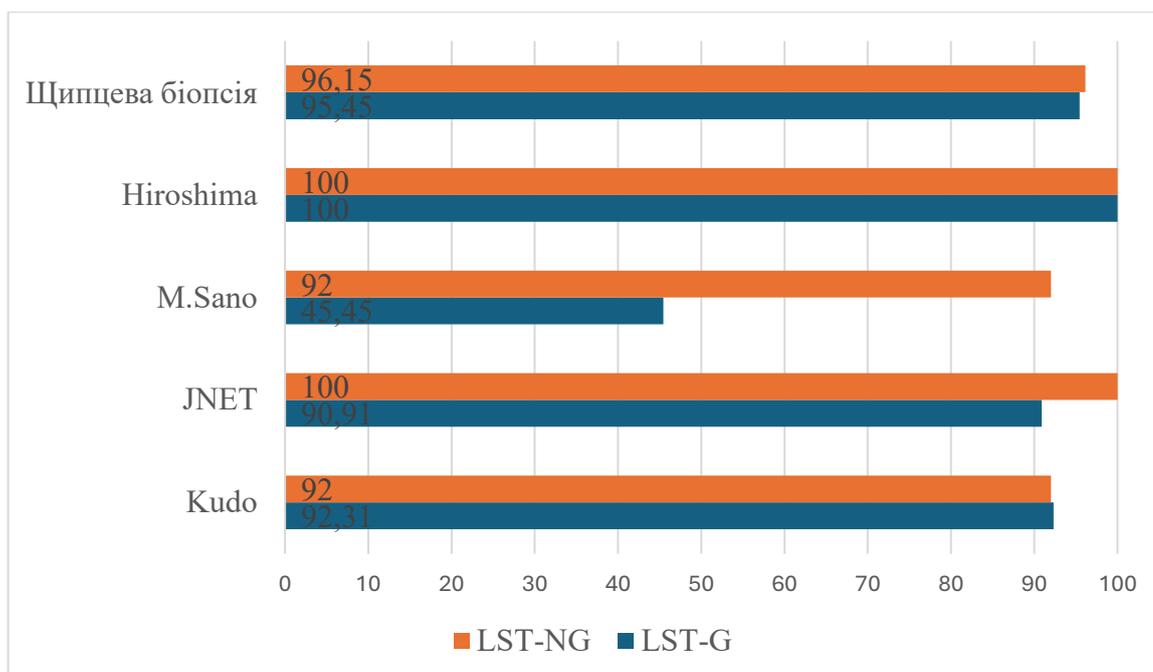


Рисунок 3.2 – Показники специфічності діагностичних методів для LST-G і LST-NG.

JNET має максимальний показник у групі негранулярних LST, у групі LST-G вона правильно ідентифікує відсутність HGD і Tis у 90,91 % (95 % CI: 70,84–98,88). Kudo показує майже однакову стабільно високу частку істинно негативних результатів на рівні 92 % (95 % CI: 74,00–99,00) і 92,31 % (95 % CI: 74,87–99,05) для груп негранулярних і гранулярних LST відповідно. Класифікація M.Sano вірно ідентифікує негативні випадки в групі LST-NG з точністю 92 % (95 % CI: 74,00–99,00), однак серед LST-G специфічність склала лише 45,45 % (95 % CI: 25,16–66,29), що є найнижчим показником і вказує на значну кількість хибнопозитивних результатів.

Щипцева біопсія має співставні високі показники у обох групах: 96,15 % (95 % CI: 80,36–99,90) для негранулярних і 95,45 % (95 % CI: 77,16–99,88) для гранулярних новоутворень.

### 3.3 Порівняння позитивного і негативного прогностичного значення ендоскопічних класифікацій і щипцевої біопсії

На рис. 3.3 продемонстроване графічне порівняння позитивного прогностичного значення ендоскопічних класифікацій і щипцевої біопсії. Позитивне прогностичне значення, тобто ймовірність, що LST великого розміру, у якому згідно класифікації чи біопсії діагностовані прогресивні гістологічні зміни, справді їх має, виявилось високим для всіх досліджених методів діагностики. Лідером є класифікація Hiroshima із 100 % показником в обох групах. JNET також показує PPV 100 % для негранулярних LST і дещо нижчий показник 94,44 % (95 % CI: 81,34–99,32) у гранулярних, вказуючи на те, що 94,44 % позитивних прогнозів підтвердилися гістологічно. Kudo і M.Sano мають співставні помірні показники для обох груп. Щипцева біопсія показує високі показники PPV для обох типів новоутворень: 96,3 % (95 % CI: 81,03–99,91) для LST-G із нижчим значенням 90 % (95 % CI: 55,50–99,75) для негранулярних LST.

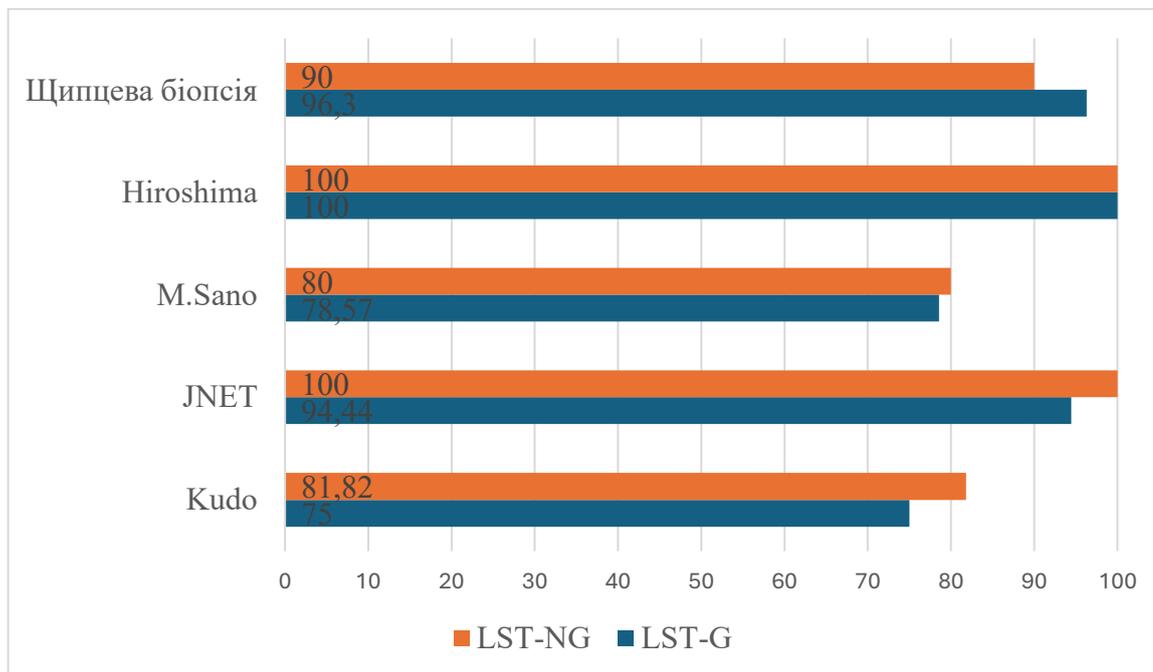


Рисунок 3.3 – Показники PPV діагностичних методів для LST-G і LST-NG.

На рис. 3.4 продемонстроване порівняння негативного прогностичного значення ендоскопічних класифікацій і щипцевої біопсії.

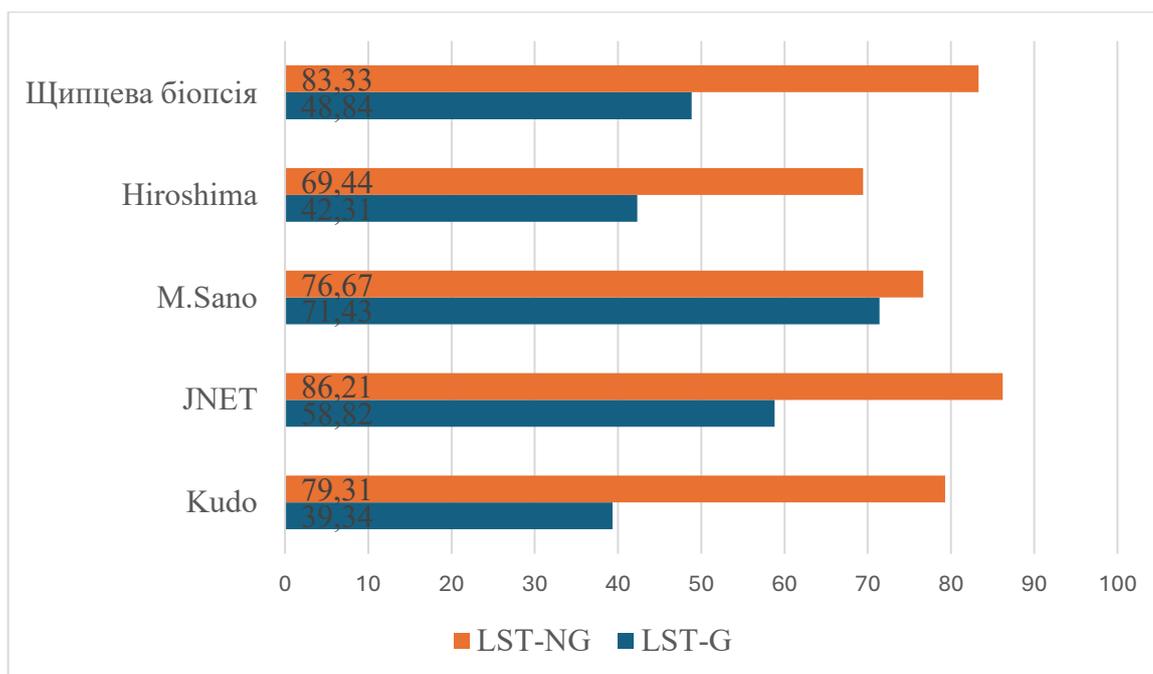


Рисунок 3.4 – Показники NPV діагностичних методів для LST-G і LST-NG.

Негативне прогностичне значення визначає ймовірність того, що в LST, у якому діагностичним методом не виявлено прогресивних диспластичних змін або вогнища раку дійсно їх не має, тобто наскільки можна довіряти конкретному негативному результату. Для негранулярних LST всі методи діагностики демонструють стабільно вищі результати, ніж у другій групі. Найвищий показник 86,21 % (95 % CI: 68,34–96,11) має JNET, за якою слідує щипцева біопсія із значенням 83,33 % (95 % CI: 65,28–94,36), Kudo і M.Sano із співставними показниками і Hiroshima із 69,44 % (95 % CI: 51,89–83,65). У LST-G найкращого результату NPV серед усіх методів досягла класифікація M.Sano 71,43 % (95 % CI: 41,90–91,61), який нівелюється її низькою специфічністю. JNET показує NPV на рівні 58,82 % (95 % CI: 41,29–74,91), а Kudo, Hiroshima і щипцева біопсія серед гранулярних LST не досягли навіть 50 %.

Діагностична точність слугує для узагальненої оцінки тесту разом з іншими показниками. Як видно з рис. 3.5, загалом діагностичні методи демонструють вищу діагностичну точність для групи негранулярних LST.

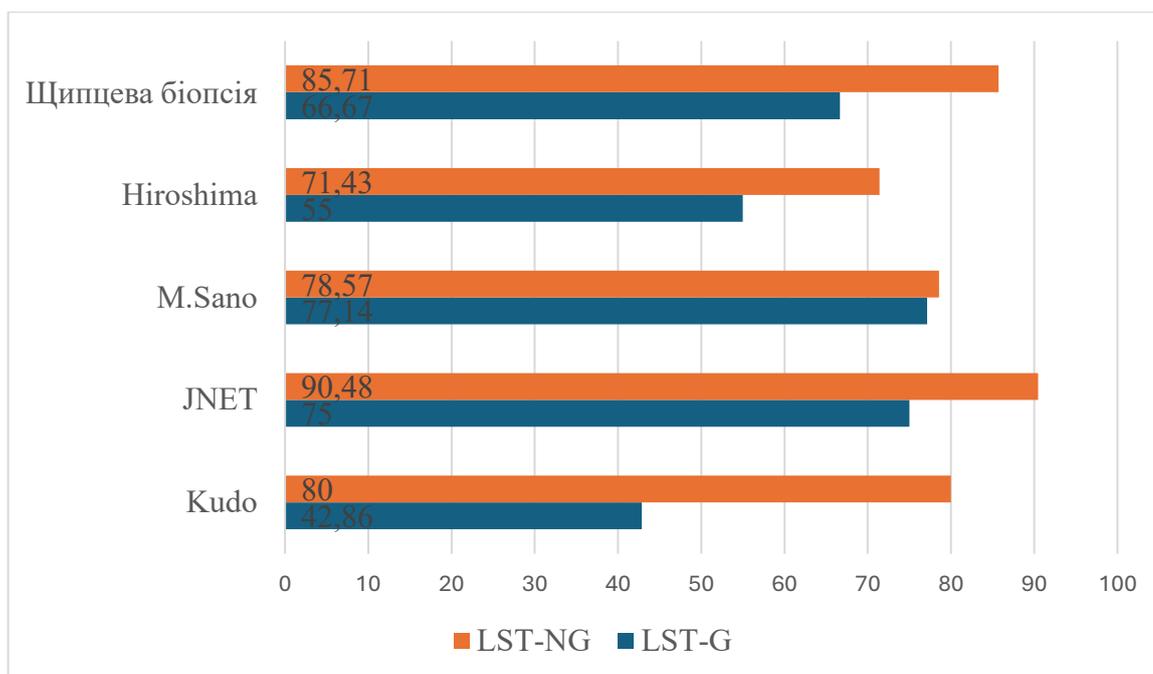


Рисунок 3.5 – Показники діагностичної точності діагностичних методів для LST-G і LST-NG.

Серед усіх методів загалом кращою діагностичною шкалою є JNET, що підтверджує її високу предиктивну здатність з DA 75 % (95 % CI: 62,09–85,27) і 90,48 % (95 % CI: 76,87–97,28) для LST-G і LST-NG відповідно, незначно поступаючись лише M.Sano з її показником для гранулярних новоутворень 77,14 % (95 % CI: 64,54–86,94). Hiroshima і Kudo програють іншим методам за рахунок низької чутливості. Узагальнені дані діагностичної точності пов'язані із чутливістю і специфічністю методів і, враховуючи високу розповсюдженість у популяції новоутворень товстої кишки, що поширюються латерально, дають уявлення про загальну точність діагностичних методів, що дозволяє комплексно оцінювати їх спроможність визначати HGD і Tis на етапі передопераційної оцінки.

3.4 Відмінності діагностичної точності і кількості пропущених вогнищ раку на місці серед діагностичних методів LST

Згідно результатам гістології видалених новоутворень, кількість LST з вогнищами раку серед гранулярних неоплазій склала 28, а серед негранулярних – 5.

Рис. 3.6 демонструє, що серед негранулярних LST найкращий результат демонструє JNET, яка не пропустила жодного локусу зляжисних змін, за якою слідує Hiroshima (12/28, 42,86 %) і щипцева біопсія з найгіршим показником 2 пропущених локусів (2/28, 7,14 %).

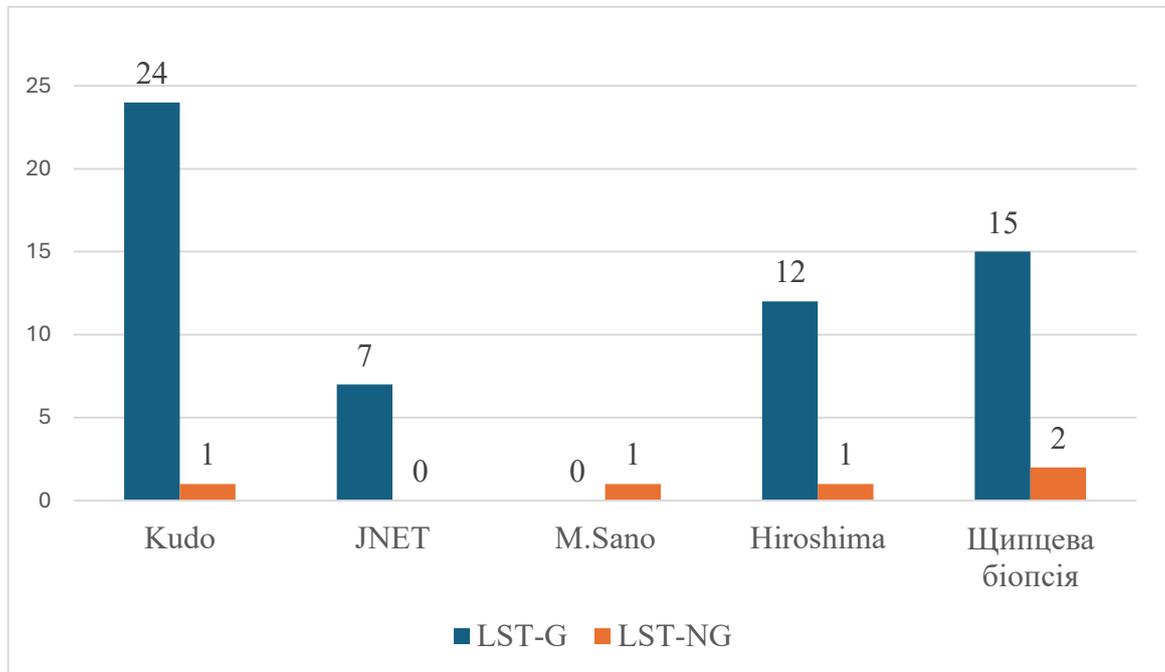


Рисунок 3.6 – Кількість пропущених вогнищ Tis діагностичними методами у групах LST-G і LST-NG.

Для гранулярних LST кращий показник має M.Sano з виявленням всіх раків на місці, але за рахунок найнижчої специфічності. На другому місці класифікація JNET із 7/28 (25 %) пропущених локусів зляжисних змін, за якою слідує Hiroshima (12/28, 42,86 %), щипцева біопсія (15/28, 53,57 %) і класифікація Kudo з найгіршим показником (24/28, 85,71 %), що корелює з її низькою чутливістю.

Клінічний приклад №1. Пацієнтка 58 років госпіталізована у плановому порядку до багатопрофільного хірургічного відділення із діагнозом доброякісне новоутворення поперечної ободової кишки. Скарг не виказує. За місяць до госпіталізації у скринінговому порядку за рекомендацією сімейного лікаря сдала тест на приховану кров у калі (FOBТ), який виявився позитивним. Направлена на колоноскопію. Під час відеокколоноскопії з вітальною хромоскопією Індигокарміном і оглядом з використанням режиму NBI у правій половині



поперечної ободової кишки ближче до печінкового вигину була виявлена поверхнева неоплазія, умовним розміром 30 мм, тип Paris 0-IIa, що за макроскопічною морфологією відповідає новоутворенню товстої кишки, що поширюється латерально, негранулярного плаского припіднятого типу (LST-NG-FE), з ямковим малюнком Kudo III L, мікросудинним патерном JNET 2B, M.Sano II, Hiroshima B, що за оптичним діагнозом відповідає тубулярній аденомі з ділянками дисплазії високого ступеня. Також виявлено дивертикульоз сигмовидної кишки. Здійснено щипцеву біопсію (2 шматочки) з поверхні утворення. Заключення патогістологічного дослідження біоптата: фрагменти зубчастої аденоми товстої кишки з локусами дисплазії низького ступеню (LGD) залоз. Звернулась з метою видалення виявленого новоутворення.

При об'єктивному обстеженні особливостей не виявлено. Зріст 173 см, вага 73 кг, індекс маси тіла – 24,39 кг/м<sup>2</sup>. Артеріальний тиск 137/86 мм рт. ст. ЕКГ: ритм правильний, синусовий; ЧСС – 65 за хв, електрична вісь серця не відхилена, вольтаж – збережений.

Клініко-біохімічні показники аналізу крові: еритроцити –  $4,6 \times 10^{12}/л$ , гемоглобін – 142 г/л, гематокрит 45,8 %, лейкоцити –  $7,4 \times 10^9/л$ ; тромбоцити –  $263 \times 10^9/л$ ; загальний білірубін – 10 мкмоль/л; глюкоза – 6,5 ммоль/л; креатинін – 74 мкмоль/л; протромбіновий час 10,1 с, протромбіновий індекс – 118 %, міжнародне нормалізоване відношення – 0,87 %, фібриноген – 4,09 г/л.

Після стандартної підготовки товстого кишечника у плановому порядку проведена ендоскопічна поліпектомія: під внутрішньовенною аналгоседацією з анестезіологічним моніторингом вітальних функцій у положенні пацієнта на лівому боці з інсуфляцією товстого кишечника вуглекислим газом виконана тотальна колоноскопія. Візуалізовано неоплазію у поперечній ободовій кишці. Після підслизової ін'єкції фізіологічного розчину, підфарбованого Індигокарміном, позиційована петля для ендоскопічної резекції, утворення захоплено петлею і видалено в режимі коагуляції. Після видалення візуалізується залишкова аденоматозна тканина, яку не вдалося захопити єдиним блоком, враховуючи розташування утворення на складці, і яку видалено другим фрагментом. Проведена



ревiзiя ложа на наявнiсть крупних судин i дефектiв стiнки кишки – вiзуалiзується чистий блакитний пiдслизовий шар. Враховуючи видалення методикою рEMR, виконана абляцiя краiв ложа кiнчиком петлi. Обидва фрагменти утворення вилученi з товстоi кишки (загальний розмiр 30 x 35 мм) i вiдправленi на гiстологiчне дослiдження. Пацiєнтка виписана у задовiльному станi без скарг на наступний день пiсля операцiї. Ендоскопiчнi шкали прогнозування рецидиву: SMSA = 13 балiв, SERT = 1 бал, BCM = 2 бали. Заключення патогiстологiчного дослiдження видаленого утворення: Тубулярна аденома товстоi кишки з формуванням HGD залоз та наявнiстю помiрноi (++) дифузної лейкоцитарно-макрофагальноi запальноi iнфiльтрацiї.

При контрольнiй колоноскопiї через 6 мiсяцiв пiсля видалення вiзуалiзується чистий бiлий зiрчастий рубець на мiсцi полiпектомiї без ознак рецидиву.

Даний клiнiчний приклад наочно демонструє перевагу оптичних методiв дiагностики у порiвняннi з щипцевою бiопсiєю: класифiкацiя JNET вiрно спрогнозувала як гiстологiчний тип (тубулярна аденома) так i наявнiсть локусiв HGD, на вiдмiну вiд попередньоi щипцевої бiопсiї.

## Резюме

Проведений аналiз свiдчить, що для LST-G класифiкацiя JNET забезпечує найкращу комбiнацiю чутливостi (70,83 %) та специфiчностi (90,91 %), досягаючи дiагностичної точностi 75 %. Класифiкацiя M.Sano, хоча й має найвищу чутливість (91,67 %) i вiдсутнiсть пропущених локусiв злoякiсних змiн, характеризується низькою специфiчнiстю (45,45 %), що може призводити до надмiрної кiлькостi хибнопозитивних результатiв i, вiдповiдно, непотрiбних iнвазивних втручань. Щипцева бiопсiя показала помiрну чутливість (54,17 %) i високу специфiчнiсть (95,45 %), але її дiагностична точнiсть (66,67 %) поступається JNET.

Для LST-NG класифiкацiя JNET також виявилася найефективнiшою, демонструючи чутливість 73,33 %, специфiчнiсть 100 %, 100 % виявлення вогнищ раку на мiсцi i дiагностичну точнiсть 90,48 %. Щипцева бiопсiя, хоча й досягла



високої діагностичної точності (85,71 %), поступається JNET за всіма ключовими показниками.

Ці результати підтверджують гіпотезу дослідження про те, що ендоскопічні класифікації, зокрема JNET, можуть бути більш ефективним інструментом для прогнозування гістології у великих колоректальних новоутвореннях, що поширюються латерально, порівняно з щипцевою біопсією. Відмова від рутинного використання щипцевої біопсії на користь ендоскопічних класифікацій дозволяє не лише скоротити час діагностики та знизити фінансове навантаження, але й уникнути потенційних ускладнень, пов'язаних із фіброзом. Таким чином, індивідуалізація тактики ендоскопічної діагностики з урахуванням типу LST та доступності обладнання експертного класу є обґрунтованою стратегією для оптимізації клінічних результатів.

Основні положення цього розділу опубліковані в 2 статтях [131, 132] та в 5 тезах [133–137].



## РОЗДІЛ 4

### РЕЗУЛЬТАТИ ПОРІВНЯННЯ І ВИЗНАЧЕННЯ НАЙБІЛЬШ ЕФЕКТИВНОЇ КОМБІНАЦІЇ ЕНДОСКОПІЧНИХ КЛАСИФІКАЦІЙ

У сучасній ендоскопічній практиці для точного прогнозування гістології колоректальних новоутворень використовується цілий ряд ендоскопічних класифікацій, кожна з яких фокусується на певних аспектах морфології пухлин. Оскільки кожна класифікація має свої сильні та слабкі сторони, комбінування різних класифікацій може забезпечити більш повну та точну оцінку новоутворень, що є особливо важливим для великих LST. Оптична оцінка одного й того самого утворення, яке було попередньо підготовлено для ретельного огляду, не вимагає додаткових витрат ресурсів, лише знання ендоскопістом принципів класифікацій і певного часу на інтерпретацію. Об'єднання різноманітних візуальних критеріїв для прогнозування гістології у великих LST може мати синергічний ефект. І хоча кількість класифікацій, рекомендованих для використання, є обмеженою, тим не менш, стадіювання згідно всім існуючим класифікаціям є невиправданим і надмірно перевантажує ендоскопічне заключення, не надаючи додаткової інформації. Тому у різних ендоскопічних центрах надають перевагу тій чи іншій класифікації, а їх оптимальне поєднання залишається нез'ясованим.

Метою цього розділу було визначити найбільш ефективну комбінацію ендоскопічних класифікацій для LST-NG і LST-G з урахуванням таких метрик, як чутливість, специфічність, позитивне прогностичне значення (PPV), негативне прогностичне значення (NPV), діагностична точність з довірчими інтервалами і значенням  $p$ , кількістю пропущених раків на місці та індексом Юдена.

Для кожної групи було оцінено всі шість можливих комбінацій ендоскопічних класифікацій: Kudo + JNET, Kudo + Hiroshima, Kudo + M.Sano, JNET + Hiroshima, JNET + M.Sano та Hiroshima + M.Sano. Результати порівняння для групи LST-NG представлені у табл. 4.1.



Таблиця 4.1 – Порівняння парних комбінацій ендоскопічних класифікацій для LST-NG

Комбінація	Чутливість, % (95 % CI)	Специфічність, % (95 % CI)	PPV, % (95 % CI)	NPV, % (95 % CI)	DA, % (95% CI)	Індекс Юдена	р-значення	Пропущені раки
Kudo + JNET	93,33 (68,05–99,83)	92,00 (73,97–99,02)	87,50 (61,65–98,45)	95,83 (78,88–99,89)	92,50 (79,61–98,43)	0,8533	< 0,0001	0
Kudo + Hiroshima	73,33 (44,90–92,21)	92,00 (73,97–99,02)	84,62 (54,55–98,08)	85,19 (66,27–95,81)	85,00 (70,16–94,29)	0,6533	< 0,0001	1
Kudo + MSano	86,67 (59,54–98,34)	84,00 (63,92–95,46)	76,47 (50,10–93,19)	91,30 (71,96–98,93)	85,00 (70,16–94,29)	0,7067	< 0,0001	0
JNET + Hiroshima	86,67 (59,54–98,34)	100,00 (86,28–100,00)	100,00 (75,29–100,00)	92,59 (75,71–99,09)	95,00 (83,08–99,39)	0,8667	< 0,0001	0
JNET + MSano	93,33 (68,05–99,83)	92,00 (73,97–99,02)	87,50 (61,65–98,45)	95,83 (78,88–99,89)	92,50 (79,61–98,43)	0,8533	< 0,0001	0
Hiroshima + MSano	73,33 (44,90–92,21)	92,00 (73,97–99,02)	84,62 (54,55–98,08)	85,19 (66,27–95,81)	85,00 (70,16–94,29)	0,6533	< 0,0001	1

У групі негранулярних ЛСТ комбінація JNET + Hiroshima виявилася найефективнішою з найвищою специфічністю 100 %, Індексом Юдена (0,8667), діагностичною точністю (95 %) і PPV (100 %). Чутливість (86,67 %) і NPV (92,59 %) хоч і трохи нижче за конкуруючі комбінації, але залишаються на високому рівні. Відсутність пропущених випадків раку підкреслює її надійність для LST-NG, де ризик інвазії у підслизовий шар вищий.

Kudo + JNET та JNET + M.Sano займають друге місце із трохи нижчим, але високим показником статистики Юдена (0,8533), діагностичної точності (92,50 %) і найвищою чутливістю (93,33 %) і NPV (95,83 %), порівняно з JNET + Hiroshima.

Modified Sano + Kudo не має випадків пропуску раку і має чутливість, однакову із такою у лідируючої комбінації, але програє їй по всім іншим показникам.

Kudo + Hiroshima та Hiroshima + M.Sano показали нижчу чутливість (73,33 %) та пропустили по одному випадку раку, що є недоліком для діагностики LST-NG.



Порівняння ефективності поєднання класифікацій для гранулярних LST представлено у табл. 4.2.

Таблиця 4.2 – Порівняння парних комбінацій ендоскопічних класифікацій для LST-G

Комбінація	Чутливість, % (95% CI)	Специфічність, % (95% CI)	PPV, % (95% CI)	NPV, % (95% CI)	DA, % (95% CI)	Індекс Юдена	р-значення	Пропущені раки
Kudo + JNET	75,00 (60,55–86,02)	86,36 (65,09–97,09)	90,91 (77,01–97,88)	65,52 (45,67–82,06)	78,57 (66,31–87,97)	0,6136	< 0,0001	7
Kudo + Hiroshima	56,82 (41,24–71,51)	92,31 (74,87–99,05)	92,59 (75,71–99,09)	55,56 (38,10–72,06)	70,00 (57,18–80,87)	0,4913	< 0,0001	12
Kudo + M.Sano	93,18 (81,34–98,57)	42,31 (23,37–62,96)	73,21 (59,02–84,70)	78,57 (49,20–95,34)	74,29 (61,93–84,43)	0,3549	< 0,0001	0
JNET + Hiroshima	81,82 (67,29–91,81)	90,91 (70,84–98,88)	94,74 (82,25–99,36)	71,43 (51,29–86,82)	84,29 (72,76–92,30)	0,7273	< 0,0001	7
JNET + M.Sano	95,45 (84,53–99,44)	40,91 (21,71–62,33)	73,68 (59,99–84,70)	81,82 (48,22–97,72)	75,71 (63,38–85,57)	0,3636	< 0,0001	0
Hiroshima + M.Sano	93,18 (81,34–98,57)	45,45 (25,16–66,29)	74,55 (60,40–85,71)	78,57 (49,20–95,34)	75,71 (63,38–85,57)	0,3863	< 0,0001	0

JNET + Hiroshima продемонструвала найвищу діагностичну точність (84,29 %) з чутливістю 81,82 % та специфічністю 90,91 %, що забезпечує оптимальний баланс між виявленням патологій та мінімізацією хибнопозитивних результатів. Показник діагностичної точності (84,29 %) і Індекс Юдена (0,7273) підтверджує її перевагу.

Kudo + JNET займає друге місце за індексом Юдена (0,6136) і показником діагностичної точності (78,57 %), маючи дещо нижчі показники чутливості (75 %) і специфічності (86,36 %).

Kudo + M.Sano, JNET + M.Sano, Hiroshima + M.Sano мали високу чутливість (93,18 %–95,45 %), але низьку специфічність (40,91 %–45,45 %), що може призвести до надмірної кількості хибнопозитивних результатів, що небажано для клінічної практики. Kudo + Hiroshima показала найнижчу чутливість (56,82 %), діагностичну точність (70 %) та пропустила 12 випадків раку, що робить її



ненадійною у візуальній оцінці великих гранулярних LST для прогнозування гістології.

Ефективність комбінації JNET + Hiroshima може бути зумовлена тим, що обидві класифікації базуються на аналізі судинного та поверхневого патерну з використанням NBI зі збільшенням, але використовують дещо різні критерії й акценти. JNET є уніфікованою класифікацією, яка інтегрує низку японських класифікацій, що були запропоновані до неї, включаючи Hiroshima, тому їх комбінація може забезпечувати більш надійну оцінку за рахунок перехресної валідації. Це дозволяє ендоскопістам більш точно ідентифікувати ключові ознаки, що вказують на злоякісність, особливо для LST-NG, де важлива висока специфічність.

Класифікація Kudo, яка фокусується на ямковому патерні, може доповнювати NBI-класифікації, але її ефективність у комбінаціях, як-от Kudo + M.Sano, знижується через низьку специфічність, що свідчить про їх обмежену цінність для правильної ідентифікації відсутності HGD або Tis.

Комбінації, що включають M.Sano, такі як Kudo + M.Sano, JNET + M.Sano та Hiroshima + M.Sano, показали високу чутливість, але низьку специфічність для LST-G. Це може бути пов'язано з тим, що класифікація M.Sano фокусується на капілярному патерні, який є більш чутливим до виявлення неопластичних змін, але менш специфічним, що призводить до більшої кількості хибнопозитивних результатів, що може спричинити вибір непотрібних більш вартісних і інвазивних методів видалення.

Графічне відображення розподілу комбінацій по діагностичним параметрам представлено для LST-NG на рис. 4.1, а для LST-G на рис. 4.2.

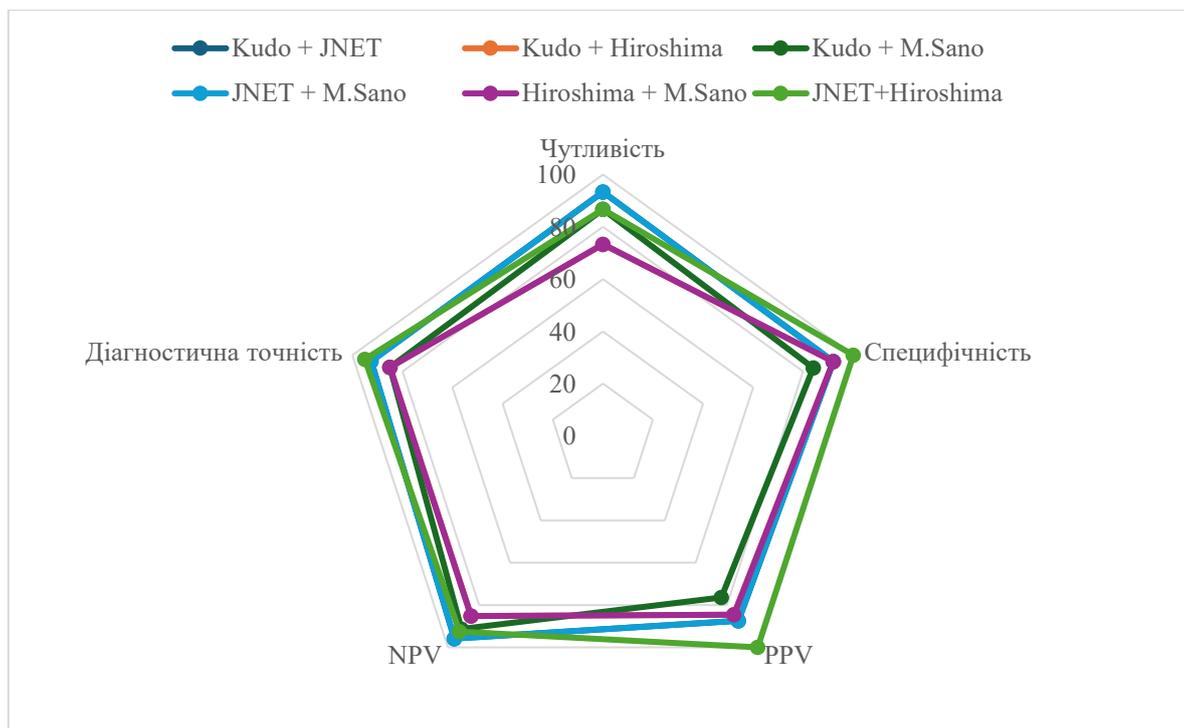


Рисунок 4.1 – Порівняння ключових діагностичних метрик комбінацій класифікацій у групі LST-NG.

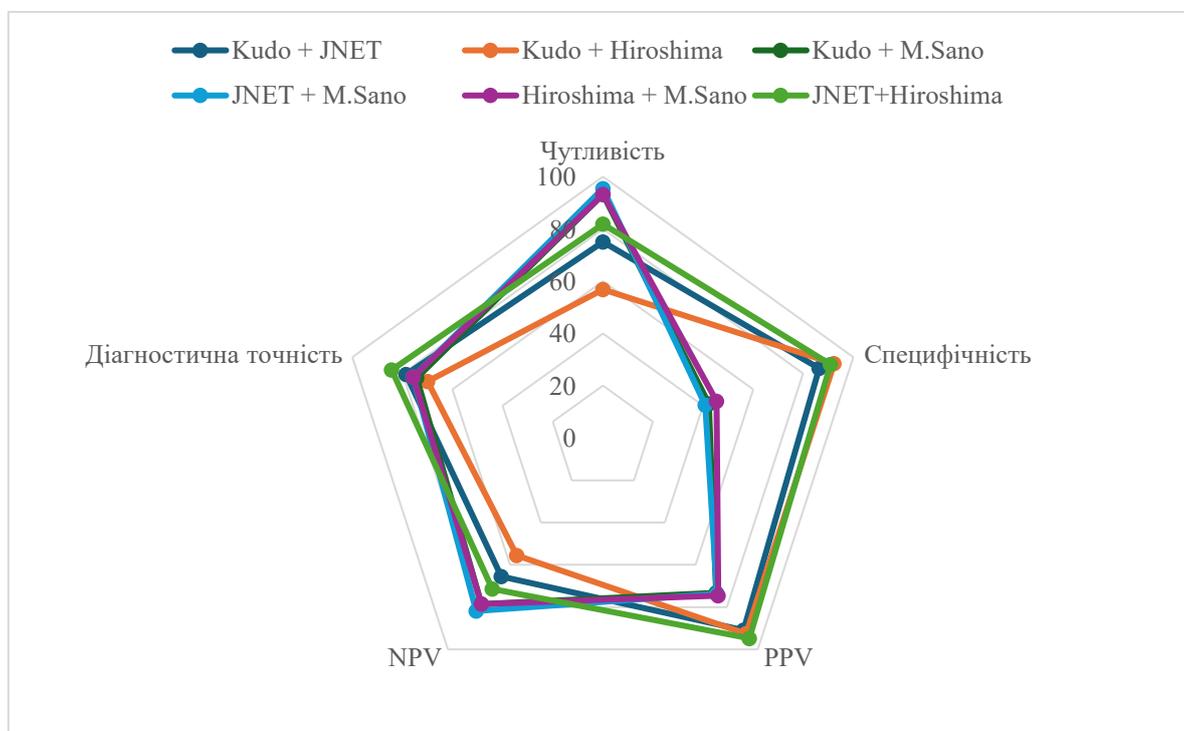


Рисунок 4.2 – Порівняння ключових діагностичних метрик комбінацій класифікацій у групі LST-G.



Використання комбінації ендоскопічних класифікацій має кілька переваг порівняно з використанням окремої класифікації або щипцевої біопсії. По-перше, комбінування класифікацій дозволяє враховувати більше аспектів морфології пухлини, що підвищує точність прогнозування гістології. Наприклад, у той час як одна класифікація може пропустити певні ознаки, інша може їх виявити, що в сукупності забезпечує більш надійний діагноз. Порівнюючи з використанням окремих класифікацій, комбінація JNET + Hiroshima показала вищу діагностичну точність: для LST-G точність JNET становила 75 %, тоді як комбінація досягла 84,29 %; для LST-NG — 90,48 % проти 95,00 % відповідно, що підтверджує доцільність інтегрованого підходу.

По-друге, ендоскопічні класифікації є неінвазивними методами, які не потребують взяття біоптату, що дозволяє уникнути потенційних ускладнень, пов'язаних з біопсією, таких як фіброз підслизового шару, який може ускладнити подальше ендоскопічне видалення. Щипцева біопсія, як показано в попередньому розділі, мала нижчу діагностичну точність: 66,67 % для LST-G та 85,71 % для LST-NG, порівняно з 84,29 % та 95,00 % для комбінації JNET + Hiroshima відповідно. Це підкреслює перевагу неінвазивних ендоскопічних методів над біопсією для точного прогнозування гістології.

## **Резюме**

На основі отриманих результатів, ми рекомендуємо використання комбінації JNET + Hiroshima для ендоскопічної діагностики великих LST. Ця комбінація забезпечує високу чутливість і специфічність, що дозволяє точно прогнозувати гістологію і обирати оптимальну тактику лікування, уникаючи при цьому недоліків щипцевої біопсії. Її ефективність підтверджується як для LST-G, так і для LST-NG, що робить її універсальним інструментом для клінічної практики.

За темою розділу опубліковані роботи: [132; 138].



1755657611892499

## РОЗДІЛ 5

### РЕЗУЛЬТАТИ ЕНДОСКОПІЧНОГО ВИДАЛЕННЯ КОЛОРЕКТАЛЬНИХ НОВОУТВОРЕНЬ, ЩО ПОШИРЮЮТЬСЯ ЛАТЕРАЛЬНО ГРАНУЛЯРНОГО І НЕГРАНУЛЯРНОГО ТИПУ

Результати ендоскопічного лікування гранулярного і негранулярного типів LST оцінювались по ряду показників, які характеризують безпосередній та віддалений періоди після ендоскопічних втручань. Враховуючи залежність вибору методу від зовнішніх параметрів новоутворень, зокрема розміру, локалізації, макроскопічної морфології і попередньої гістології неоплазій, включаючи морфологічний тип і ступінь прогресії гістологічних змін, ці дані були включені в аналіз безпосередніх результатів. Принципову роль грали також такі фактори, як наявність ускладнень під час операції чи у ранньому післяопераційному періоді. Оцінка віддалених результатів мала на меті в першу чергу визначити кількість рецидивів для кожного з методів ендоскопічного видалення і фактори, що їх прогнозують.

#### 5.1 Безпосередні результати ендоскопічного лікування LST по групах

У таблиці 5.1 наведені розмір, локалізація і морфологічний тип LST по групах.

Таблиця 5.1 – Загальні характеристики виявлених LST по групах

Параметр утворення	Перша група (LST-NG, n = 40)	Друга група (LST-G, n = 70)	Загалом (n = 110)	Значення p
1	2	3	4	5
Розмір, мм (медіана)	20 (IQR, 20–25)	40 (IQR, 25–50)	30 (IQR, 20–40)	0,001
Локалізація				
Пряма кишка	-	31 (44,29 %)	31 (28,18 %)	0,0000000357
Ректосигмоїдний вигин	-	5 (7,14 %)	5 (4,55 %)	0,1565
Сигмовидна кишка	3 (7,5 %)	6 (8,58 %)	9 (8,18 %)	1,0000
Низхідна кишка	1 (2,5 %)	1 (1,43 %)	2 (1,82 %)	1,0000



## Продовження таблиці 5.1

1	2	3	4	5
Попереково-ободова кишка	16 (40 %)	5 (7,14 %)	21 (19,09 %)	0,0000655
Висхідна кишка	14 (35 %)	11 (15,71 %)	25 (22,73 %)	0,0321
Сліпа кишка	6 (15 %)	11 (15,71 %)	17 (15,45 %)	1,0000
Морфологічний тип утворення				
Тубулярна аденома	23 (57,5 %)	18 (25,71 %)	41 (37,27 %)	0,00188
Вільозна аденома	-	2 (2,86 %)	2 (1,82 %)	0,5329
Тубуло-вільозна аденома	1 (2,5 %)	49 (70 %)	50 (45,46 %)	0,000000000000256
Гіперпластичний	6 (15 %)	1 (1,43 %)	7 (6,36 %)	0,00903
Зубчаста аденома	10 (25 %)	-	10 (9,09 %)	0,0000181
Гістологічні зміни				
Без дисплазії	20 (50 %)	11 (15,71 %)	31 (28,18 %)	0,0001
Дисплазія низького ступеню	5 (12,5 %)	11 (15,71 %)	16 (14,55 %)	0,5826
Дисплазія високого ступеню	10 (25 %)	20 (28,58 %)	30 (27,27 %)	0,7104
Рак на місці	5 (12,5 %)	28 (40 %)	33 (30 %)	0,0016

Як видно з таблиці 5.1, наявні статистично значущі відмінності між групами по всім трьом характеристикам.

Представлені гранулярний і негранулярний типи LST суттєво відрізняються за розміром. Медіана розміру LST-G (40 мм, IQR = 25–50) в два рази більша за медіану максимального діаметру LST-NG (20 мм, IQR = 20–25), що може збільшувати ризик появи HGD або Tis, і також суттєво впливало на вибір методу видалення, враховуючи обмеження по максимальному діаметру утворення, який можна безпечно видалити єдиним блоком шляхом ендоскопічної резекції слизової.

По локалізації також виявлено статистично значущі відмінності у трьох відділах товстого кишечника. Зокрема, негранулярні LST мають тенденцію частіше утворюватися у поперечно-ободовій і висхідній ободовій кишці у порівнянні з гранулярним підтипом, а гранулярні LST частіше виявляються у прямій кишці. Для сліпої, низхідної, сигмовидної ободової кишки, а також для ректосигмоїдного вигину значення  $p > 0,05$ , що свідчить про рівномірний розподіл обох типів новоутворень у цих локалізаціях.



Гістологічний тип утворень також був достовірно по-різному розподілений між групами. Більше половини (57,5 %) негранулярних LST виявилися тубулярними аденомами, порівняно із чвертю (25,71 %) гранулярних новоутворень. Серед негранулярних LST частіше виявляються гіперпластичні поліпи і зубчасті аденоми, а більшість (70 %) LST-G є тубуло-вільозними аденомами.

На рис. 5.1 показане відсоткове співвідношення гістологічних змін в обох групах.

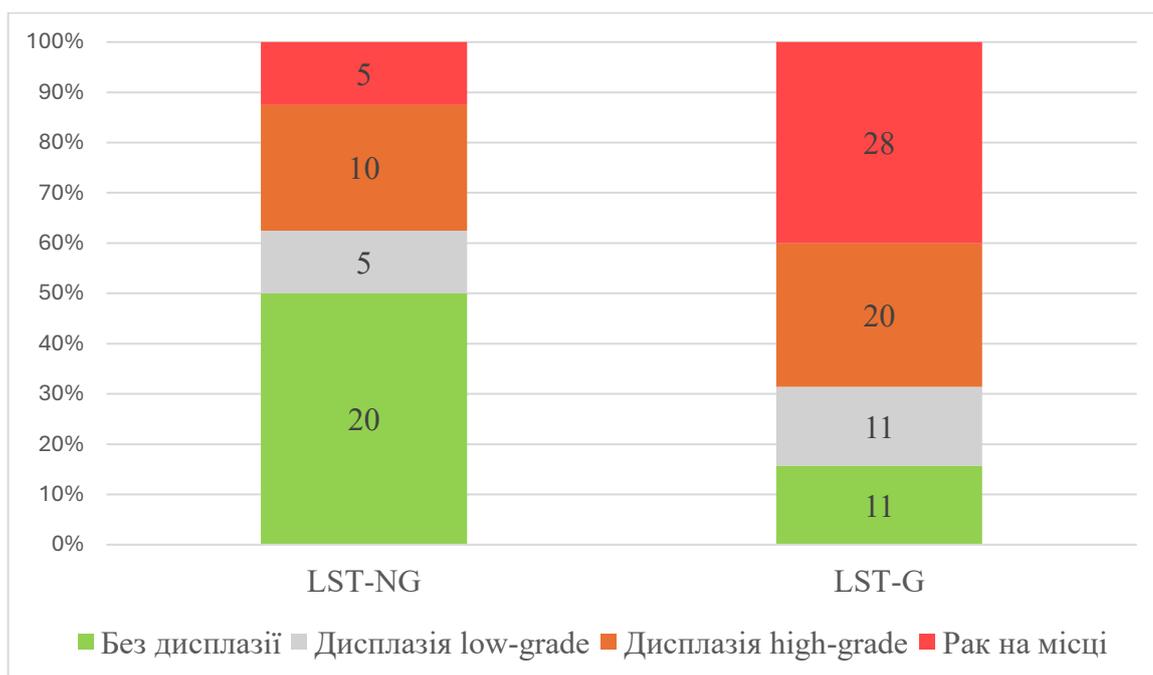


Рисунок 5.1 – Співвідношення диспластичних змін згідно гістології в обох групах.

Звертає на себе увагу, що в групі негранулярних LST половина утворень була повністю доброякісними, з виявленням дисплазії високого ступеня у 25 %, а раку на місці лише у 12,5 %, в той час як в групі гранулярних LST дисплазія високого ступеню і рак на місці були виявлені у 28,58 % і 40 % відповідно. Статистично значущі відмінності між групами свідчать про те, що LST-NG достовірно частіше не мають диспластичних змін, тобто є повністю доброякісними, а LST-G частіше мають локуси раку на місці.

Для виявлення статистично достовірних взаємозв'язків між локалізацією, розміром, гістологічним типом і гістологічними змінами були обчислені кореляції з



використанням  $\chi^2$ -квадрат тесту на незалежність, парних пост-хок тестів з таблицями спряженості, дисперсійний аналіз ANOVA та двовибірковий t-тест окремо по групам LST.

У групі LST-NG двовибірковий t-тест виявив значущу кореляцію між розміром утворень і наявністю дисплазії/раку (t-статистика: 2,14;  $p = 0,04$ ), більші утворення частіше асоційовані з високою дисплазією/раком на місці.

У групі LST-G спостерігається статистично значуща кореляція між гістологічним типом і наявністю дисплазії високого ступеню/раку ( $p = 0,006$ ,  $\chi^2$ -квадрат = 12,34). Зокрема, пост-хок аналіз підтверджує, що тубуло-вільозна аденома має найсильнішу асоціацію з наявністю дисплазії високого ступеню/раку на місці порівняно з іншими гістологічними типами ( $p < 0,0083$ , що є порогом значущості, враховуючи поправку Бонфероні).

Проведений аналіз загальної вибірки пацієнтів на предмет встановлення асоціацій між кожним з чотирьох підтипів LST з наявністю або відсутністю дисплазії високого ступеня чи раку на місці. Проведений пост-хок аналіз із таблицями спряженості показує, що підтип LST-NG-FE має значно нижчу пропорцію дисплазії високого ступеня/раку порівняно з іншими підтипами LST ( $p = 0,00018$ ,  $\chi^2$ -квадрат = 14,03), враховуючи корекцію Бонфероні ( $p < 0,0125$ ).

Виявлені відмінності переконливо свідчать про необхідність диференційованого підходу до діагностики і лікування кожного з типів LST. Так, враховуючи те, що тубулярні і зубчасті аденоми, так само як і гіперпластичні неоплазії мають переважно пласку поверхню, яка доступна огляду, зміни ямкового і судинного патерну легше виявити оптично під час поетапної ендоскопічної діагностики, порівняно з нерівномірною ворсинчастою поверхнею вільозних і тубуло-вільозних аденом, які мають тенденцію виробляти велику кількість густого мутного слизу. Тому при переважанні морфологічного типу тубуло-вільозної аденоми серед гранулярних LST ускладнюється експертний огляд всіх частин поверхні утворення і зростає вірогідність пропуску вогнища скритого раку на місці або високої дисплазії. Це стає особливо помітним серед гранулярних змішаних LST, де до особливостей поверхні на рівні крипт додається бугриста нерівна



макроскопічна морфологія утворення і велика площа утворення. Враховуючи те, що у LST-G достовірно частіше утворюються локуси раку на місці, при збільшенні ризику стає доцільним вибір терапевтичного методу, що дозволяє радикальне видалення новоутворення єдиним блоком. З іншого боку, переважна локалізація LST-G у лівих відділах (61,44 %) з достовірно частішим виявленням у прямій кишці полегшує застосування складніших методів видалення, беручи до уваги їх відносно близьке розташування до анального отвору. Водночас переважний зріст LST-NG у правих відділах товстого кишечника (90 %) ускладнює оперативне втручання методами, для яких критичним є правильне позиціонування неоплазії і які потребують більше часу і застосування допоміжних методів, такі як ESD і hybrid ESD. Але, враховуючи менший розмір LST негранулярного типу і їх переважно доброякісну природу, а також достовірно нижчий відсоток HGD і Tis у підтипу LST-NG-FE, який складає більшість негранулярних LST, з метою їх видалення було можливим застосувати методи EMR і pEMR.

Як свідчать результати, представлені на рис. 5.2 і у табл. 5.2, методики підслизової дисекції були використані для видалення гранулярних LST частіше, ніж в групі негранулярних LST: 32,86 % проти 5 % для класичної ESD і 14,29 % проти 2,5 % для hybrid ESD, при статистично достовірній розбіжності для ESD ( $p = 0,0007$ ). Це пояснюється більш прогресивними оптичними змінами і необхідністю вибору методу, який спроможний видалити новоутворення незалежно від його розміру і здатен контролювати як горизонтальний так і вертикальний краї резекції утворення під час операції. Це особливо стає актуальним для утворень великої площі, зі збільшенням розміру якої зростає ризик пошкодження глибших шарів стінки кишки за рахунок стягнення країв слизової петлею.

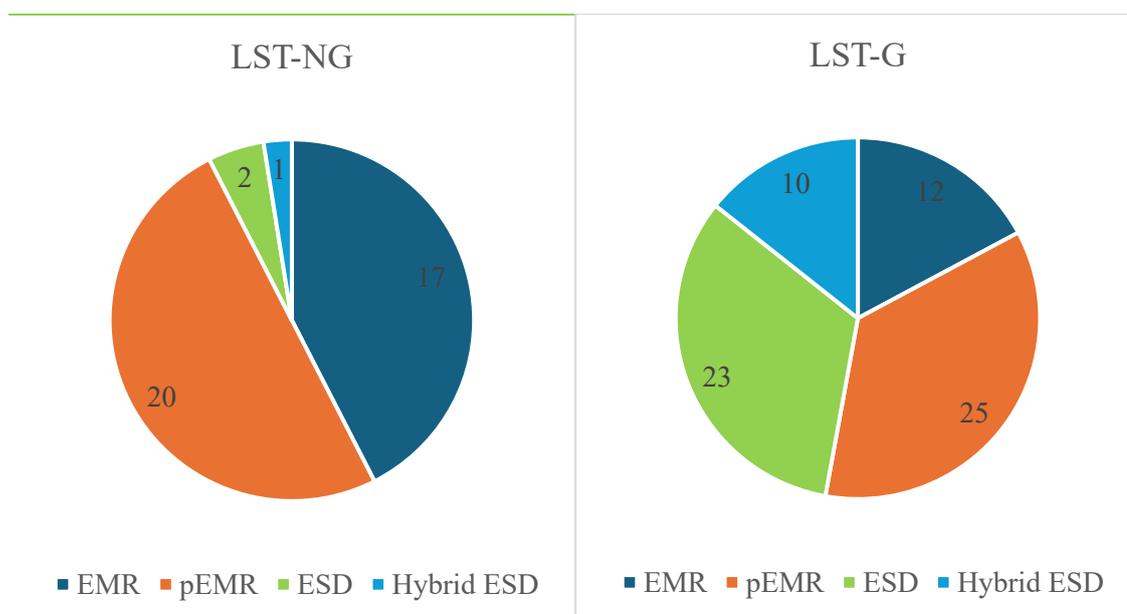


Рисунок 5.2 – Графічне відображення частки методів ендоскопічного видалення по групам.

Можливість візуально відстежувати глибину резекції також дозволяє контрольоване видалення утворень з високим ризиком інвазії у підслизовий шар. Методикою ендоскопічної резекції слизової було видалено більшість LST негранулярного типу, 42,5 % видалено єдиним блоком, а 50 % - фрагментарно.

Таблиця 5.2 – Співвідношення методів ендоскопічного видалення

Метод видалення	LST-NG n (%) від групи	LST-G n (%) від групи	Загалом n (%) від 110	p - значення
pEMR	20 (50,0 %)	25 (35,7 %)	45 (40,9 %)	0,162
ESD	2 (5,0 %)	23 (32,9 %)	25 (22,7 %)	0,0007
Hybrid ESD	1 (2,5 %)	10 (14,3 %)	11 (10,0 %)	0,0539
EMR en bloc	17 (42,5 %)	12 (17,1 %)	29 (26,4 %)	0,00635

Високий відсоток видалення єдиним блоком шляхом EMR, що статистично значущо більше, ніж у групі LST-G ( $p = 0,00635$ ), відображає відповідність можливостей метода максимально допустимому розміру утворень, а необхідність фрагментації у половині випадків зумовлена складнощами з позиціонуванням ендоскопічних інструментів у правих відділах ободової кишки.

У другій групі EMR і pEMR були застосовані для видалення 17,14 % і 35,71 % відповідно, що загалом складає також більше половини всіх LST-G. Це свідчить про універсальність методу, простоту і швидкість його застосування.



Були проаналізовані епізоди небажаних явищ, що виникали під час оперативного втручання, які класифікувалися як інтраопераційні ускладнення. До них відносяться кровотеча і перфорація. Інтраопераційна кровотеча була визначена як порушення цілісності судини, що значно погіршувала візуалізацію і потребувала окремої коагуляції коаграспером. Інтраопераційна перфорація була визначена як порушення цілісності всіх шарів стінки кишки, яке було підтверджено візуально і потребувало окремого закриття дефекту шляхом зведення його країв ендоскопічним кліпуючим пристроєм. Усі епізоди інтраопераційних ускладнень були проліковані ендоскопічно, у жодному з випадків не виникло дестабілізації стану пацієнта або потреби у хірургічному втручанні.

У групі LST-NG інтраопераційна кровотеча відзначалася у 2 випадках при видаленні методом rEMR. Перфорація виникла в 1 випадку при видаленні методом EMR утворення розміром 30 мм єдиним блоком.

У групі LST-G при застосуванні методу rEMR інтраопераційних ускладнень не було. Під час видалення утворень методом EMR виник 1 епізод кровотечі. При ESD було зареєстровано 1 випадок кровотечі і 5 випадків перфорацій. При hybrid ESD у 4 випадках відзначалась кровотеча і під час одного з видалень – перфорація.

Статистично значущої різниці між групами по частоті виникнення інтраопераційних кровотечі ( $p = 0,708$ ) і перфорації ( $p = 0,419$ ) виявлено не було.

З табл. 5.3 видно, що при проведенні пост-hoc порівняння шансів попарно між методами видалення по групам у групі негранулярних LST для обох інтраопераційних ускладнень статистично значущих відмінностей виявлено не було, що потенційно свідчить про безпечність застосування кожного з методів.

У групі гранулярних LST перфорація виникала частішою у метода ESD порівняно з rEMR, а hybrid ESD мала статистично значущо вищу частоту виникнення кровотечі у порівнянні з ESD і rEMR. Інші порівняння не досягли статистичної значущості, ймовірно, через невеликий розмір вибірки та широкі довірчі інтервали.



Таблиця 5.3 – Попарні відношення шансів інтраопераційних ускладнень для методів ендоскопічного видалення по групам

Порівняння технік видалення	OR	95 % CI	P- значення	OR	95 % CI	P- значення	OR	95 % CI	P- значення
LST-NG			LST-G			Разом			
кровотеча									
рEMR проти EMR	6,61	(0,30 – 147,86)	0,179	0,15	(0,006 – 3,98)	0,199	1,55	(0,134 – 17,887)	1,000
рEMR проти ESD	0,81	(0,03 – 22,25)	0,899	0,29	(0,011 – 7,59)	0,435	1,20	(0,103 – 13,951)	1,000
рEMR проти hybrid ESD	0,48	(0,02 – 15,52)	0,676	0,028	(0,0013 – 0,596)	0,0015	0,088	(0,013 – 0,572)	0,0132
EMR проти ESD	0,12	(0,002 – 7,61)	0,247	1,96	(0,183 – 20,97)	0,574	0,774	(0,046 – 13,022)	1,000
EMR проти hybrid ESD	0,07	(0,001 – 5,16)	0,134	0,19	(0,023 – 1,51)	0,098	0,056	(0,005 – 0,586)	0,0115
ESD проти hybrid ESD	0,60	(0,007 – 49,45)	0,819	0,096	(0,012 – 0,743)	0,0115	0,073	(0,007 – 0,763)	0,0231
перфорація									
рEMR проти EMR	0,37	(0,014 – 9,72)	0,538	0,49	(0,009 – 26,18)	0,720	0,247	(0,01 – 6,268)	0,432
рEMR проти ESD	0,14	(0,002 – 8,95)	0,296	0,066	(0,003 – 1,27)	0,022	0,044	(0,002 – 0,832)	0,0055
рEMR проти hybrid ESD	0,09	(0,001 – 6,07)	0,171	0,124	(0,005 – 3,32)	0,150	0,082	(0,003 – 2,169)	0,208
EMR проти ESD	0,38	(0,012 – 12,25)	0,577	0,135	(0,007 – 2,66)	0,133	0,129	(0,014 – 1,187)	0,077
EMR проти hybrid ESD	0,23	(0,006 – 8,50)	0,392	0,253	(0,009 – 6,94)	0,387	0,323	(0,018 – 5,644)	0,451
ESD проти hybrid ESD	0,60	(0,007 – 49,45)	0,819	1,883	(0,263 – 13,47)	0,524	2,5	(0,256 – 24,375)	0,643

В той же час при аналізі ендоскопічних методів видалення для LST загалом, без прив'язки до підтипу, завдяки збільшенню вибірки визначаються наступні закономірності. По-перше, підтверджується підвищений ризик порушення цілісності стінки при видаленні методикою ESD у порівнянні з рEMR. Відсутність статистично значущих кореляцій у першій групі пояснюються вкрай невеликою кількістю виконаних ESD у цій вибірці. По-друге, hybrid ESD асоційовано з



виникненням інтраопераційної кровотечі у порівнянні з усіма іншими методами, що розширює визначений перед цим тренд.

У обох групах не виявлено статистично значущих кореляцій між інтраопераційними ускладненнями (кровотеча та перфорація) і загальними характеристиками новоутворень (гістологічний тип, наявність дисплазії/раку, локалізація, розмір утворень), оскільки всі р-значення перевищували 0,05.

Отже, всі розглянуті методи є безпечними для ендоскопічного видалення LST. З огляду на переважно доброякісну природу LST негранулярного типу, їх менший розмір і морфологічні особливості, які не перешкоджають ретельному огляду їх поверхні, а також технічні обмеження EMR по видаленню утворень єдиним блоком, переважну більшість з них було видалено шляхом ендоскопічної резекції слизової, єдиним блоком чи фрагментарно, яка підтвердила свою безпечність низьким відсотком інтраопераційних і післяопераційних ускладнень і універсальністю застосування незалежно від підтипу LST.

Гранулярні LST, навпаки, мають в середньому в два рази більший розмір, у більшості утворень були наявні вогнища високої дисплазії чи раку на місці, при цьому переважає тип тубуло-вільозної аденоми, який сам по собі асоційований із більш прогресивною гістологією, що зумовило застосування методів підслизової дисекції з метою уникнення фрагментації утворень. Класична підслизова дисекція має тенденцію до вищої кількості інтраопераційних перфорацій, а гібридна дисекція до інтраопераційних кровотеч, які, тим не менш, були проліковані ендоскопічно, не мали наслідків і не впливали на подальше ведення пацієнтів.

Клінічний приклад №2. Пацієнт 72 років госпіталізований у плановому порядку до багатопрофільного хірургічного відділення із діагнозом доброякісне новоутворення прямої кишки. Скарги на домішки слизу в калі. Враховуючи скарги, був направлений сімейним лікарем на колоноскопію. Під час експертної відеоколоноскопії із застосуванням вітальної і віртуальної хромоскопії на 10 см від анального отвору у верхній третині прямої кишки візуалізується новоутворення умовними розмірами 40 x 30 мм на широкій основі, що латерально поширюється по колу і вздовж кишки, тип 0-IIa+Is Paris, макроскопічно має гранулярну будову із



1755657611892495

великим нодулярним компонентом ближче до центру, тобто відповідає гранулярному змішаного типу (LST-G-M). Структура ямкового малюнку тип III L + IV, з локусами Vi Kudo, мікросудинний малюнок JNET 2B, M.Sano IIIa, Hiroshima C1, що за оптичним діагнозом відповідає тубуло-вільозній аденомі з локусами поверхневого раку. При інструментальній пальпації є помірна контактна кровоточивість, але утворення еластичне, зміщується відносно підслизового шару, ознаки глибокої інвазії у стінку кишки не визначаються. Виконана щипцева біопсія (2 шматочки) з поверхні утворення. Заключення патогістологічного дослідження біоптата: Морфологічна картина може відповідати тубулярно-ворсинчастій аденомі з ділянками дисплазії залозистого епітелію низького ступеня (Low-Grade). Звернувся з метою видалення виявленого новоутворення.

При об'єктивному обстеженні особливостей не виявлено. Зріст 178 см, вага 81 кг, індекс маси тіла – 25,6 кг/м<sup>2</sup>. Артеріальний тиск 122/82 мм рт. ст. ЕКГ: ритм правильний, синусовий; ЧСС – 67 за хв, електрична вісь серця не відхилена, вольтаж – збережений.

Клініко-біохімічні показники аналізу крові на момент госпіталізації: еритроцити –  $5,03 \times 10^{12}/\text{л}$ , гемоглобін – 170 г/л, гематокрит 49,1 %, лейкоцити –  $6,9 \times 10^9/\text{л}$ ; тромбоцити –  $210 \times 10^9/\text{л}$ ; загальний білірубін – 25,8 мкмоль/л; глюкоза – 6,0 ммоль/л; креатинін – 80 мкмоль/л; протромбіновий час 12,3 с, протромбіновий індекс – 96 %, міжнародне нормалізоване відношення – 1,05 %, фібриноген – 6,8 г/л.

Після стандартної підготовки товстого кишечника у плановому порядку проведена ендоскопічна поліпектомія методикою ESD: під внутрішньовенною аналгоседацією з анестезіологічним моніторингом вітальних функцій у положенні пацієнта на лівому боці з інсуфляцією товстого кишечника вуглекислим газом колоноскоп проведено до ректосигмоїдного переходу, у прямій кишці візуалізовано утворення. Після підслизової ін'єкції фізіологічного розчину, підфарбованого Індигокарміном, був здійснений циркулярний розріз, відступаючи 5–10 мм від краю навколо утворення. За допомогою ендоножа довжиною 2 мм утворення було поетапно відсепароване від м'язового шару в режимі EndoCut. У підслизовому шарі



візуалізується виражений фіброз. Під час операції виникла кровотеча, яка була зупинена за допомогою кліпування 2 ендокліпсами 13,5 мм, 2 ендокліпсами 9 мм, і коагуляції Коаграспером. На заключному етапі при від'єднанні утворення виникла мікроперфорація діаметром 1 мм, яка була закрита ендокліпсою. Видалене єдиним блоком новоутворення вилучено з прямої кишки і розтягнуто на планшетці, розміром 40 x 32 мм, відправлено на гістологічне дослідження. Профілактичний гемостаз крупних судин було виконано за допомогою Коаграсперу у режимі спреї-коагуляції. Пацієнт виписаний у задовільному стані без скарг через день після операції.

Клініко-біохімічні показники аналізу крові на момент виписки: еритроцити –  $4,9 \times 10^{12}/\text{л}$ , гемоглобін – 162 г/л, гематокрит 43,2 %, лейкоцити –  $7,2 \times 10^9/\text{л}$ ; тромбоцити –  $201 \times 10^9/\text{л}$ ; загальний білірубін – 20,6 мкмоль/л; глюкоза – 5,3 ммоль/л; креатинін – 74 мкмоль/л.

Ендоскопічні шкали прогнозування рецидиву: SMSA = 12 балів, SERT = 4 бали, VSM = 3 бали. Заключення патогістологічного дослідження видаленого утворення: Тубуло-вільозна аденома товстої кишки з High-Grade дисплазією епітелію залоз та поодинокими ділянками малігнізації по типу високодиференційованої аденокарциноми в поверхневих відділах аденоми та запально-грануляційним процесом у стромі, з ділянками поверхневого виразкування. pTis, V0, L0, Pn0, R0, C4, Nx, Mx, G1.

При контрольній колоноскопії через 6 місяців після видалення візуалізується помірне звуження просвіту за рахунок напівциркулярного рубцювання, залишкова грануляційна тканина і 1 ендокліпса на місці поліпектомії без ознак рецидиву.

Даний клінічний приклад з одного боку демонструє вищу діагностичну ефективність візуалізаційних методів діагностики порівняно з щипцевою біопсією: кожна з чотирьох ендоскопічних класифікацій вірно передбачила гістологічні зміни, на відміну від щипцевої біопсії; з іншого боку показує безпечність ендоскопічних методів видалення: інтраопераційні ускладнення, як кровотеча так і



перфорація були добре контрольовані під час операції і ніяк не відобразились на подальшому веденні пацієнта.

## 5.2 Аналіз результатів через півроку після видалення і ефективності ендоскопічних шкал для прогнозу рецидиву

З метою оцінки місця після видалення, стану післяопераційного рубця і контролю рецидиву через 6 місяців з моменту операції всім хворим призначалась діагностична колоноскопія. За даними спостереження у віддаленому періоді рецидивів у групі негранулярних LST виявлено не було. У групі гранулярних LST на місці післяопераційного рубця виник рецидив у 8 пацієнтів (11,43 %). З них 4 рецидиви виникло після видалення методом рEMR (16 %), 3 після видалення hybrid ESD (30 %) і 1 при контролі після видалення методикою класичної ESD (4,35 %). Різниця у частоті рецидивів між групами є статистично значущою за точним критерієм Фішера ( $p = 0,049$ ). Враховуючи відсутність рецидивів у групі LST-NG, статистичне порівняння методів у цій вибірці не проводилось. Попарне порівняння методик у другій групі показало відсутність статистично достовірних відношень шансів з високими значеннями  $p$  і широкими довірчими інтервалами.

Проведений аналіз з метою виявлення можливих кореляційних зв'язків між загальними характеристиками утворень і виникненням рецидиву. Використані Хі-квадрат тест на незалежність і двовибірковий  $t$ -тест. Виявлена значуща асоціація у групі гранулярних LST між рецидивом і розміром – утворення, після видалення яких зареєстрований рецидив, мали більший розмір (двовибірковий  $t$ -тест,  $t$ -статистика = 2,56,  $p = 0,01$ ). Також звертає на себе увагу взаємозв'язок між рецидивом і прогресивною (HGD, Tis) гістологією. Виявлено, що рецидиви трапляються частіше при наявності дисплазії високого ступеня або раку (Хі-квадрат = 4,23,  $p = 0,04$ ). Локалізація і гістологічний тип статистично значущого впливу не мали ( $p > 0,05$ ).

Для оцінки вірогідності відмінностей між методами видалення проведено попарний розрахунок Odds Ratio (OR) з Haldane-Anscombe-корекцією і тестом



Фішера на загальній вибірці пацієнтів. Єдина статистично значуща різниця спостерігається між класичною EMR і Hybrid ESD (OR = 0,037, 95 % CI = 0,002–0,795;  $p = 0,0134$ ). Це означає що метод EMR за умови видалення утворення єдиним блоком має достовірно нижчий ризик рецидиву у післяопераційному періоді, ніж метод гібридної дисекції.

Для оцінки зв'язку між балами моделей (SMSA, SERT, BCM) та бінарними результатами ускладнень (0 або 1) використано логістичну регресію. Для оцінки якості моделей застосовано ROC-аналіз із визначенням площі під кривою (AUC), з метою оцінювання дискримінаційної здатності моделі. Додатково визначено cutoff value (порогове значення) за допомогою статистики Юдена (Youden's J), яка максимізує суму чутливості та специфічності, що дозволило знайти оптимальну точку для клінічного застосування. AUC може варіюватися від 0 до 1, де:

- 0,5 – відсутність дискримінаційної здатності;
- 0,6–0,69 – слабка/помірна здатність;
- 0,7–0,79 – добра здатність;
- Вище 0,8 – висока здатність.

У першій групі рецидиву виявлено не було, тому прогнозування цього ускладнення не проводилось і всі подальші розрахунки рецидиву були застосовані для групи LST-G.

Як видно з рис. 5.3, для прогнозування рецидиву найкраще з усіх моделей підходить система оцінювання BCM, яка має добру передбачувальну здатність (AUC: 0,78, 95 % CI, 0,63–0,91) з пороговим значенням в 1 бал, чутливістю 66,67 % (95 % CI, 54,11–100 %) і специфічністю 80,6 % (95 % CI, 70,13–88,89 %). Таким чином, при  $BCM \geq 1$  ризик рецидиву значно зростає.

Дві інші моделі прогнозування рецидиву показали дуже низьку дискримінаційну здатність. Шкала SERT має AUC 0,37 (95 % CI, 0,19–0,63), а модель SMSA 0,31 (95 % CI, 0,08–0,63) що вказує на їх низьку прогностичну цінність.

Єдиним спільним параметром для усіх моделей є розмір утворення, який для BCM і SERT повинен бути більше 40 мм, а у SMSA має ступеневу градацію. Це



підтверджує виявлений тренд стосовно кореляції більшого розміру з вищим ризиком рецидиву.

Прогресивна гістологія (HGD), яка є окремим параметром шкали SERT, також має пряму асоціацію з рецидивом. З іншого боку, хоча такі фактори як локалізація і гістологічний тип при аналізі не показали безпосереднього статистично значущого взаємозв'язку, їх комбінація в межах моделі BCM забезпечує доволі точне прогнозування рецидиву.

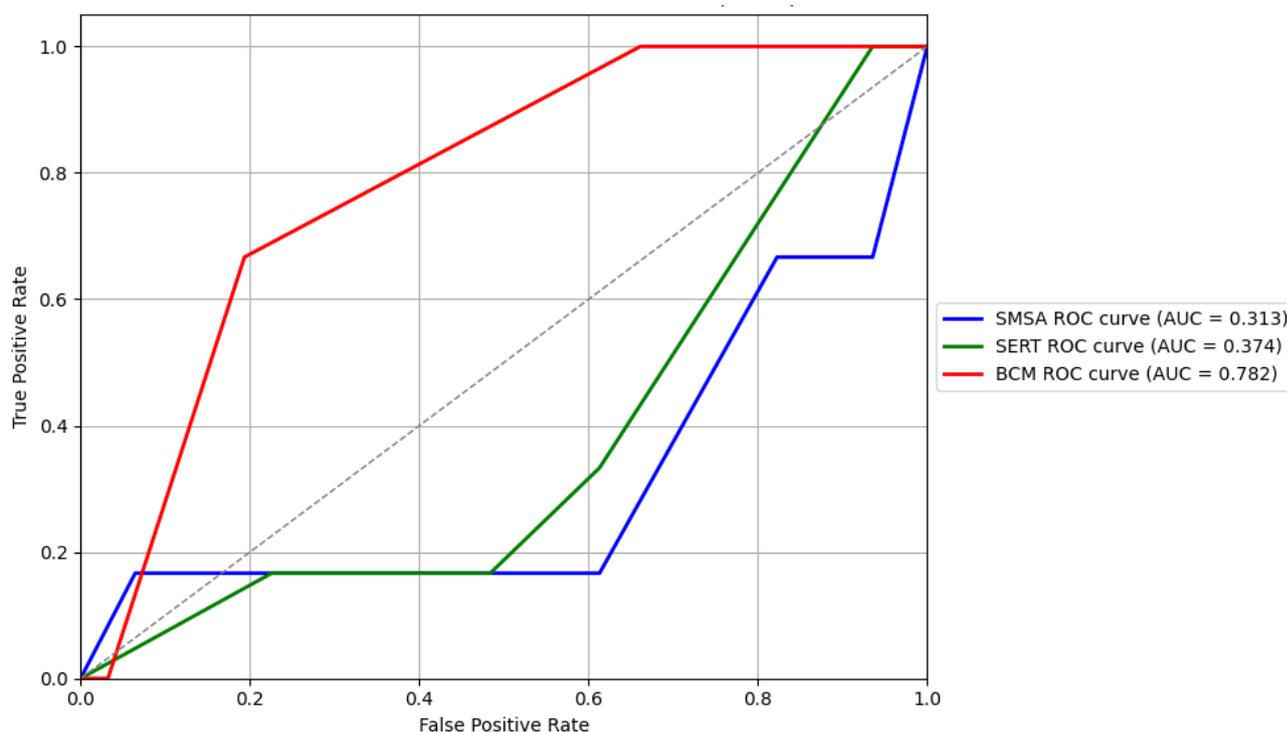


Рисунок 5.3 – ROC-криві для моделей прогнозування рецидиву із визначенням площі під кривими.

Модель BCM є єдиною, у яку включений метод видалення pEMR як незалежний параметр підвищення ризику рецидиву. У порівнянні з іншими техніками цей метод займає друге місце після hybrid ESD по частоті повторного виникнення неопластичної тканини після видалення.

Таким чином, у віддаленому післяопераційному періоді LST гранулярного типу мають тенденцію до частішого рецидивування у порівнянні з негранулярним типом незалежно від техніки видалення і інших факторів. Отримані дані показують,



що частота виникнення рецидиву не залежить від локалізації і гістологічного типу, але наявна пряма кореляція з більшим розміром і прогресивною гістологією (HGD або Tis). Спостереження через 6 місяців після видалення показує, що ендоскопічні техніки видалення великих LST демонструють відмінності у рецидивуванні, з відсутністю таких випадків у EMR і третиною випадків після hybrid ESD.

Серед усіх проаналізованих шкал єдина, що показала високу прогностичну здатність, була модель BSM, яка передбачає рецидив утворення з чутливістю 66,67 % і специфічністю 80,6 %, при пороговому значенні 1 бал, маючи добрий показник  $AUC = 0,78$  площі під кривою. Таким чином при значенні BSM 1 бал і більше необхідно мати на увазі підвищений ризик рецидиву.

5.3 Алгоритм діагностичних та лікувальних дій у пацієнтів з великими новоутвореннями товстої кишки, що поширюються латерально

Шляхом консолідації отриманих в ході дисертаційного дослідження даних із існуючими у цій сфері надбаннями нами було створено алгоритм заходів для послідовної діагностики і лікування LST великого ( $\geq 20$  мм) розміру для використання у клінічній практиці ендоскопістів (рис. 5.4).

Після ідентифікації новоутворення товстої кишки як LST, яке перевищує розмір 20 мм, проводилася оптична ендоскопічна оцінка утворення.

Спираючись на отримані дані щодо вищої діагностичної точності ендоскопічних класифікацій у порівнянні із прицільною щипцевою біопсією і зростання ефективності застосування комбінацій порівняно з ізольованим застосуванням ендоскопічних класифікацій, оптичний діагноз необхідно формулювати, використовуючи Паризьку класифікацію поверхневих неоплазій для визначення типу і підтипу LST, а також комбінацію JNET+Hiroshima, яка показує найвищі показники діагностичних метрик.

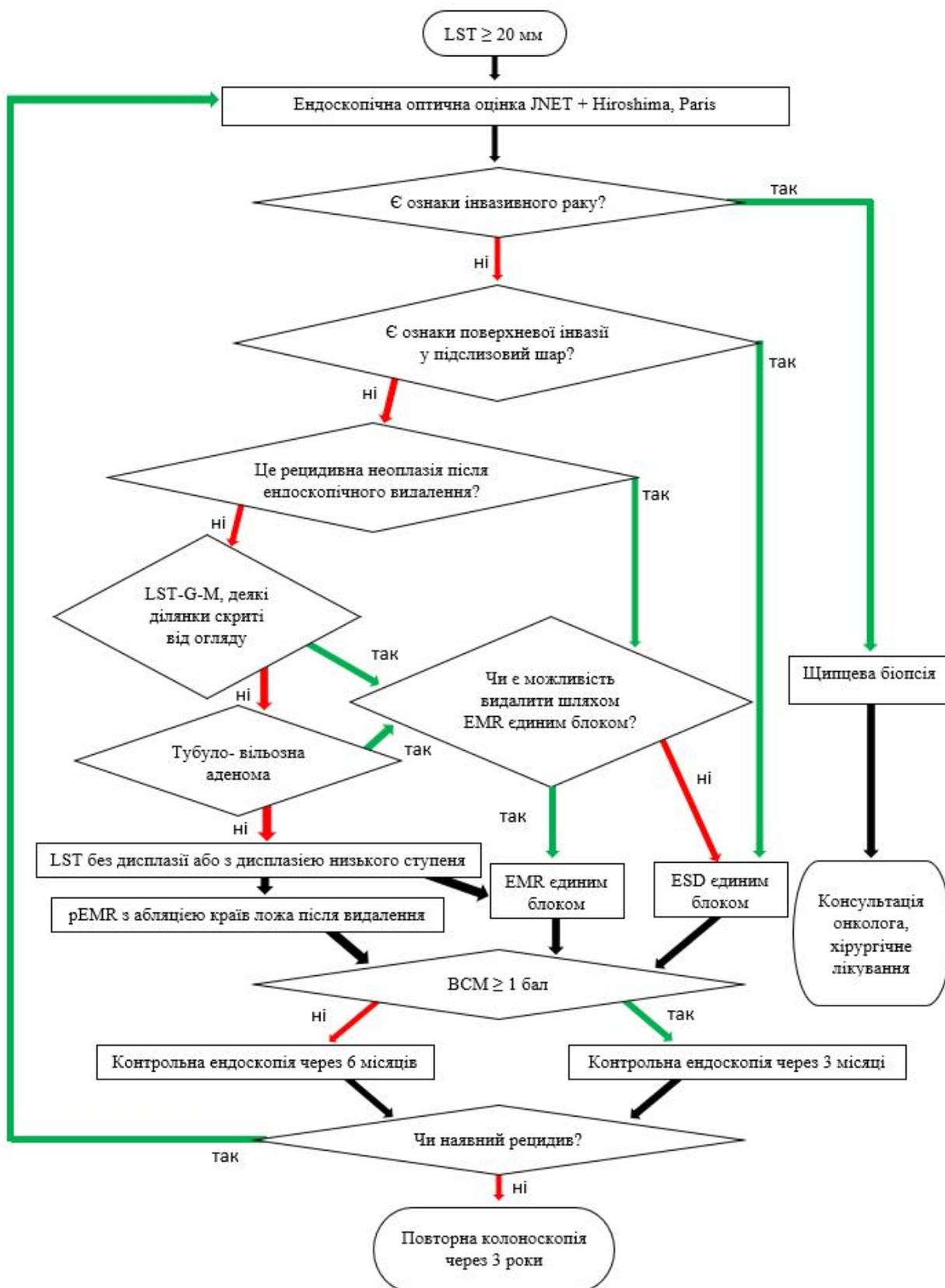


Рисунок 5.4 – Схематичне представлення алгоритму діагностичних і лікувальних дій для великих LST.



В обов'язковому порядку необхідно ретельно оцінити всі ділянки новоутворення і досягти максимальної експозиції поверхні неоплазії. Оцінка робиться із застосуванням режимів вузького спектра світла і згідно принципів ендоскопії із покращеним зображенням. Необхідно здійснити фотофіксацію або відеозапис обстеження із показом усієї поверхні утворення і окремо місць із найбільш прогресивними змінами для можливості повторної оцінки експертами ендоскопістами без необхідності проведення повторної колоноскопії.

Під час візуальної оцінки проводилося визначення ознак інвазивного раку, до яких відносяться відсутність ямкового і судинного патерну (JNET 3, Hiroshima C2-C3), наявність ділянок глибокого виразкування (Paris 0-III), крихкість, ригідність, контактна кровоточивість, аморфність новоутворення. За умови наявності цих ознак ендоскопічне лікування не показано. У такому випадку необхідно виконати щипцеву біопсію і направити хворого на консультацію онколога, подальше стадіювання і лікування.

Наступним важливим етапом є визначення маркерів поверхневої інвазії у підслизовий шар, раку на місці чи локусів дисплазії високого ступеня. За вказаною комбінацією класифікацій це відповідає JNET 2B і Hiroshima C1. Наявність цих маркерів вказує на високий ризик наявності HGD або Tis і необхідність видалення новоутворення єдиним блоком і адекватну гістологічну оцінку вертикальних і горизонтальних країв видаленого препарату.

Враховувався фактор рецидивного утворення, яке зазвичай асоційоване із вираженим фіброзом, що суттєво утруднює ендоскопічне видалення, корелює із подовженою тривалістю втручання і асоційований із підвищеним ризиком таких інтраопераційних ускладнень, як перфорація, кровотеча і неповне видалення новоутворення, що призводить до підвищеного ризику рецидиву у післяопераційному періоді. Наявність рецидивного утворення згідно гайдлайнам японської гастроентерологічної ендоскопічної асоціації є прямим показом до проведення ESD і може впливати на успішність EMR. Такі утворення загалом рекомендовано видаляти єдиним блоком. Враховуючи індивідуальні властивості



кожного утворення і потенційне поле для застосування EMR, ми залишаємо оцінку можливості видалення шляхом EMR єдиним блоком на розсуд ендоскопіста.

При належності новоутворення до змішаного гранулярного підтипу LST за умови неможливості огляду всіх ділянок утворення, та/або якщо неоплазія за своїми зовнішніми ознаками (Kudo IV, вільозна чи ворсинчаста структура поверхні із виділенням густого слизу) відповідає тубуло-вільозній аденомі, також рекомендується видалення єдиним блоком, враховуючи високий відсоток виявлення HGD і Tis у підтипі LST-G-M і асоціацію морфологічного типу тубуло-вільозної аденоми із дисплазією високого ступеню/Tis за даними нашого дослідження.

Якщо відсутня можливість виконати ендоскопічну резекцію єдиним блоком, і при цьому необхідно збереження цілісності препарату, слід надати перевагу видаленню шляхом ESD.

Після виключення всіх вищеперерахованих факторів найбільш імовірним є те, що LST не має дисплазії, або наявна дисплазія низького ступеня, що уможливорює фрагментарну резекцію шляхом rEMR із абляцією країв ложа після видалення.

Незалежно від методу ендоскопічного видалення для прогнозування ризику рецидиву слід оцінити випадок із використанням найбільш ефективної з доступних моделей – моделі VCM. Якщо кількість балів дорівнює або вище 1, повторне ендоскопічне обстеження слід провести через 3 місяці, а якщо 0 балів, то через 6 місяців з моменту операції. Визначені терміни пов'язані загалом із вищим ризиком рецидивування для великих LST. У випадку виникнення рецидиву показано ендоскопічне лікування залежно від характеристик виявленої неоплазії. За умови відсутності ознак рецидиву наступну колоноскопію необхідно призначити через 3 роки і надалі повернутися до скринінгових інтервалів обстеження.

Матеріали розділу викладено в 1 статті [139] і 3 тезах [140–142].



## РОЗДІЛ 6

### АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Пухлини товстої кишки, що поширюються латерально є окремим різновидом неполіпоїдних колоректальних неоплазій, які визначають як пласкі або незначно підвищені над слизовою утворення діаметром  $\geq 10$  мм, що переважно поширюються вздовж слизової у латеральному напрямку, а не ростуть вертикально в просвіт, тобто висота повинна бути менша за радіус неоплазії. LST більше 20 мм класифікують як великі. Ці новоутворення становлять важливу клінічну проблему, оскільки є визнаними передраковими неоплазіями товстої кишки: гістологічно приблизно 90 % LST є аденомами, а понад 30 % на момент виявлення мають локуси HGD або Tis. Частота виявлення LST під час рутинної колоноскопії становила близько 4,5–9 % [7, 8], що може бути зумовлено їх пласкою морфологією, гладкою поверхнею, подекуди нечіткими межами чи ізохромністю на тлі навколишньої слизової, через що ці утворення можуть бути легко не помічені під час скринінгу. Вони потенційно можуть швидко малігнізуватися – з повністю доброякісної LST впродовж 3 років вірогідність прогресувати у колоректальну карциному коливається від 8,4 % до 52,5 % залежно від молекулярних характеристик [143, 144]. Незважаючи на їх подібність до типових колоректальних неоплазій, їх мутаційний ландшафт має багато схожого з утвореннями, пов'язаними із запальними захворюваннями кишечника, що може з одного боку свідчити про спільні шляхи онкогенезу, індукованого хронічним запаленням, і з іншого боку, вони мають своєрідні молекулярні зміни, такі як порушення регуляції шляху наведення аксонів, які вказують на їх ранню молекулярну дивергенцію від більшості колоректальних неоплазій і може пояснювати їх унікальний латеральний неполіпоїдний тип поширення по стінці кишки [144]. Їх поділяють на два основні типи, гранулярні та негранулярні, які, поділяючись ще на 2 підтипи кожен, разом утворюють чотири макроскопічно різні морфологічні підтипи: гранулярний гомогенний (LST-G-H), гранулярний змішаний (LST-G-M), негранулярний плаский припіднятий (LST-NG-FE) і негранулярний з псевдодепресією (LST-NG-PD). Цей



поділ є всесвітньо визнаним і клінічно важливим у зв'язку із відмінностями по частоті зустрічаємості, розподілом локалізації у відділах товстої кишки і різним рівнем ризику онкотрансформації з подальшою SMI, залежно від морфологічного підтипу [7; 145].

У нашій роботі описані сучасні методи ендоскопічної діагностики і лікування пухлин товстої кишки, що поширюються латерально великого розміру. Нами проведений аналіз 110 пацієнтів, які були розподілені на групи відповідно до типу LST. У групу LST-NG увійшло 40 пацієнтів, а група LST-G містила 70 пацієнтів.

Метою дослідницької роботи було удосконалити ендоскопічну діагностику пухлин товстої кишки, що поширюються латерально, на підставі порівняння оптичної оцінки під час колоноскопії, результатів прицільної щипцевої біопсії та гістологічного дослідження.

Обстеження проводилося у положенні пацієнта на лівому боці. Для діагностики і видалення використовувались відеокOLONоскоп CF H180 або відеогастроскоп GIF-HQ190 з відеосистемою Evis Exera III, електрохірургічний блок Wowa 400. Всі обстеження проводилися з інсуфляцією товстого кишечника вуглекислим газом під внутрішньовенною аналгоседацією Пропофолом та анестезіологічним моніторингом вітальних функцій.

Під час первинної колоноскопії виконувалась оптична оцінка LST, визначення підтипу, стадії, за допомогою вітальної хромоскопії Індигокарміном і віртуальної хромоскопії (NBI) проводилася оцінка ямкового і судинного патернів згідно сучасним ендоскопічним класифікаціям (Kudo, JNET, Hiroshima, M.Sano), після чого виконувалася прицільна щипцева біопсія, після отримання гістологічних результатів якої утворення видалялось одним з методів ендоскопічного видалення (EMR, pEMR, ESD або hybrid ESD). Результат гістологічного заключення видаленого утворення слугував як стандарт порівняння. Через 6 місяців після операції проводилася контрольна колоноскопія з оцінкою місця після видалення з метою визначення наявності рецидиву.

Порівнюючи отримані в ході дослідження клініко-патологічні результати з актуальними дослідженнями на великих вибірках LST [146, 147] звертає на себе



увагу гетерогенність між визначеними морфологічними підтипами, що проявляється у типовій різниці між негранулярним і гранулярним типами LST. Так, медіанний розмір LST-G є значущо більшим у порівнянні з LST-NG. У нашому дослідженні медіана максимального діаметру LST-G (40 мм, IQR = 25–50) в 2 рази перевищувала LST-NG (20 мм, IQR = 20–25), це збігається із даними актуальної літератури, де дослідники відмічають різницю в розмірі у 1,5–1,7 разів, що підтверджує загальну тенденцію.

Розподіл різних типів утворень у відділах товстої кишки також був нерівномірним. 90 % LST-NG було виявлено у правих відділах товстої кишки, із статистично значущо більшою частотою утворюючись у поперековій і висхідній ободовій кишці, і лише 38,56 % LST-G ідентифіковано у правих відділах товстої кишки, значущо частіше утворюючись (44,29 %) у прямій кишці. Це частково збігається з даними інших дослідників, які одноставно [7; 145–147] вказують на переважну проксимальну локалізацію LST-NG, але на більш рівномірний розподіл гранулярного типу впродовж кишки. Це може бути пов'язано із більш збалансованим розподілом між підтипами, адже LST-G-M, який переважав у досліджуваній вибірці пацієнтів (72,86 %) у групі LST-G, частіше зустрічається [147] саме у прямій кишці.

Серед гістологічних типів у LST-NG переважають (57,5 %) тубулярні аденоми, хоча згідно даних інших дослідників [145], ця частка може бути набагато вищою. Іншими гістологічними типами є тубуло-вільозні, вільозні, зубчасті аденоми і гіпепластичні утворення. В групі LST-G суттєво переважав (70 %) тип тубуло-вільозної аденоми.

Аналіз гістологічних змін показує, що значущо більша частка (50 %) LST-NG є доброякісними у порівнянні з 15,71 % LST-G без дисплазії із суттєво частішим (40 %) виявленням раку на місці серед гранулярних LST у порівнянні з негранулярною групою (12,5 %) і з співставними показниками частки утворень з дисплазією низького і високого ступеню в обох групах. Вища частка прогресивної (HGD і Tis) гістології серед гранулярних утворень у порівнянні з негранулярними також була відзначена у поточних публікаціях [147, 148]. Більш високі показники



дисплазії високого ступеня і раку на місці у нашому дослідженні можуть бути пояснені значно більшим максимальним діаметром утворень вибірки, зокрема у групі LST-NG виявлена статистично значуща асоціація між більшим розміром і появою прогресивної гістології (t-статистика: 2,14;  $p = 0,04$ ), при цьому критерієм включення у наше дослідження був розмір  $\geq 20$  мм, що за даними дослідників [149], асоціюється із підвищеним ризиком малігнізації LST. У групі LST-G визначено, що найсильнішу асоціацію з прогресивною гістологією має гістологічний тип тубуло-вільозної аденоми ( $p = 0,006$ ,  $\chi^2$ -квадрат = 12,34) порівняно з іншими факторами. При цьому підтип LST-NG-FE мав найнижчу вірогідність виникнення прогресивної гістології ( $p = 0,00018$ ,  $\chi^2$ -квадрат = 14,03) порівняно з іншими морфологічними підтипами LST. Ці результати підтверджуються іншими дослідниками, які вказують великий розмір [7; 19; 145; 147–148], морфологічні підтипи LST-G-M [19; 145; 147–148], LST-NG-PD [7; 19; 145; 147, 148], локалізацію у товстій кишці [7; 145; 147], вільозний компонент [145] як незалежні фактори, асоційовані із вищим ризиком виникнення прогресивних гістологічних змін. Окрім того, відзначається нижча частка злоякісних змін у типі LST-NG-FE [19; 148, 149]. На молекулярному рівні вищий відсоток злоякісних змін у LST-NG-PD зумовлений значно частішими мутаціями TP53 на ранніх стадіях, із ранньою інактивацією гена-супресора APC, порушенням регуляції Wnt, накопиченням ядерного  $\beta$ -катеніну, що сприяє латеральному поширенню та ранній глибокій інвазії, в той час як у LST-G-M частіше відбуваються KRAS-мутації в межах класичної аденома-карцинома послідовності, що провокує появу великих поліповидних гранул, локальну дисторсію кишкових крипт, десмоплазію стромы, порушення базальної мемрани і виникнення вогнищ високої дисплазії з подальшим перетворенням на карциному [144]. У нашому дослідженні невелика частка (8/110, 7,27 %) LST-NG-PD не дозволила розглядати цей підтип як окрему статистично вагому групу, що зумовлено рідкою зустрічаємністю (5–6 %) цього підтипу у загальній популяції [7; 145].

Таким чином, різні типи LST мають суттєві відмінності як на молекулярному рівні, так і до макроскопічно морфологічного рівня і потребують роздільного



індивідуального діагностичного і терапевтичного підходів. Слід зважати на те, що LST-NG, гістологічно майже повністю як група складаючись з тубулярних, зубчастих аденом і гіперпластичних неоплазій, внаслідок морфологічних особливостей мають переважно пласку, рівну, незначно підвищену над слизовою поверхню, яка у більшості випадків доступна ретельній ендоскопічній оцінці, на відміну від ворсинчастої поверхні вільозних чи тубуло-вільозних аденом, які схильні до продукування значної кількості непрозорого каламутного слизу. Відтак, при домінуванні тубуло-вільозного типу аденоми серед LST-G ускладнюється експертний огляд поверхні новоутворення, що підвищує ймовірність пропуску осередків прогресивної гістології. Це особливо виражено серед LST-G-M, де до мікроскопічних особливостей поверхні на рівні крипт додається горбиста нерівна макроскопічна морфологія, яка ще більше збільшує поверхню і так значних по площі утворень і робить ендоскопічний огляд більш незручним за рахунок наявності потенційно недоступних огляду борозн і западин між гранулами, необхідності пошуку оптимального кута спостереження і подовження часу обстеження.

З огляду на те, що у LST-G достовірно частіше формуються локуси поверхневого раку, зі зростанням онкологічного ризику доцільним є вибір терапевтичної стратегії, яка забезпечує радикальне видалення новоутворення. Водночас переважна локалізація гранулярних LST у прямій кишці полегшує застосування технічно вибагливіших методів ендоскопічного видалення єдиним блоком, за рахунок близького розташування утворень до анального отвору і можливості більш зручного використання допоміжних технік. Натомість, домінуюче розташування LST-NG у правих відділах товстої кишки ускладнює ендоскопічне видалення єдиним блоком шляхом ESD, однак, беручи до уваги менші розміри утворень, їх переважно доброякісний характер, а також достовірно нижчу частоту виявлення дисплазії високого ступеня і раку на місці у підтипі LST-NG-FE, що становить більшість LST-NG, їх резекція можлива і із застосуванням фрагментарних методів видалення.



Прийняття рішень про лікувальну стратегію може бути краще спрямоване на персоналізовану терапію на основі ідентифікації пацієнтів з підвищеним ризиком прогресування, а стратегії спостереження можна вдосконалити, включивши виявлені маркери поряд з ендоскопічними критеріями. Інтеграція визначених аспектів у клінічну практику має значні перспективи для покращення стратифікації ризику та персоналізованого ведення пацієнтів, тому вони були включені як окремі параметри для індивідуалізації розробленого алгоритму діагностичних і лікувальних дій для великих LST.

Колоноскопія залишається золотим методом діагностики і лікування поверхневих передракових колоректальних неоплазій. Використовуючи принципи ІЕЕ для визначення судинного і ямкового патерну, які лежать в основі сучасних ендоскопічних класифікацій із комбінацією макроскопічних ознак глибокої інвазії, наразі є можливим з високою точністю прогнозувати гістологічні зміни у колоректальних неоплазіях [14, 15; 57–59]. Таким чином, методи оптичної діагностики конкурують з все ще поширеною діагностичною щипцевою біопсією. Ми порівняли діагностичні метрики найбільш поширених ендоскопічних класифікацій (Kudo, JNET, Hiroshima, M.Sano) із щипцевою біопсією окремо для LST-NG і LST-G.

У групі LST-NG щипцева біопсія мала чутливість 64,29 % (95 % CI: 38,62–83,67), специфічність 96,15 % (95 % CI: 80,36–99,90), PPV 90 % (95 % CI: 55,50–99,75), NPV 83,33 % (95 % CI: 65,28–94,36), діагностичну точність 85,71 % (95 % CI: 70,61–94,46) і 2 випадки пропущеного раку на місці. Серед ендоскопічних класифікацій найвищі показники мала класифікація JNET із чутливістю 73,33 % (95 % CI: 44,90–92,21), специфічністю 100 % (95 % CI: 86,28–100,00), PPV 100 % (95 % CI: 71,51–100,00), NPV 86,21 % (95 % CI: 68,34–96,11), діагностичною точністю 90,48 % (95 % CI: 76,87–97,28) і жодного випадку пропущеного раку, що значущо перевищує всі діагностичні метрики щипцевої біопсії. На наступному місці за JNET і щипцевою біопсією була класифікація Kudo із чутливістю 60 % (95 % CI: 32,29–83,67), специфічністю 92 % (95 % CI: 74,00–99,00), PPV 81,82 % (95 % CI: 48,22–97,72), NPV 79,31 % (95 % CI: 60,26–92,03), діагностичною



точністю 80 % (95 % CI: 64,35–90,95) і 1 випадок пропущеного раку, показуючи валідні метрики, але нижчі ніж у JNET і у щипцевої біопсії. Інші класифікації (M.Sano, Hiroshima) показали низьку чутливість, що потенційно не дозволяє їх рутинне використання як самостійного діагностичного інструменту.

У групі LST-G щипцева біопсія показує чутливість 54,17 % (95 % CI: 39,18–68,53), специфічність 95,45 % (95 % CI: 77,16–99,88), PPV 96,3 % (95 % CI: 81,03–99,91), NPV 48,84 % (95 % CI: 34,32–63,53), діагностичну точність 66,67 % (95 % CI: 53,31–78,31) і 15 випадків пропущених локусів поверхневого раку. У цій групі JNET мала найбільш збалансовані показники, демонструючи чутливість 70,83 % (95 % CI: 55,89–83,12), специфічність 90,91 % (95 % CI: 70,84–98,88), PPV 94,44 % (95 % CI: 81,34–99,32), NPV 58,82 % (95 % CI: 41,29–74,91) і діагностичну точність 75 % (95 % CI: 62,09–85,27), маючи 7 випадків вогнищ пропущеного раку на місці, перевищуючи щипцеву біопсію по ряду показників. Аналізуючи діагностичні метрики окремо, інші класифікації показують пікові значення, але поступаючись загалом іншими показниками. Так, класифікація Hiroshima має 100 % специфічності і PPV, при цьому показуючи вкрай низьку чутливість 37,5 % (95 % CI: 23,20–53,76), а класифікація M.Sano є лідером у показниках чутливості 91,67 % (95 % CI: 80,02–97,68), NPV 71,43 % (95 % CI: 41,90–91,61), і діагностичної точності 77,14 % (95 % CI: 64,54–86,94), але має вкрай низьку специфічність 45,45 % (95 % CI: 25,16–66,29), що обмежує їх застосування як окремих повноцінних діагностичних моделей. Загалом ці результати узгоджуються із даними світової літератури, які підкреслюють кращу предиктивну здатність JNET, як збірного діагностичного інструменту, створеного як об'єднання параметрів з інших класифікацій (Hiroshima, Sano, Jikei, Showa) рекомендуючи її для застосування в експертних центрах [41; 50–55]. При цьому класифікація Kudo лишається базовою системою оцінки, доступною для застосування без обладнання експертного класу [16; 61; 63]. Отже порівняння показує, що в обох групах ендоскопічні класифікації показують кращу здатність прогнозувати гістологічні зміни у порівнянні з щипцевою біопсією, а класифікація JNET є найкращим вибором у групі LST-NG і найбільш збалансованим варіантом у групі LST-G.



Ми проаналізували 6 можливих комбінацій ендоскопічних класифікацій по групам. У групі LST-NG комбінація JNET + Hiroshima мала найвищу специфічність 100 % (95 % CI: 86,28–100,00), PPV 100 % (95 % CI: 75,29–100,00) і діагностичну точність 95 % (95 % CI: 83,08–99,39), показуючи високу чутливість 86,67 % (95 % CI: 59,54–98,34) і NPV 92,59 % (95 % CI: 75,71–99,09). На другому місці були JNET + Kudo і JNET + M.Sano, демонструючи найвищу чутливість 93,33 % (95 % CI: 68,05–99,83) і NPV 95,83 % (95 % CI: 78,88–99,89), із високою специфічністю 92 % (95 % CI: 73,97–99,02), PPV 87,50 % (95 % CI: 61,65–98,45) і діагностичною точністю 92,50 % (95 % CI: 79,61–98,43).

У групі LST-G найвищу діагностичну точність мала також комбінація JNET + Hiroshima 84,29 % (95 % CI: 72,76–92,30), із чутливістю 81,82 % (95 % CI: 67,29–91,81), специфічністю 90,91 % (95 % CI: 70,84–98,88), PPV 94,74 % (95 % CI: 82,25–99,36), NPV 71,43 % (95 % CI: 51,29–86,82), демонструючи найбільш збалансовані показники. Трохи нижчі значення демонструє JNET + Kudo із чутливістю 75 % (95 % CI: 60,55–86,02), специфічністю 86,36 % (95 % CI: 65,09–97,09), PPV 90,91 % (95 % CI: 77,01–97,88), NPV 65,52 % (95 % CI: 45,67–82,06), діагностичною точністю 78,57 % (66,31–87,97). Інші комбінації виявилися ненадійними через низьку специфічність або чутливість. Міжнародні дослідження також вказують на переваги інтегрованого підходу до оптичної діагностики, вказуючи на те, що поєднання двох класифікацій у комбінації може нівелювати недоліки окремої класифікації, особливо у суперечливих випадках [29; 32]. Їх комбінування шляхом застосування додаткової ендоскопічної класифікації під час огляду новоутворення не займає додаткового часу і ресурсів, передбачаючи лише знання діагностичних критеріїв спеціалістом.

Отже, порівнюючи щипцеву біопсію із комбінованими оптичними методами ендоскопічної діагностики, у групі LST-NG поєднання JNET + Hiroshima перевершує щипцеву біопсію за чутливістю на 22,38 %, специфічністю на 3,85 %, PPV на 10 %, NPV на 9,26 % і діагностичною точністю на 9,29 %. У групі LST-G ця комбінація перевищує щипцеву біопсію за чутливістю на 27,65%, NPV на 22,59 %



та діагностичною точністю на 17,62%, поступаючись 4,54 % специфічності і 1,56 % PPV.

Таким чином, щипцева біопсія має нижчі або співставні діагностичні показники, порівнюючи з ендоскопічними оптичними методами. На підставі цих даних ми рекомендуємо уникати виконання щипцевої біопсії як LST-NG, так і LST-G, якщо ендоскопічне видалення утворення можливе. Це узгоджується з міжнародними дослідженнями, які свідчать про значущу розбіжність між даними щипцевої біопсії і гістологією видаленого зразка, пояснюючи це невеликим обсягом матеріалу, що забирається при біопсії і неоднорідністю розподілу, кластерністю прогресивних гістологічних змін у новоутворенні [12; 72]. Окрім того, щипцева біопсія може індукувати фіброз у підслизовому шарі, підвищуючи технічну складність, збільшуючи час виконання, підвищуючи ризик ускладнень і зменшуючи вірогідність успіху подальшого ендоскопічного видалення [23–26; 77–81]. Більш того, вона може потенційно спричиняти дисемінацію в інші відділи кишки злоякісних клітин, які можуть залишатися життєздатними і спроможними до імплантації на щипцях і в інструментальному каналі ендоскопа після біопсії [82, 83; 85].

Щипцева біопсія виконується таргетно під контролем зору з найбільш підозрілих ділянок утворення, оцінюваних на основі змін ямкового і судинного малюнку, тому якщо такі зміни не представлені на поверхні і скриті від погляду ендоскопіста, або невірно інтерпретовані, з високою вірогідністю з них не буде взято біопсію. Прицільна щипцева біопсія як метод прогнозування гістології у неінвазивних колоректальних неоплазіях вже не може конкурувати з високою діагностичною ефективністю сучасних ендоскопічних класифікацій, застосованих на експертному обладнанні і переходить на роль метода гістологічної верифікації інвазивних пухлин, що відображено в актуальних гайдлайнах і рекомендаціях міжнародних світових спільнот, які радять за умови відсутності явних ознак глибокої інвазії відмовитися від щипцевої біопсії на користь оптичної діагностики [16; 21; 60; 62; 85].



Серед найбільш поширених застосованих класифікацій в обох групах найбільш точною виявилася класифікація JNET, ефективність якої суттєво підвищується при комбінації JNET + Hiroshima із потенційно можливою альтернативною JNET + Kudo, тому ми рекомендуємо їх застосування при рутинній діагностиці LST.

Видалення утворень проводилося із застосуванням однієї з ендоскопічних технік, вибір якої залежав від розміру, локалізації, типу і прогнозованих гістологічних змін утворення. У групі LST-NG 50 % утворень були видалені із застосуванням pEMR, 5 % ESD, 2,5 % hybrid ESD, 42,5 % EMR. У групі LST-G 35,7 % утворень видалені методикою pEMR, 32,9 % ESD, 14,3 % hybrid ESD, 17,1 % EMR. У групі негранулярних LST статистично значущо частіше ( $p = 0,00635$ ) використовувалась техніка EMR єдиним блоком, а у групі гранулярних LST – ESD ( $p = 0,0007$ ). Інтраопераційні ускладнення були представлені 2 випадками інтраопераційної кровотечі у LST-NG, 6 епізодами в групі LST-G і інтраопераційними перфораціями – 1 випадок в групі LST-NG і 6 випадків в групі LST-G. При парному порівнянні шансів між методами по групах, hybrid ESD була асоційована з вищими шансами інтрапроцедурної кровотечі порівняно з іншими методиками (pEMR, EMR, ESD), як у групі LST-G, так і в загальній когорті (OR 0,028–0,096 для порівнянь на користь інших методик,  $p < 0,05$ ). Для перфорації статистично значущих відмінностей між основними техніками загалом не виявлено, за винятком нижчих шансів перфорації при pEMR порівняно з ESD у загальній когорті (OR 0,044; 95 % CI 0,002–0,832;  $p = 0,0055$ ), однак з дуже широким довірчим інтервалом. Усі епізоди інтрапроцедурних небажаних явищ були проліковані ендоскопічно, не мали наслідків і не відобразились на подальшому веденні пацієнта. Таким чином, хоча існує помірна асоціація методик з виникненням певних інтраопераційних ускладнень, зокрема hybrid ESD з кровотечею, а ESD з перфорацією, загалом всі техніки ендоскопічного видалення є безпечними для застосування. Це співпадає з даними актуальних досліджень, які свідчать про безпечність ендоскопічних методів видалення, загалом низьку частоту виникнення небажаних явищ, які в переважній більшості лікуються ендоскопічно і



про вищу частоту перфорації при ESD [147; 150, 151]. З іншого боку, наше дослідження не виявило значущих факторів, які можуть підвищувати ризик виникнення ускладнень, але досвід інших дослідників вказує, що великий розмір утворень, наявність коморбідної патології, прогресивних диспластичних змін, фіброз у підслизовому шарі, фрагментація утворення, недостатній досвід ендоскопіста впливають на частоту виникнення ускладнень, тривалість операції і можливість видалення утворення єдиним блоком [21; 97; 148; 150–152].

Під час планового спостереження через 6 місяців після видалення у групі LST-NG рецидиву утворень виявлено не було, у групі LST-G виявлено 8 (11,43 %) випадків резидуальних утворень. Факторами, асоційованими із вищою частотою рецидивування були розмір утворення ( $t$ -статистика = 2,56,  $p = 0,01$ ) і наявність вогнищ дисплазії високого ступеня або раку на місці ( $\chi^2$ -квадрат = 4,23,  $p = 0,04$ ). Виявлено, що після видалення гранулярних LST методикою EMR рецидив виникає значно рідше (OR = 0,037, 95 % CI = 0,002–0,795;  $p = 0,0134$ ), аніж після hybrid ESD. Міжнародні дослідження демонструють співпадіння по значущим факторам ризику, так, майже всі дослідники вказують великий розмір як основний впливаючий фактор, також називаючи прогресивну гістологію, важкий фіброз у підслизовому шарі, неповну резекцію і видалення утворення по фрагментам [89; 94; 153, 154]. Всі рецидивні новоутворення були проліковані ендоскопічно в амбулаторному порядку під час контрольної колоноскопії.

Порівнюючи наявні ендоскопічні моделі для прогнозування рецидиву на нашій вибірці пацієнтів ми з'ясували, що найкращу прогностичну здатність має модель BSM із доброю дискримінаційною здатністю (AUC: 0,78, 95 % CI, 0,63–0,91) з пороговим значенням в 1 бал, чутливістю 66,67 % (95 % CI, 54,11–100 %) і специфічністю 80,6 % (95 % CI, 70,13–88,89 %). Таким чином, при значенні BSM 1 бал і вище суттєво зростає ризик рецидиву після видалення LST-G і вона рекомендується для рутинної післяопераційної оцінки для прогнозу виникнення резидуальних утворень. Інші моделі (SMSA, SERT) мали дуже низькі показники (AUC 0,31–0,37) і не можуть застосовуватися для якісного прогнозу рецидиву великих LST. Роботи інших дослідників також вказують на високу добру здатність



1755657611892495

моделі VCM прогнозувати як ранні, так і пізні рецидиви у порівнянні з іншими шкалами [155]. Хоча ми виявили порогове значення в 1 бал, а актуальні статті вказують значення 2 бали, це пов'язано із принципами стратифікації пацієнтів – модель була валідована на вибірці пацієнтів, де утворення були видалені шляхом рEMR, що само по собі є окремим параметром моделі VCM і таким чином, за замовчуванням нараховувало 1 бал, на відміну від нашого дослідження, куди враховувались пацієнти після видалення усіма найбільш поширеними ендоскопічними методиками [124; 155].



## ВИСНОВКИ

У дисертаційному дослідженні представлено теоретичне обґрунтування та практичне вирішення наукового завдання щодо підвищення ефективності діагностики та лікування хворих із пухлинами товстої кишки, що поширюються латерально, шляхом індивідуалізації алгоритму ендоскопічної діагностики, обґрунтування вибору оптимальних методів ендоскопічного втручання та удосконалення підходів до пацієнтів даної категорії.

1. Порівняльний аналіз ефективності оптичних методів діагностики і таргетної щипцевої біопсії показує, що біопсія, як метод діагностики новоутворень товстої кишки, що поширюються латерально, поступається за більшістю діагностичних параметрів сучасним ендоскопічним класифікаціям.

2. Серед усіх ендоскопічних класифікацій JNET-класифікація забезпечує найбільш збалансовані показники діагностичної ефективності для усіх типів LST, демонструючи у групі LST-G комбінацію чутливості (70,83 %, 95 % CI: 55,89–83,12) та специфічності (90,91%, 95 % CI: 70,84–98,88), досягаючи діагностичної точності (75 %, 95 % CI: 62,09–85,27) ( $p < 0,0001$ ) і маючи 7 випадків пропущеного раку на місці порівняно із щипцевою біопсією, яка має вищу специфічність (95,45 %, 95 % CI: 77,16–99,88), але нижчу чутливість (54,17 %, 95 % CI: 39,18–68,53), діагностичну точність (66,67 %, 95 % CI: 53,31–78,31) ( $p < 0,0001$ ) і 15 випадків пропущеного раку на місці. У групі LST-NG класифікація JNET виявилася найефективнішою, показуючи чутливість (73,33 %, 95 % CI: 44,90–92,21), специфічність (100 %, 95 % CI: 86,28–100), 100 % виявлення вогнищ раку на місці і діагностичну точність (90,48 %, 95 % CI: 76,87–97,28) ( $p = 0,0001$ ). Щипцева біопсія поступається JNET за всіма ключовими показниками: чутливість (64,29 %, 95 % CI: 38,62–83,67), специфічність (96,15 %, 95 % CI: 80,36–99,90), діагностична точність (85,71 %, 95 % CI: 70,61–94,46) ( $p = 0,0007$ ) і 2 пропущених локуси раку на місці. Таким чином, щипцева біопсія не приносить додаткових переваг, а її здійснення в якості діагностичного способу підвищення точності стадіювання новоутворень товстої кишки, що поширюються латерально, не є доцільним.



3. Комбінація двох ендоскопічних класифікацій дозволяє підвищити діагностичну ефективність без витрат додаткових ресурсів. Комбінація JNET + Hiroshima виявилася найефективнішою в обох групах, у групі LST-NG підвищивши чутливість до 86,67 % (95 % CI: 59,54–98,34), специфічність до 100 % (95 % CI: 86,28–100,00) та діагностичну точність до 95,00 % (95 % CI: 83,08–99,39) ( $p < 0,0001$ ), у групі LST-G вона підвищує чутливість до 81,82 % (95 % CI: 67,29–91,81), діагностичну точність до 84,29 % (95 % CI: 72,76–92,30), залишивши специфічність на високому рівні 90,91 % (95 % CI: 70,84–98,88) ( $p < 0,0001$ ).

4. LST-G рецидивують частіше, ніж LST-NG (11,43 % проти 0 %,  $p = 0,049$ ). Розмір утворення ( $p = 0,01$ ) і наявність вогнищ дисплазії високого ступеня або раку на місці ( $p = 0,04$ ) є незалежними факторами, що підвищують ризик рецидиву. Найбільш надійною шкалою для прогнозу рецидиву гранулярних LST є модель BCM з пороговим значенням 1 бал (AUC: 0,78, чутливість 66,67 %, специфічність 80,6 %).

5. Розроблений адаптивний алгоритм діагностичних та лікувальних дій у пацієнтів з великими пухлинами товстої кишки, що поширюються латерально з високою вірогідністю дозволяє стратифікувати групи хворих для запобігання рецидиву і інтра- та постопераційним ускладненням.



## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Слід надавати перевагу ендоскопічній оптичній оцінці великих новоутворень товстої кишки, що поширюються латерально, перед прицільною щипцевою біопсією.

2. Запропонована комбінація ендоскопічних класифікацій Hiroshima + JNET забезпечує підвищення діагностичної точності в обох групах у порівнянні з використанням окремих класифікацій, є високоефективною, не потребує додаткових витрат ресурсів і рекомендується до застосування при ендоскопічній оцінці великих LST незалежно від їх типу.

3. Всі виявлені великі новоутворення товстої кишки, що поширюються латерально, підлягають ендоскопічному видаленню, враховуючи високий відсоток прогресивних (HGD і Tis) гістологічних змін.

4. Для оцінки ризику рецидиву у післяопераційному періоді рекомендується використання моделі VCM з пороговим значенням 1 бал, яка для великих LST показує високу прогностичну здатність.



## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Morgan, E., Arnold, M., Gini, A., Lorenzoni, V., Cabasag, C. J., Laversanne, M., Vignat, J., Ferlay, J., & Bray, F. (2023). Global burden of colorectal cancer in 2020 and 2040: Incidence and mortality estimates from GLOBOCAN. *Gut*, 72(2), 338–344. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2022-327736>
2. Darmadi, D., & Mohammadian-Hafshejani, A., & Kheiri, S. (2025). Global disparities in colorectal cancer: Unveiling the present landscape of incidence and mortality rates, analyzing geographical variances, and assessing the human development index. *Journal of Preventive Medicine and Hygiene*, 65(4), E499–E514. <https://doi.org/10.15167/2421-4248/jpmh2024.65.4.3071>
3. Sung, H., Siegel, R. L., Laversanne, M., Jiang, C., Morgan, E., Zahwe, M., Cao, Y., Bray, F., & Jemal, A. (2025). Colorectal cancer incidence trends in younger versus older adults: An analysis of population-based cancer registry data. *The Lancet Oncology*, 26(1), 51–63. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(24\)00600-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(24)00600-4)
4. Федоренко, З. П., Сумкіна, О. В., Горох, Є. Л., Шевченко, Т. Г., Ришов, А. Ю., & Зуба, В. О. (2025). РАК В УКРАЇНІ 2023-2024: Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. *БЮЛЕТЕНЬ НАЦІОНАЛЬНОГО КАНЦЕР-РЕЄСТРУ УКРАЇНИ*, 26, 1–127. [http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL\\_26/index.htm](http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_26/index.htm)
5. Pricope, D. L., Grigoraș, A., Costin, C. A., & Amălinei, C. (2024). Clinicopathological and molecular landscape in colorectal cancer associated with colorectal polyps and inflammatory bowel disease. *Romanian Journal of Morphology & Embryology*, 65(4), 745–757. <https://doi.org/10.47162/RJME.65.4.21>
6. Li, Q., Geng, S., Luo, H., Wang, W., Mo, Y. Q., Luo, Q., Wang, L., Song, G. B., Sheng, J. P., & Xu, B. (2024). Signaling pathways involved in colorectal cancer: Pathogenesis and targeted therapy. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 9(1), Article 266. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01953-7>



7. Bogie, R. M. M., Veldman, M. H. J., Snijders, L. A. R. S., Winkens, B., Kaltenbach, T., Masclee, A. A. M., Matsuda, T., Rondagh, E. J. A., Soetikno, R., Tanaka, S., Chiu, H. M., & Sanduleanu-Dascalescu, S. (2018). Endoscopic subtypes of colorectal laterally spreading tumors (LSTs) and the risk of submucosal invasion: A meta-analysis. *Endoscopy*, *50*(3), 263–282. <https://doi.org/10.1055/s-0043-121144>
8. Zhao, X., Zhan, Q., Xiang, L., Wang, Y., Wang, X., & Li, A., & Liu, S. (2014). Clinicopathological characteristics of laterally spreading colorectal tumor. *PLoS ONE*, *9*(4), Article e94552. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0094552>
9. Zhou, G., Xiao, X., Tu, M., Liu, P., Yang, D., Liu, X., Zhang, R., Li, L., Lei, S., Wang, H., Song, Y., & Wang, P. (2020). Computer aided detection for laterally spreading tumors and sessile serrated adenomas during colonoscopy. *PLoS ONE*, *15*(4), Article e0231880. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0231880>
10. Burgess, N. G., Hourigan, L. F., Zanati, S. A., Brown, G. J., Singh, R., Williams, S. J., Raftopoulos, S. C., Ormonde, D., Moss, A., Byth, K., Mahajan, H., McLeod, D., & Bourke, M. J. (2017). Risk stratification for covert invasive cancer among patients referred for colonic endoscopic mucosal resection: A large multicenter cohort. *Gastroenterology*, *153*(3), 732–742.e1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.05.047>
11. Dzhemiliev, A., Kizub, D., Wanis, K. N., Allar, B. G., Vus, V., Malovanna, A., Huivaniuk, I., Kopetskyi, V., Beznosenko, A., Shabat, G., Antoniv, M., Suprun, U., & Melnitchouk, N. (2024). Factors affecting colorectal cancer screening in primary care physician practices in Ukraine. *JCO Global Oncology*, *10*, Article e2400053. <https://doi.org/10.1200/GO.24.00053>
12. Roh, J., & Noh, C. K. (2020). Histopathologic discrepancy between endoscopic forceps biopsy and final pathology and the role of transrectal ultrasound-guided core needle biopsy. *Annals of Translational Medicine*, *8*(4), Article 65. <https://doi.org/10.21037/atm.2019.12.52>



13. Sakamoto, T., Akiyama, S., Narasaka, T., & Tuchiya, K. (2025). Advancements and limitations of image-enhanced endoscopy in colorectal lesion diagnosis and treatment selection: A narrative review. *DEN Open*, 6(1), Article e70141. <https://doi.org/10.1002/deo2.70141>
14. Shahsavari, D., Waqar, M., & Thoguluva Chandrasekar, V. (2023). Image enhanced colonoscopy: Updates and prospects-a review. *Translational Gastroenterology and Hepatology*, 8, Article 26. <https://doi.org/10.21037/tgh-23-17>
15. Khalaf, K., Fujiyoshi, M. R. A., Spadaccini, M., Rizkala, T., Ramai, D., Colombo, M., Fugazza, A., Facciorusso, A., Carrara, S., Hassan, C., & Repici, A. (2024). From staining techniques to artificial intelligence: A review of colorectal polyps characterization. *Medicina*, 60(1), Article 89. <https://doi.org/10.3390/medicina60010089>
16. Bisschops, R., East, J. E., Hassan, C., Hazewinkel, Y., Kamiński, M. F., Neumann, H., Pellisé, M., Antonelli, G., Bustamante Balen, M., Coron, E., Cortas, G., Iacucci, M., Yuichi, M., Longcroft-Wheaton, G., Mouzyka, S., Pilonis, N., Puig, I., van Hooft, J. E., & Dekker, E. (2019). Advanced imaging for detection and differentiation of colorectal neoplasia: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - Update 2019. *Endoscopy*, 51(12), 1155–1179. <https://doi.org/10.1055/a-1031-7657>
17. Pu, L. Z. C. T., Cheong, K. L., Koay, D. S. C., Yeap, S. P., Ovenden, A., Raju, M., Ruszkiewicz, A., Chiu, P. W., Lau, J. Y., & Singh, R. (2018). Randomised controlled trial comparing modified Sano's and narrow band imaging international colorectal endoscopic classifications for colorectal lesions. *World Journal of Gastrointestinal Endoscopy*, 10(9), 210–218. <https://doi.org/10.4253/wjge.v10.i9.210>
18. Sano, Y., Tanaka, S., Kudo, S. E., Saito, S., Matsuda, T., Wada, Y., Fujii, T., Ikematsu, H., Uraoka, T., Kobayashi, N., Nakamura, H., Hotta, K., Horimatsu, T., Sakamoto, N., Fu, K. I., Tsuruta, O., Kawano, H., Kashida, H., Takeuchi, Y., Machida, H., Kusaka, T., Yoshida, N., Hirata, I., Terai, T., Yamano, H. O., Kaneko, K., Nakajima, T., Sakamoto, T., Yamaguchi, Y., Tamai, N., Nakano, N., Hayashi,



- N., Oka, S., Iwatate, M., Ishikawa, H., Murakami, Y., Yoshida, S., & Saito, Y. (2016). Narrow-band imaging (NBI) magnifying endoscopic classification of colorectal tumors proposed by the Japan NBI Expert Team. *Digestive Endoscopy*, 28(5), 526–533. <https://doi.org/10.1111/den.12644>
19. Hao, X. W., Li, P., Wang, Y. J., Ji, M., Zhang, S. T., & Shi, H. Y. (2022). Predictors for malignant potential and deep submucosal invasion in colorectal laterally spreading tumors. *World Journal of Gastrointestinal Oncology*, 14(7), 1337-1347. <https://doi.org/10.4251/wjgo.v14.i7.1337>
  20. Shahidi, N., Vosko, S., van Hattem, W. A., Sidhu, M., & Bourke, M. J. (2020). Optical evaluation: The crux for effective management of colorectal neoplasia. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, 13, 1756284820922746. <https://doi.org/10.1177/1756284820922746>
  21. Ferlitsch, M., Hassan, C., Bisschops, R., Bhandari, P., Dinis-Ribeiro, M., Risio, M., Paspatis, G. A., Moss, A., Libânio, D., Lorenzo-Zúñiga, V., Voiosu, A. M., Rutter, M. D., Pellisé, M., Moons, L. M. G., Probst, A., Awadie, H., Amato, A., Takeuchi, Y., Repici, A., Rahmi, G., Koecklin, H. U., Albéniz, E., Rockenbauer, L. M., Waldmann, E., Messmann, H., Triantafyllou, K., Jover, R., Gralnek, I. M., Dekker, E., & Bourke, M. J. (2024). Colorectal polypectomy and endoscopic mucosal resection: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - Update 2024. *Endoscopy*, 56(7), 516–545. <https://doi.org/10.1055/a-2304-3219>
  22. Rönnow, C. F., Uedo, N., Stenfors, I., Toth, E., & Thorlacijs, H. (2019). Forceps biopsies are not reliable in the workup of large colorectal lesions referred for endoscopic resection: Should they be abandoned? *Diseases of the Colon & Rectum*, 62(9), 1063-1070. <https://doi.org/10.1097/DCR.0000000000001440>
  23. Kuroha, M., Shiga, H., Kanazawa, Y., Nagai, H., Handa, T., Ichikawa, R., Onodera, M., Naito, T., Moroi, R., Kimura, T., Endo, K., Kakuta, Y., Kinouchi, Y., Shimosegawa, T., & Masamune, A. (2021). Factors associated with fibrosis during colorectal endoscopic submucosal dissection: Does pretreatment biopsy potentially elicit submucosal fibrosis and affect endoscopic submucosal dissection outcomes? *Digestion*, 102(4), 590-598. <https://doi.org/10.1159/000510145>



24. Fukunaga, S., Nagami, Y., Shiba, M., Sakai, T., Maruyama, H., Ominami, M., Otani, K., Hosomi, S., Tanaka, F., Taira, K., Tanigawa, T., Yamagami, H., Watanabe, T., & Fujiwara, Y. (2019). Impact of preoperative biopsy sampling on severe submucosal fibrosis on endoscopic submucosal dissection for colorectal laterally spreading tumors: A propensity score analysis. *Gastrointestinal Endoscopy*, 89(3), 470-478. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2018.08.051>
25. Pecere, S., Barbaro, F., Petruzzello, L., Papparella, L. G., Napoli, M., Boskoski, I., & Costamagna, G. (2021). Outpatient ESD for challenging colorectal lesions: Is it feasible and safe for western countries? *Endoscopy International Open*, 9(3), E438-E442. <https://doi.org/10.1055/a-1333-1736>
26. Yang, C., Hung, H., & Chen, P. (2022). Risk factors for perforation during colorectal endoscopic submucosal dissection. *Advances in Digestive Medicine*, 10(4), 206-214. <https://doi.org/10.1002/aid2.13344>
27. Vosko, S., Shahidi, N., Sidhu, M., van Hattem, W. A., Bar-Yishay, I., Schoeman, S., Tate, D. J., Hourigan, L. F., Singh, R., Moss, A., Byth, K., Lee, E. Y. T., Burgess, N. G., & Bourke, M. J. (2021). Optical evaluation for predicting cancer in large nonpedunculated colorectal polyps is accurate for flat lesions. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 19(11), 2425–2434.e4. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2021.05.017>
28. Hewett, D. G., & Sakata, S. (2017). Classifications for optical diagnosis of colorectal lesions: Not 2B with JNET. *Gastrointestinal Endoscopy*, 85(4), 822–828. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2017.01.004>
29. Grega, T., Kmochova, K., Hejcmanova, K., Ngo, O., Brodyuk, N., Majek, O., Bures, J., Urbanek, P., Zavoral, M., & Suchanek, S. (2025). Impact of narrow band imaging in prediction of histology of advanced colorectal neoplasia. *Scientific Reports*, 15(1), Article 1414. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-85669-w>
30. Barret, M., Camus, M., Leblanc, S., Coriat, R., Prat, F., & Chaussade, S. (2015). Toward an easier indigocarmine chromoendoscopy. *World Journal of Gastrointestinal Endoscopy*, 7(8), 830–832. <https://doi.org/10.4253/wjge.v7.i8.830>



31. Dolz-Abadía, C., & Vilella-Martorell, A. (2015). Cromoendoscopia submucosa. Una técnica que remarca los epitelios, diferencia los componentes histológicos, y facilita y ofrece seguridad a la polipectomía de colon [Submucosal chromoendoscopy. A technique that highlights epithelia and differentiates histological components, and renders colon polypectomy easier and safer]. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*, 107(7), 430–435. <https://doi.org/10.17235/reed.2015.3550/2014>
32. Zhang, Y., Chen, H. Y., Zhou, X. L., Pan, W. S., Zhou, X. X., & Pan, H. H. (2020). Diagnostic efficacy of the Japan Narrow-band-imaging Expert Team and Pit pattern classifications for colorectal lesions: A meta-analysis. *World Journal of Gastroenterology*, 26(40), 6279–6294. <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i40.6279>
33. Oh, C. K., Cho, Y. W., Jung, J., Lee, H. Y., Kim, J. B., & Cho, Y. S. (2024). Comparison of cold snare endoscopic mucosal resection and hot snare endoscopic mucosal resection for small colorectal polyps: A randomized controlled trial. *Scientific Reports*, 14(1), Article 20335. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-71067-1>
34. Rotermund, C., Djinbachian, R., Taghiakbari, M., Enderle, M. D., Eickhoff, A., & von Renteln, D. (2022). Recurrence rates after endoscopic resection of large colorectal polyps: A systematic review and meta-analysis. *World Journal of Gastroenterology*, 28(29), 4007–4018. <https://doi.org/10.3748/wjg.v28.i29.4007>
35. Melnitchouk, N., Shabat, G., Lu, P., Lyu, H., Scully, R., Leung, K., Jarman, M., Lukashenko, A., Kolesnik, O. O., Goldberg, J., Davids, J. S., & Bleday, R. (2018). Colorectal cancer in Ukraine: Regional disparities and national trends in incidence, management, and mortality. *JCO Global Oncology*, 4, Article JGO.18.00145. <https://doi.org/10.1200/JGO.18.00145>
36. Wang, J. D., Xu, G. S., Hu, X. L., Li, W. Q., Yao, N., Han, F. Z., Zhang, Y., & Qu, J. (2024). The histologic features, molecular features, detection and management of serrated polyps: A review. *Frontiers in Oncology*, 14, Article 1356250. <https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1356250>



37. Pierantoni, C., Cosentino, L., & Ricciardiello, L. (2024). Molecular pathways of colorectal cancer development: Mechanisms of action and evolution of main systemic therapy compounds. *Digestive Diseases*, 42(4), 319–324. <https://doi.org/10.1159/000538511>
38. Emile, S. H., Garoufalia, Z., Wignakumar, A., & Wexner, S. D. (2025). Cancer-specific survival of colorectal adenocarcinomas according to the type of pre-existing adenoma: A Surveillance, Epidemiology, and End Results registry analysis. *Surgery*, 184, Article 109468. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2025.109468>
39. Li, X., Hu, M., Wang, Z., Liu, M., & Chen, Y. (2024). Prevalence of diverse colorectal polyps and risk factors for colorectal carcinoma in situ and neoplastic polyps. *Journal of Translational Medicine*, 22(1), Article 361. <https://doi.org/10.1186/s12967-024-05111-z>
40. Zhang, Z., Ganguly, E., Patel, K., Dawsey, S., Bledsoe, J., & Yang, M. (2023). Sporadic hyperplastic polyp associated with above-average risk of developing metachronous colorectal cancer. *American Journal of Cancer Research*, 13(2), 669–677. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9989619>
41. East, J. E., Atkin, W. S., Bateman, A. C., Clark, S. K., Dolwani, S., Ket, S. N., Leedham, S. J., Phull, P. S., Rutter, M. D., Shepherd, N. A., Tomlinson, I., & Rees, C. J. (2017). British Society of Gastroenterology position statement on serrated polyps in the colon and rectum. *Gut*, 66(7), 1181–1196. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-314005>
42. Gong, Y., Zhang, Y., Liu, X., Cui, R., Lu, J., Li, J., Gu, F., Zhang, J., Ding, S., & Fu, W. (2025). Single-cell RNA profiling of colorectal granular-type laterally spreading tumor uncovers progression trajectory toward carcinoma and transcriptional signatures favoring lateral morphogenesis. *Frontiers in Oncology*, 15, Article 1552841. <https://doi.org/10.3389/fonc.2025.1552841>
43. Djinbachian, R., Rex, D. K., Chiu, H. M., Fukami, N., Aihara, H., Bastiaansen, B. A. J., Bechara, R., Bhandari, P., Bhatt, A., Bourke, M. J., Byeon, J. S., Cardoso, D., Chino, A., Chiu, P. W. Y., Dekker, E., Draganov, P. V., Elkholy, S., Emura, F., Goldblum, J., Haji, A., Ho, S. H., Jung, Y., Kawachi, H., Khashab, M., Khomvilai,



- S., Kim, E. R., Maselli, R., Messmann, H., Moons, L., Mori, Y., Nakanishi, Y., Ngamruengphong, S., Parra-Blanco, A., Pellisé, M., Pinto, R. C., Pioche, M., Pohl, H., Rastogi, A., Repici, A., Sethi, A., Singh, R., Suzuki, N., Tanaka, S., Vieth, M., Yamamoto, H., Yang, D. H., Yokoi, C., Saito, Y., & von Renteln, D. (2024). International consensus on the management of large ( $\geq 20$  mm) colorectal laterally spreading tumors: World Endoscopy Organization Delphi study. *Digestive Endoscopy*, 36(11), 1253–1268. <https://doi.org/10.1111/den.14826>
44. Бойко, В. В., Савві, С. О., Замятін, Д. П., Замятін, П. М., Новіков, Є. А., Жидецький, В. В., & Руденко, С. С. (2023). СУЧАСНІ МЕТОДИ СКРІНІНГУ ДЛЯ РАННЬОГО ВИЯВЛЕННЯ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ). *Харківська хірургічна школа*, (3), 78–80. <https://doi.org/10.37699/2308-7005.3.2023.14>
45. Dei, N. N., Mazomenos, E. B., Zhang, S., Bano, S., Montiel, J. M. M., Stoyanov, D., & Ciuti, G. (2025). Adjunct tools for colonoscopy enhancement: A comprehensive review. *IEEE Transactions on Medical Robotics and Bionics*, 7(3), 910–925. <https://doi.org/10.1109/tmrb.2025.3573024>
46. Gadi, S. R. V., Muralidharan, S. S., & Brown, J. R. G. (2024). Colonoscopy quality, innovation, and the assessment of new technology. *Techniques and Innovations in Gastrointestinal Endoscopy*, 26(2), 177–192. <https://doi.org/10.1016/j.tige.2024.03.001>
47. Yue, G., Zhang, L., Du, J., Zhou, T., Zhou, W., & Lin, W. (2025). Subjective and objective quality assessment of colonoscopy videos. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 44(2), 841–854. <https://doi.org/10.1109/TMI.2024.3461737>
48. Park, D. K., Kim, E. J., Im, J. P., Lim, H., Lim, Y. J., Byeon, J. S., Kim, K. O., & Chung, J. W., & Kim, Y. J. (2024). A prospective multicenter randomized controlled trial on artificial intelligence assisted colonoscopy for enhanced polyp detection. *Scientific Reports*, 14(1), Article 25453. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-77079-1>
49. Yamada, M., Saito, Y., Imaoka, H., Saiko, M., Yamada, S., Kondo, H., Takamaru, H., Sakamoto, T., Sese, J., Kuchiba, A., Shibata, T., & Hamamoto, R. (2019).



- Development of a real-time endoscopic image diagnosis support system using deep learning technology in colonoscopy. *Scientific Reports*, 9(1), Article 14465. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-50567-5>
50. Pal, P., Singh, A. P., Kanuri, N. D., & Banerjee, R. (2022). Electronic chromoendoscopy: Technical details and a clinical perspective. *Translational Gastroenterology and Hepatology*, 7, Article 6. <https://doi.org/10.21037/tgh-19-373>
  51. Lee, J. S., Jeon, S. W., & Kwon, Y. H. (2021). Comparative study of narrow-band imaging and i-scan for predicting the histology of intermediate-to-large colorectal polyps: A prospective, randomized pilot study. *Clinical Endoscopy*, 54(6), 881–887. <https://doi.org/10.5946/ce.2020.257>
  52. Akarsu, C., Sahbaz, N. A., Dural, A. C., Unsal, M. G., Kones, O., Kocatas, A., Halicioglu, I., & Alis, H. (2016). FICE vs narrow band imaging for in vivo histologic diagnosis of polyps. *JSLS*, 20(4), Article e2016.00084. <https://doi.org/10.4293/JSLS.2016.00084>
  53. Atkinson, N. S. S., Ket, S., Bassett, P., Aponte, D., De Aguiar, S., Gupta, N., Horimatsu, T., Ikematsu, H., Inoue, T., Kaltenbach, T., Leung, W. K., Matsuda, T., Paggi, S., Radaelli, F., Rastogi, A., Rex, D. K., Sabbagh, L. C., Saito, Y., Sano, Y., Saracco, G. M., Saunders, B. P., Senore, C., Soetikno, R., Vemulapalli, K. C., Jairath, V., & East, J. E. (2019). Narrow-band imaging for detection of neoplasia at colonoscopy: A meta-analysis of data from individual patients in randomized controlled trials. *Gastroenterology*, 157(2), 462–471. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.04.014>
  54. Hasegawa, I., Yamamura, T., Suzuki, H., Maeda, K., Sawada, T., Mizutani, Y., Ishikawa, E., Ishikawa, T., Kakushima, N., Furukawa, K., Ohno, E., Kawashima, H., Nakamura, M., & Fujishiro, M. (2021). Detection of colorectal neoplasms using linked color imaging: A prospective, randomized, tandem colonoscopy trial. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 19(8), 1708–1716.e4. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2021.04.004>



55. Paggi, S., Radaelli, F., Senore, C., Maselli, R., Amato, A., Andrisani, G., Di Matteo, F., Cecinato, P., Grillo, S., Sereni, G., Sassatelli, R., Manfredi, G., Alicante, S., Buscarini, E., Canova, D., Milan, L., Pallini, P., Iwatate, M., Rondonotti, E., & Repici, A., & Hassan, C. (2020). Linked-color imaging versus white-light colonoscopy in an organized colorectal cancer screening program. *Gastrointestinal Endoscopy*, 92(3), 723–730. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2020.05.044>
56. Fujimoto, D., Muguruma, N., Okamoto, K., Fujino, Y., Kagemoto, K., Okada, Y., Takaoka, Y., Mitsui, Y., Kitamura, S., Kimura, T., Miyamoto, H., Bando, Y., Sonoda, T., & Takayama, T. (2018). Linked color imaging enhances endoscopic detection of sessile serrated adenoma/polyps. *Endoscopy International Open*, 6(3), E322–E334. <https://doi.org/10.1055/s-0043-124469>
57. Lee, H. H., & Lee, B. I. (2018). Image-enhanced endoscopy in lower gastrointestinal diseases: Present and future. *Clinical Endoscopy*, 51(6), 534–540. <https://doi.org/10.5946/ce.2018.187>
58. Chang, W. Y., & Chiu, H. M. (2022). Can image-enhanced endoscopy improve adenoma detection rate? *Digestive Endoscopy*, 34(2), 284–296. <https://doi.org/10.1111/den.14102>
59. Houwen, B. B. S. L., Hassan, C., Coupé, V. M. H., Greuter, M. J. E., Hazewinkel, Y., Vleugels, J. L. A., Antonelli, G., Bustamante-Balén, M., Coron, E., Cortas, G. A., Dinis-Ribeiro, M., Dobru, D. E., East, J. E., Iacucci, M., Jover, R., Kuvaev, R., Neumann, H., Pellisé, M., Puig, I., Rutter, M. D., Saunders, B., Tate, D. J., Mori, Y., Longcroft-Wheaton, G., Bisschops, R., & Dekker, E. (2022). Definition of competence standards for optical diagnosis of diminutive colorectal polyps: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Position Statement. *Endoscopy*, 54(1), 88–99. <https://doi.org/10.1055/a-1689-5130>
60. Kaltenbach, T., Anderson, J. C., Burke, C. A., Dominitz, J. A., Gupta, S., Lieberman, D., Robertson, D. J., Shaikat, A., Syngal, S., & Rex, D. K. (2020). Endoscopic removal of colorectal lesions-Recommendations by the U.S. Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology*, 158(4), 1095–1129. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.12.018>



61. Saito, Y., Oka, S., Kawamura, T., Shimoda, R., Sekiguchi, M., Tamai, N., Hotta, K., Matsuda, T., Misawa, M., Tanaka, S., Iriguchi, Y., Nozaki, R., Yamamoto, H., Yoshida, M., & Fujimoto, K., & Inoue, H. (2021). Colonoscopy screening and surveillance guidelines. *Digestive Endoscopy*, 33(4), 486–519. <https://doi.org/10.1111/den.13972>
62. Tanaka, S., Kashida, H., Saito, Y., Yahagi, N., Yamano, H., Saito, S., Hisabe, T., Yao, T., Watanabe, M., Yoshida, M., Saitoh, Y., Tsuruta, O., Sugihara, K. I., Igarashi, M., Toyonaga, T., Ajioka, Y., Kusunoki, M., Koike, K., Fujimoto, K., & Tajiri, H. (2020). Japan Gastroenterological Endoscopy Society guidelines for colorectal endoscopic submucosal dissection/endoscopic mucosal resection. *Digestive Endoscopy*, 32(2), 219–239. <https://doi.org/10.1111/den.13545>
63. Adamiec, C., Folwarski, M., Dubowik, M., Adrych, K., Kaźmierczak-Siedlecka, K., & Makarewicz, W. (2022). Kudo's pit pattern classification for in vivo optical diagnosis and discrimination of advanced colorectal polyps. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 26(8), 2832–2839. [https://doi.org/10.26355/eurrev\\_202204\\_28613](https://doi.org/10.26355/eurrev_202204_28613)
64. Li, M., Ali, S. M., Umm-a-Omarah Gilani, S., Liu, J., & Li, Y. Q., & Zuo, X. L. (2014). Kudo's pit pattern classification for colorectal neoplasms: A meta-analysis. *World Journal of Gastroenterology*, 20(35), 12649–12656. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i35.12649>
65. Singh, R., Ovenden, A., & Ruszkiewicz, A. (2014). A randomised controlled trial comparing the modified Sano's versus the NICE classifications using narrow band imaging with near focus magnification in differentiating colorectal polyps. *Gastrointestinal Endoscopy*, 79(5, Suppl.), AB162–AB163. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2014.02.156>
66. Kobayashi, S., Yamada, M., Takamaru, H., Sakamoto, T., Matsuda, T., Sekine, S., Igarashi, Y., & Saito, Y. (2019). Diagnostic yield of the Japan NBI Expert Team (JNET) classification for endoscopic diagnosis of superficial colorectal neoplasms in a large-scale clinical practice database. *United European Gastroenterology Journal*, 7(7), 914–923. <https://doi.org/10.1177/2050640619845987>



67. Sano, Y., Hirata, D., & Saito, Y. (2018). Japan NBI Expert Team classification: Narrow-band imaging magnifying endoscopic classification of colorectal tumors. *Digestive Endoscopy*, 30(4), 543–545. <https://doi.org/10.1111/den.13072>
68. Wang, Y., Li, W. K., Wang, Y. D., & Liu, K. L., & Wu, J. (2021). Diagnostic performance of narrow-band imaging international colorectal endoscopic and Japanese narrow-band imaging expert team classification systems for colorectal cancer and precancerous lesions. *World Journal of Gastrointestinal Oncology*, 13(1), 58–68. <https://doi.org/10.4251/wjgo.v13.i1.58>
69. Vilkoite, I., Mežmale, L., Tolmanis, I., Meri, H. A., Veide, L., Dzērve, Z., & et al. (2022). Comparison of NICE classification for optical diagnosis of colorectal polyps and morphology of removed lesions depending on localisation in colon. *Proceedings of the Latvian Academy of Sciences. Section B. Natural, Exact, and Applied Sciences*, 76(5–6), 650–656. <https://doi.org/10.2478/prolas-2022-0100>
70. Brule, C., Pioche, M., Albouys, J., Rivory, J., Geyl, S., Legros, R., Rostain, F., Dahan, M., Lepetit, H., Sautereau, D., Ponchon, T., Auditeau, E., & Jacques, J. (2022). The COlorectal NEoplasia Endoscopic Classification to Choose the Treatment classification for identification of large laterally spreading lesions lacking submucosal carcinomas: A prospective study of 663 lesions. *United European Gastroenterology Journal*, 10(1), 80–92. <https://doi.org/10.1002/ueg2.12194>
71. Bonniaud, P., Jacques, J., Lambin, T., Gonzalez, J. M., Dray, X., Coron, E., Leblanc, S., Chevaux, J. B., Léger-Nguyen, F., Hamel, B., Lienhart, I., Rivory, J., Ponchon, T., Saurin, J. C., Monzy, F., Legros, R., Lépilliez, V., Subtil, F., Barret, M., & Pioche, M. (2022). Endoscopic characterization of colorectal neoplasia with different published classifications: Comparative study involving CONECCT classification. *Endoscopy International Open*, 10(1), E145–E153. <https://doi.org/10.1055/a-1613-5328>
72. Jiang, Y., Wang, J., Chen, Y., Sun, H., Dong, Z., & Xu, S. (2022). Discrepancy between forceps biopsy and resection in colorectal polyps: A 1686 paired



- screening-therapeutic colonoscopic finding. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 18, 561–569. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S358708>
73. Puig, I., & Kaltenbach, T. (2018). Optical diagnosis for colorectal polyps: A useful technique now or in the future? *Gut and Liver*, 12(4), 385–392. <https://doi.org/10.5009/gnl17137>
74. Rees, C. J., Rajasekhar, P. T., Wilson, A., Close, H., Rutter, M. D., Saunders, B. P., East, J. E., Maier, R., Moorghen, M., Muhammad, U., Hancock, H., Jayaprakash, A., MacDonald, C., Ramadas, A., & Dhar, A., & Mason, J. M. (2017). Narrow band imaging optical diagnosis of small colorectal polyps in routine clinical practice: The Detect Inspect Characterise Resect and Discard 2 (DISCARD 2) study. *Gut*, 66(5), 887–895. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-310584>
75. Ebigbo, A., & Nagl, S. (2024). Endoscopic assessment of local resectability of colorectal malignancies. *Visceral Medicine*, 40(3), 110-115. <https://doi.org/10.1159/000538317>
76. Nagai, M., Suzuki, S., Minato, Y., Ishibashi, F., Mochida, K., Ohata, K., & Morishita, T. (2023). Detecting colorectal lesions with image-enhanced endoscopy: An updated review from clinical trials. *Clinical Endoscopy*, 56(5), 553-562. <https://doi.org/10.5946/ce.2023.055>
77. Kaosombatwattana, U., Yamamura, T., Limsrivilai, J., Nakamura, M., Leelakusolvong, S., Hirooka, Y., & Goto, H. (2019). Preoperative endoscopic predictors of severe submucosal fibrosis in colorectal tumors undergoing endoscopic submucosal dissection. *Endoscopy International Open*, 7(4), E421-E430. <https://doi.org/10.1055/a-0848-8225>
78. Hwang, M. J., Kim, K. O., Kim, A. L., Lee, S. H., Jang, B. I., & Kim, T. N. (2018). Histologic discrepancy between endoscopic forceps biopsy and endoscopic mucosal resection specimens of colorectal polyp in actual clinical practice. *Intestinal Research*, 16(3), 475-483. <https://doi.org/10.5217/ir.2018.16.3.475>
79. Iwata, K., Mikami, Y., Kato, M., Yahagi, N., & Kanai, T. (2021). Pathogenesis and management of gastrointestinal inflammation and fibrosis: From inflammatory



- bowel diseases to endoscopic surgery. *Inflammation and Regeneration*, 41(1), Article 21. <https://doi.org/10.1186/s41232-021-00174-7>
80. Maresca, R., Calabrese, G., Marchitto, S. A., Schepis, T., Pecere, S., Maida, M., Spada, C., Sferrazza, S., Barbaro, F., & Nardone, O. M. (2025). Advanced diagnostic and resection endoscopic techniques in managing colitis-associated neoplasia: Standard of care or still utopia? *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 78, Article 102051. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2025.102051>
81. Kandel, P., & Wallace, M. B. (2017). Colorectal endoscopic mucosal resection (EMR). *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 31(4), 455-471. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2017.05.006>
82. Leclercq, P., Plomteux, O., Vansteenberge, S., Radermacher, J., Bletard, N., Jacques, J., Huberty, V., Chaussade, S., Pioche, M., Napoleon, B., Saurin, J. C., Lepilliez, V., Leblanc, S., Lambin, T., Winkler, M., Benamouzig, R., Subtil, F., Rostain, F., & Deprez, P. H. (2023). Residual malignant cells are present on endoscopic instruments and/or working channel in almost half of the cases after endoscopic biopsies for cancer or ESD. *Endoscopy*, 55(S 02), S39-S40. <https://doi.org/10.1055/s-0043-1765093>
83. Backes, Y., Seerden, T. C. J., van Gestel, R. S. F. E., Kranenburg, O., Ubink, I., Schiffelers, R. M., van Straten, D., van der Capellen, M. S., van de Weerd, S., de Leng, W. W. J., Siersema, P. D., Offerhaus, G. J. A., Morsink, F. H., Ramphal, W., Terhaar Sive Droste, J., van Lent, A. U. G., Geesing, J. M. J., Vleggaar, F. P., Elias, S. G., ... Moons, L. M. G. (2019). Tumor seeding during colonoscopy as a possible cause for metachronous colorectal cancer. *Gastroenterology*, 157(5), 1222-1232.e4. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.07.062>
84. Lam, A. Y., Lee, J. K., Merchant, S., Jensen, C. D., Sedki, M., & Corley, D. A. (2023). Biopsy of non-tumor sites after biopsy of a colorectal cancer is not associated with metachronous cancers: A case-control study. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 21(2), 487-496.e3. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2022.05.006>



85. Pouw, R. E., Barret, M., Biermann, K., Bisschops, R., Czakó, L., Gecse, K. B., de Hertogh, G., Hucl, T., Iacucci, M., Jansen, M., Rutter, M., Savarino, E., Spaander, M. C. W., Schmidt, P. T., Vieth, M., Dinis-Ribeiro, M., & van Hooft, J. E. (2021). Endoscopic tissue sampling - Part 1: Upper gastrointestinal and hepatopancreatobiliary tracts. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*, 53(11), 1174-1188. <https://doi.org/10.1055/a-1611-5091>
86. Antenucci, T., & Arena, R. (2025). Endoscopic strategies for the management of locally recurrent colorectal adenomas. *Annals of Gastroenterology*, 38(6), 1-7. <https://doi.org/10.20524/aog.2025.1002>
87. Xu, J. F., Yang, L., Jin, P., & Sheng, J. Q. (2016). Endoscopic approach for superficial colorectal neoplasms. *Gastrointestinal Tumors*, 3(2), 69-80. <https://doi.org/10.1159/000447128>
88. Arezzo, A., Passera, R., Marchese, N., Galloro, G., Manta, R., & Cirocchi, R. (2016). Systematic review and meta-analysis of endoscopic submucosal dissection vs endoscopic mucosal resection for colorectal lesions. *United European Gastroenterology Journal*, 4(1), 18-29. <https://doi.org/10.1177/2050640615585470>
89. Seo, M., Song, E. M., Kim, G. U., Hwang, S. W., Park, S. H., Yang, D. H., Kim, K. J., Ye, B. D., Myung, S. J., Yang, S. K., & Byeon, J. S. (2017). Local recurrence and subsequent endoscopic treatment after endoscopic piecemeal mucosal resection with or without precutting in the colorectum. *Intestinal Research*, 15(4), 502-510. <https://doi.org/10.5217/ir.2017.15.4.502>
90. Belderbos, T. D., Leenders, M., Moons, L. M., & Siersema, P. D. (2014). Local recurrence after endoscopic mucosal resection of nonpedunculated colorectal lesions: Systematic review and meta-analysis. *Endoscopy*, 46(5), 388-402. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1364970>
91. Keklikkiran, Ç., & Özdoğan, O. C. (2019). Thermal ablation of mucosal defect margins reduces adenoma recurrence after colonic endoscopic mucosal resection.



<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.10.003>

92. Sidhu, M., Shahidi, N., Gupta, S., Desomer, L., Vosko, S., Arnout van Hattem, W., Hourigan, L. F., Lee, E. Y. T., Moss, A., Raftopoulos, S., Heitman, S. J., Williams, S. J., Zanati, S., Tate, D. J., Burgess, N., & Bourke, M. J. (2021). Outcomes of thermal ablation of the mucosal defect margin after endoscopic mucosal resection: A prospective, international, multicenter trial of 1000 large nonpedunculated colorectal polyps. *Gastroenterology*, 161(1), 163-170.e3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.03.044>
93. Oh, C. K., Cho, Y. S., Lee, S. H., & Lee, B. I. (2023). Anchoring endoscopic mucosal resection versus conventional endoscopic mucosal resection for large nonpedunculated colorectal polyps: A randomized controlled trial. *Endoscopy*, 55(2), 158-164. <https://doi.org/10.1055/a-1884-7849>
94. Michielan, A., Merola, E., Vieceli, F., Rogger, T. M., Crispino, F., Sartori, C., Decarli, N. L., de Pretis, G., & de Pretis, N. (2023). Recurrence rates after piecemeal endoscopic mucosal resection of large colorectal laterally spreading tumors. *Annals of Gastroenterology*, 36(2), 195-202. <https://doi.org/10.20524/aog.2023.0774>
95. Van der Voort, V. R. H., Moons, L. M. G., de Graaf, W., Schrauwen, R. W. M., Hazen, W. L., Seerden, T. C. J., Vleggaar, F. P., & Didden, P. (2022). Efficacy and safety of cap-assisted endoscopic mucosal resection for treatment of nonlifting colorectal polyps. *Endoscopy*, 54(5), 509-514. <https://doi.org/10.1055/a-1559-2391>
96. Gao, X., Huang, S., Wang, Y., Peng, Q., Li, W., Zou, Y., Han, Z., Cai, J., Luo, Y., Ye, Y., Li, A., Bai, Y., Chen, Y., Liu, S., & Li, Y. (2022). Modified cap-assisted endoscopic mucosal resection versus endoscopic submucosal dissection for the treatment of rectal neuroendocrine tumors  $\leq 10$  mm: A randomized noninferiority trial. *American Journal of Gastroenterology*, 117(12), 1982-1989. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001914>



97. Jo, I. H., Kim, H. G., Cho, Y. S., Lee, H. J., Kim, E. R., Lee, Y. J., Hwang, S. W., Kim, K. O., Lee, J., Choi, H. S., Jung, Y., & Moon, C. M. (2025). Risk factors for perforation in endoscopic treatment for early colorectal cancer: A nationwide ENTER-K study. *Gut and Liver*, 19(1), 95-107. <https://doi.org/10.5009/gnl240210>
98. So, H., Yoo, S. H., Han, S., Kim, G. U., Seo, M., Hwang, S. W., Yang, D. H., & Byeon, J. S. (2017). Efficacy of precut endoscopic mucosal resection for treatment of rectal neuroendocrine tumors. *Clinical Endoscopy*, 50(6), 585-591. <https://doi.org/10.5946/ce.2017.039>
99. Zhang, X. Q., Sang, J. Z., Xu, L., Mao, X. L., Li, B., Zhu, W. L., Yang, X. Y., Yu, C. H. (2022). Endoscopic mucosal resection-precutting vs conventional endoscopic mucosal resection for sessile colorectal polyps sized 10-20 mm. *World Journal of Gastroenterology*, 28(45), 6397-6409. <https://doi.org/10.3748/wjg.v28.i45.6397>
100. Wang, S., Zhang, Q., Meng, L. R., Wu, Y., Fong, P., & Zhou, W. (2024). Comparative meta-analysis of cold snare polypectomy and endoscopic mucosal resection for colorectal polyps: Assessing efficacy and safety. *PeerJ*, 12, Article e18757. <https://doi.org/10.7717/peerj.18757>
101. Chaptini, L. A., Jalloul, S., & Karam, K. (2024). Cold snare polypectomy: A closer look at the efficacy and limitations for polyps 10-20 mm in size. *World Journal of Gastrointestinal Endoscopy*, 16(8), 445-450. <https://doi.org/10.4253/wjge.v16.i8.445>
102. Ferdinande, K., Desomer, L., De Looze, D., & Tate, D. J. (2024). Colonic polypectomy in 2024: Hot or cold? *Acta Gastro-Enterologica Belgica*, 87(4), 505-516. <https://doi.org/10.51821/87.4.13199>
103. Kamal, F., Khan, M. A., Lee-Smith, W., Khan, Z., Sharma, S., Tombazzi, C., Ahmad, D., Ismail, M. K., Howden, C. W., & Binmoeller, K. F. (2020). Underwater vs conventional endoscopic mucosal resection in the management of colorectal polyps: A systematic review and meta-analysis. *Endoscopy International Open*, 8(10), E1264-E1272. <https://doi.org/10.1055/a-1214-5692>
104. Chien, H. C., Uedo, N., & Hsieh, P. H. (2019). Comparison of underwater and conventional endoscopic mucosal resection for removing sessile colorectal polyps:



- A propensity-score matched cohort study. *Endoscopy International Open*, 7(11), E1528-E1536. <https://doi.org/10.1055/a-1007-1578>
105. Wang, X., Wang, Y., Cao, X., Zhang, C., & Miao, L. (2024). Underwater versus conventional endoscopic mucosal resection for  $\geq 10$  mm sessile or flat colorectal polyps: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*, 19(3), Article e0299931. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0299931>
106. Akintoye, E., Kumar, N., Aihara, H., Nas, H., & Thompson, C. C. (2016). Colorectal endoscopic submucosal dissection: A systematic review and meta-analysis. *Endoscopy International Open*, 4(10), E1030-E1044. <https://doi.org/10.1055/s-0042-114774>
107. Bronswijk, M., Rasschaert, G., Hayashi, Y., & Yamamoto, H. (2023). Colorectal endoscopic submucosal dissection: A review on patient selection and indications. *Acta Gastro-Enterologica Belgica*, 86(1), 36-46. <https://www.ageb.be/ageb-journal/ageb-volume/ageb-article/2077>
108. Gweon, T. G., & Yang, D. H. (2023). Management of complications related to colorectal endoscopic submucosal dissection. *Clinical Endoscopy*, 56(4), 423-432. <https://doi.org/10.5946/ce.2023.104>
109. Maione, F., Chini, A., Aprea, G., Dinuzzi, V. P., & De Palma, G. D. (2021). Indication and results of endoscopic submucosal dissection for right located lateral spreading tumors. *Annals of Laparoscopic and Endoscopic Surgery*, 6, Article 46. <https://doi.org/10.21037/ales-20-94>
110. Dell'Anna, G., Fasulo, E., Cecinato, P., Barbara, G., Barchi, A., Viale, E., Esposito, D., Grillo, S., Sassatelli, R., Malesci, A., Massironi, S., Annese, V., Fuccio, L., Facciorusso, A., Donatelli, G., Danese, S., & Azzolini, F. (2025). Endoscopic submucosal dissection (ESD) for the management of fibrotic non-lifting colorectal lesions (NLCLs): Results from a large multicenter retrospective study. *Cancers*, 17(7), Article 1242. <https://doi.org/10.3390/cancers17071242>
111. Kawaguti, F. S., Okazaki, O., Miyajima, N. T., Segateli, V., Marques, C. F. S., Nahas, C. S. R., Martins, B. C., Nahas, S. C., Junior, U. R., & Filho, F. M. (2019). Two-step ESD: An option for en-bloc resection of extensive colorectal laterally



- spreading tumors. *Endoscopy International Open*, 7(9), E1092-E1096. <https://doi.org/10.1055/a-0887-4294>
112. Libânio, D., Pimentel-Nunes, P., Bastiaansen, B., Bisschops, R., Bourke, M. J., Deprez, P. H., Esposito, G., Lemmers, A., Leclercq, P., Maselli, R., Messmann, H., Pech, O., Pioche, M., Vieth, M., Weusten, B. L. A. M., Fuccio, L., Bhandari, P., & Dinis-Ribeiro, M. (2023). Endoscopic submucosal dissection techniques and technology: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) technical review. *Endoscopy*, 55(4), 361-389. <https://doi.org/10.1055/a-2031-0874>
113. Su, Y. F., Cheng, S. W., Chang, C. C., & Kang, Y. N. (2020). Efficacy and safety of traction-assisted endoscopic submucosal dissection: A meta-regression of randomized clinical trials. *Endoscopy*, 52(5), 338-348. <https://doi.org/10.1055/a-1106-3761>
114. Singh, R. R., Nanavati, J., Gopakumar, H., & Kumta, N. A. (2023). Colorectal endoscopic submucosal dissection in the West: A systematic review and meta-analysis. *Endoscopy International Open*, 11(11), E1082-E1091. <https://doi.org/10.1055/a-2181-5929>
115. Tamaru, Y., Kuwai, T., Kuroki, K., Kohno, H., & Ishaq, S. (2019). Usefulness and safety of colorectal precutting EMR and hybrid endoscopic submucosal dissection for sessile serrated polyps with use of a novel multifunctional snare. *VideoGIE*, 4(6), 276-278. <https://doi.org/10.1016/j.vgie.2019.02.008>
116. Wang, X. Y., Chai, N. L., Linghu, E. Q., Li, H. K., Zhai, Y. Q., Feng, X. X., Zhang, W. G., Zou, J. L., Li, L. S., & Xiang, J. Y. (2020). Efficacy and safety of hybrid endoscopic submucosal dissection compared with endoscopic submucosal dissection for rectal neuroendocrine tumors and risk factors associated with incomplete endoscopic resection. *Annals of Translational Medicine*, 8(6), Article 368. <https://doi.org/10.21037/atm.2020.02.25>
117. Okamoto, Y., Oka, S., Tanaka, S., Nagata, S., Kunihiro, M., Kuwai, T., Hiraga, Y., Onogawa, S., Mizumoto, T., Okanobu, H., Akagi, M., & Chayama, K. (2022). Indications and outcomes of colorectal hybrid endoscopic submucosal dissection:



- A large multicenter 10-year study. *Surgical Endoscopy*, 36(3), 1894-1902. <https://doi.org/10.1007/s00464-021-08471-5>
118. McCarty, T. R., Bazarbashi, A. N., Thompson, C. C., & Aihara, H. (2021). Hybrid endoscopic submucosal dissection (ESD) compared with conventional ESD for colorectal lesions: A systematic review and meta-analysis. *Endoscopy*, 53(10), 1048-1058. <https://doi.org/10.1055/a-1266-1855>
119. Fuccio, L., Hassan, C., Ponchon, T., Mandolesi, D., Farioli, A., Cucchetti, A., Frazzoni, L., Bhandari, P., Bellisario, C., Bazzoli, F., & Repici, A. (2017). Clinical outcomes after endoscopic submucosal dissection for colorectal neoplasia: A systematic review and meta-analysis. *Gastrointestinal Endoscopy*, 86(1), 74-86.e17. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2017.02.024>
120. Maselli, R., Spadaccini, M., Belletrutti, P. J., Galtieri, P. A., Attardo, S., Carrara, S., Anderloni, A., Fugazza, A., Ferrara, E. C., Pellegatta, G., Iannone, A., Hassan, C., & Repici, A. (2022). Endoscopic submucosal dissection for colorectal neoplasia: Outcomes and predictors of recurrence. *Endoscopy International Open*, 10(1), E127-E134. <https://doi.org/10.1055/a-1551-3058>
121. Li, H., Hong, Y., Yao, L., Ji, X., Chen, D., Tao, M., Yan, H., Chen, J., Wang, L., Xu, L., Wang, L., Luo, E., Cai, J., & Wei, W. (2024). Hybrid versus conventional endoscopic submucosal dissection for laterally spreading tumors (LSTs): A retrospective multicenter study. *JGH Open*, 8(12), Article e70066. <https://doi.org/10.1002/jgh3.70066>
122. Gupta, S., Miskovic, D., Bhandari, P., Dolwani, S., McKaig, B., Pullan, R., Rembacken, B., Riley, S., Rutter, M. D., Suzuki, N., Tsiamoulos, Z., Valori, R., Vance, M. E., Faiz, O. D., Saunders, B. P., & Thomas-Gibson, S. (2013). A novel method for determining the difficulty of colonoscopic polypectomy. *Frontline Gastroenterology*, 4(4), 244-248. <https://doi.org/10.1136/flgastro-2013-100331>
123. Tate, D. J., Desomer, L., Klein, A., Brown, G., Hourigan, L. F., Lee, E. Y., Moss, A., Ormonde, D., Raftopoulos, S., Singh, R., Williams, S. J., Zanati, S., Byth, K., & Bourke, M. J. (2017). Adenoma recurrence after piecemeal colonic EMR is



- predictable: The Sydney EMR recurrence tool. *Gastrointestinal Endoscopy*, 85(3), 647-656.e6. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2016.11.027>
124. Gomez Cifuentes, J. D., Berger, S., Caskey, K., Jove, A., Sealock, R., Hair, C., Velez, M., Jarbrink-Sehgal, M., Thrift, A. P., da Costa, W. L., Jr., & Gyanprakash, K. (2023). New model to predict recurrence after endoscopic mucosal resection of non-pedunculated colonic polyps  $\geq 20$  mm. *Digestive Diseases and Sciences*, 68(10), 3935-3942. <https://doi.org/10.1007/s10620-023-08054-5>
125. Kastenber, D., Bertiger, G., & Brogadir, S. (2018). Bowel preparation quality scales for colonoscopy. *World Journal of Gastroenterology*, 24(26), 2833-2843. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i26.2833>
126. Ichimasa, K., Kudo, S. E., Miyachi, H., Kouyama, Y., Misawa, M., & Mori, Y. (2021). Risk stratification of T1 colorectal cancer metastasis to lymph nodes: Current status and perspective. *Gut and Liver*, 15(6), 818-826. <https://doi.org/10.5009/gnl20224>
127. Teo, N. Z., Wijaya, R., & Ngu, J. C. (2020). Management of malignant colonic polyps. *Journal of Gastrointestinal Oncology*, 11(3), 469-474. <https://doi.org/10.21037/jgo.2020.02.07>
128. Kudo, S., Lambert, R., Allen, J. I., Fujii, H., Fujii, T., Kashida, H., Matsuda, T., Mori, M., Saito, H., Shimoda, T., Tanaka, S., Watanabe, H., Sung, J. J., Feld, A. D., Inadomi, J. M., O'Brien, M. J., Lieberman, D. A., Ransohoff, D. F., Soetikno, R. M., & Hurlstone, P. D. (2008). Nonpolypoid neoplastic lesions of the colorectal mucosa. *Gastrointestinal Endoscopy*, 68(4 Suppl.), S3-S47. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2008.07.052>
129. Singh, R., Jayanna, M., Navadgi, S., Ruszkiewicz, A., Saito, Y., & Uedo, N. (2013). Narrow-band imaging with dual focus magnification in differentiating colorectal neoplasia. *Digestive Endoscopy*, 25(Suppl. 2), 16-20. <https://doi.org/10.1111/den.12075>
130. Kanao, H., Tanaka, S., Oka, S., Hirata, M., Yoshida, S., & Chayama, K. (2009). Narrow-band imaging magnification predicts the histology and invasion depth of



- colorectal tumors. *Gastrointestinal Endoscopy*, 69(3, Pt. 2), 631-636. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2008.08.028>
131. Ткачов, В. С., Клименко, А. В., & Кіосов, О. М. (2024). Діагностична точність ендоскопічного оптичного оцінювання та щипцевої біопсії порівняно з патогістологічними знахідками пухлин товстої кишки, що поширюються латерально. *Патологія*, 21(2), 106–112. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2024.2.302882>
132. Tkachov, V., & Kiosov, O. (2025). Comparative diagnostic performance of endoscopic classifications for predicting histopathology in large laterally spreading colorectal tumors. *Galician Medical Journal*, Article e-GMJ2025-A08. <https://doi.org/10.21802/e-GMJ2025-A08>
133. Ткачов, В. С., & Стешенко, А. О. (2022). Діагностична ефективність оптичного методу в порівнянні з щипцевою біопсією для гранулярного змішаного типу пухлин товстої кишки, що поширюються латерально. *Тези за матеріалами: XVI Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної медицини»*, 193–195. <https://dspace.zsmu.edu.ua/bitstream/123456789/18730/1/c193-195.pdf>.
134. Steshenko, A., Tkachov, V., Kiosov, O., & Klymenko, A. (2023). Comparison of optical evaluation vs forceps biopsy for dysplasia/cancer detection in mixed and homogenous subtype of large granular laterally spreading tumors. *Endoscopy*, 55(S 02), S207. <https://doi.org/10.1055/s-0043-1765546>
135. Ткачов, В.С. (2023). Порівняння діагностичної ефективності оптичного методу і щипцевої біопсії для виявлення диспластичних і злоякісних змін у різних підтипах гранулярних пухлин товстої кишки, що поширюються латерально. *Збірник тез доповідей 83 Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної медицини і фармації – 2023»*, 56–57. <https://dspace.mphu.edu.ua/bitstream/123456789/19169/1/c56-57.pdf>.
136. Tkachov, V., Kiosov, O., & Klymenko, A. (2024). Assessing dysplasia/cancer in large non-granular and homogenous granular laterally spreading tumors: Optical



- evaluation versus forceps biopsy. *Endoscopy*, 56(S 02), S333. <https://doi.org/10.1055/s-0044-1783507>
137. Tkachov, V., Kiosov, O., & Klymenko, A. (2025). Assessing dysplasia/cancer in large granular mixed laterally spreading tumors: Endoscopic classifications versus forceps biopsy. *Endoscopy*, 57(S 02), S361–S362. <https://doi.org/10.1055/s-0045-1805904>
138. Tkachov, V., & Klymenko, A. (2026). Die Kombination endoskopischer Klassifikationen erhöht deren diagnostische Effektivität zur histologischen Vorhersage bei laterally spreading Tumors (LSTs)  $\geq 20$  mm. *Collection of Scientific Papers «ΛΟΓΟΣ»*, 16–19. <https://doi.org/10.36074/logos-19.12.2025.002>
139. Ткачов, В. С., Кіосов, О. М., & Клименко, А. В. (2025). Ендоскопічне лікування великих пухлин товстої кишки, що поширюються латерально (LSTs): порівняльне дослідження методик і результатів. *Запорізький медичний журнал*, 27(3), 193–201. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2025.3.328192>
140. Tkachov, V., Kiosov, A., & Klymenko, A. (2025). Comparison of the complications of en-bloc and piecemeal endoscopic mucosal resection of large laterally spreading tumors. *Grail of Science: International Scientific Journal*, 52, 1069–1071. <https://archive.journal-grail.science/index.php/2710-3056/issue/view/23.05.2025/40>
141. Tkachov, V., Kiosov, O., Zaitsev, S., & Klymenko, A. (2025). Analysis of factors associated with long-term recurrence after endoscopic resection of large colorectal laterally spreading tumors. *Collection of Scientific Papers «SCIENTIA»*, 182–184. <https://previous.scientia.report/index.php/archive/article/view/2931>
142. Tkachov, V., Kiosov, O., & Klymenko, A. (2026). Comparison of predictive models for recurrence after endoscopic resection of laterally spreading lesions  $\geq 20$  mm. *Collection of Scientific Papers «SCIENTIA»*, 306–308. <https://doi.org/10.36074/scientia-30.01.2026>
143. Zhang, X., Wang, Q., Jia, C., Li, D., Lv, Z., & Yang, J. (2022). Role of atrial natriuretic peptide receptor in inhibition of laterally spreading tumors via Wnt/ $\beta$ -



- catenin signaling. *Archives of Medical Science - Atherosclerotic Diseases*, 7, e104-e108. <https://doi.org/10.5114/amsad/151928>
144. Martinelli, M., Cascelli, N., Bartolo, O., Ciuffi, M., Mazzoccoli, C., Dieli, R., Lioy, R., Landriscina, M., Calabrese, C., & Crispo, F. (2025). The molecular landscape of colorectal laterally spreading tumors: From endoscopic subtypes to molecular targets. *International Journal of Molecular Sciences*, 26(17), Article 8445. <https://doi.org/10.3390/ijms26178445>
145. Myung, D. S., Kweon, S. S., Lee, J., Shin, I. S., Kim, S. W., Seo, G. S., Kim, H. S., & Joo, Y. E. (2017). Clinicopathological features of laterally spreading colorectal tumors and their association with advanced histology and invasiveness: An experience from Honam province of South Korea: A Honam Association for the Study of Intestinal Diseases (HASID). *PLoS ONE*, 12(10), Article e0184205. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0184205>
146. Ishigaki, T., Kudo, S. E., Miyachi, H., Hayashi, T., Minegishi, Y., Toyoshima, N., Misawa, M., Mori, Y., Kudo, T., Wakamura, K., Baba, T., Sawada, N., Ishida, F., & Hamatani, S. (2020). Treatment policy for colonic laterally spreading tumors based on each clinicopathologic feature of 4 subtypes: Actual status of pseudo-depressed type. *Gastrointestinal Endoscopy*, 92(5), 1083-1094.e6. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2020.04.033>
147. Shi, W. J., Han, J. B., Cheng, G. M., Liu, X. C., Tao, X. W., & Shan, L. Q. (2025). Pathological features and risk factors for submucosal infiltration of colorectal lateral spreading tumors. *World Journal of Gastrointestinal Surgery*, 17(8), Article 107230. <https://doi.org/10.4240/wjgs.v17.i8.107230>
148. Guo, L. H., Hu, K. F., Miao, M., Ding, Y., Zhang, X. J., & Ye, G. L. (2025). Endoscopic resection of colorectal laterally spreading tumors: Clinicopathologic characteristics and risk factors for treatment outcomes. *World Journal of Gastrointestinal Endoscopy*, 17(6), Article 106412. <https://doi.org/10.4253/wjge.v17.i6.106412>
149. Yuan, Q., Song, J., Zhang, Z., Zhang, S., & Liang, X. (2025). Predictive factors for the coexistence of colorectal lateral spreading tumors and colorectal polyps, and



- risk factors for malignancy. *BMC Gastroenterology*, 25(1), Article 731. <https://doi.org/10.1186/s12876-025-04345-5>
150. Bagrodia, A., Vaithiyam, V., & Laguduva Mohan, S. (2025). Large colorectal lesions: Expanding the boundaries of endoscopic management. *World Journal of Gastrointestinal Endoscopy*, 17(12), Article 115008. <https://doi.org/10.4253/wjge.v17.i12.115008>
151. Zhu, W. W., Yang, X., Yang, Z., Liu, J., Jia, W., Chen, X. L., Tian, Y., Gao, T. J., Sun, G. Y., Zhang, M., Liu, C. H., Yu, J. Y., Huo, J. F., & Zhao, H. N. (2025). Endoscopic treatment of large colorectal lesions: A retrospective analysis of efficacy and safety. *World Journal of Gastrointestinal Endoscopy*, 17(10), Article 110116. <https://doi.org/10.4253/wjge.v17.i10.110116>
152. Hong, J. Y., Kweon, S. S., Lee, J., Kim, S. W., Seo, G. S., Kim, H. S., & Joo, Y. E. (2018). Risk factors for procedure-related complications after endoscopic resection of colorectal laterally spreading tumors. *Medicine*, 97(41), Article e12589. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000012589>
153. Okumura, T., Hayashi, T., Kudo, S. E., Mochizuki, K., Abe, M., Sakurai, T., Kouyama, Y., Ogawa, Y., Maeda, Y., Toyoshima, N., Misawa, M., Kudo, T., Wakamura, K., Baba, T., Ishida, F., & Miyachi, H. (2023). Endoscopic submucosal dissection for colorectal neoplasms: Risk factors for local recurrence and long-term surveillance. *DEN Open*, 4(1), Article e269. <https://doi.org/10.1002/deo2.269>
154. Wei, M. T., Zhou, M. J., Li, A. A., Ofosu, A., Hwang, J. H., & Friedland, S. (2023). Multicenter evaluation of recurrence in endoscopic submucosal dissection and endoscopic mucosal resection in the colon: A Western perspective. *World Journal of Gastrointestinal Endoscopy*, 15(6), 458–468. <https://doi.org/10.4253/wjge.v15.i6.458>
155. Bragança, S., Garcia, A. C., Alexandrino, G., Oliveira, A. M., Horta, D., Lourenço, L. C., & Costa, M. N. (2024). Validation of a novel BCM model for recurrence risk prediction after mucosectomy of colorectal lateral spreading tumors in a European cohort. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*, 48(7), Article 102414. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2024.102414>



1755657611892499

## ДОДАТОК А1



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Підвищення діагностичної точності при ендоскопічному оптичному оцінюванні великих новоутворень товстої кишки, що поширюються латерально  
( назва пропозиції для впровадження )
2. Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, 69035, м.Запоріжжя, бульвар Марії Примаченко, 26; Ткачов В.С.  
( установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів )
3. Джерело інформації Ткачов В.С., Клименко А.В., Кіосов О.М. Діагностична точність ендоскопічної оптичної оцінки і щипцевої біопсії у порівнянні з патогістологічними знахідками пухлин товстої кишки, що поширюються латерально. Патологія. 2024. Т. 21, № 2(61). С. 106-112, DOI: 10.14739/2310-1237.2024.2.302882  
( назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні данні статті, № патенту тощо )
4. Впроваджено у хірургічне відділення №1 КНЦ «Міської лікарні № 8» ЗМП  
( назва лікувально-профілактичної установи )
5. Строки впровадження з лютого 2025 р. по вересень 2025 р.
6. Загальна кількість спостережень 17
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації ( п.3 )

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження
Скорочення: - строків лікування - тимчасової непрацездатності	так	так
Зменшення: - летальності - інвалідності - захворюваності - частоти розходження діагнозів, економічні показники та ін.	так	так

8. Зауваження, додатки немає

«16» 09 2025р.

Відповідальний за впровадження:  
Завідувач хірургічним відділенням

Михайло КУБРАК



1755657611892495

## ДОДАТОК А2

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

В.о. Генерального директора КНП «МЛЕ та ШМД» ЗМР

Андрій ЗАПОРОЖЧЕНКО

(керівник установи, в якій проведено впровадження)

«16» 12 2025 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Підвищення діагностичної точності при ендоскопічному оптичному оцінюванні великих новоутворень товстої кишки, що поширюються латерально  
( назва пропозиції для впровадження )
2. Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, 69035, м.Запоріжжя, бульвар Марії Примаченко, 26; Ткачов В.С.  
( установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів )
3. Джерело інформації Ткачов В.С., Клименко А.В., Кіосов О.М. Діагностична точність ендоскопічної оптичної оцінки і щипцевої біопсії у порівнянні з патогістологічними знахідками пухлин товстої кишки, що поширюються латерально. Патологія. 2024. Т. 21, № 2(61). С. 106-112. DOI: 10.14739/2310-1237.2024.2.302882  
( назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо )
4. Впроваджено у відділення ендоскопії КНП «МЛЕ та ШМД» ЗМР  
( назва лікувально-профілактичної установи )
5. Строки впровадження з червня 2025 р. по грудень 2025 р.
6. Загальна кількість спостережень 19
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації ( п.3 )

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження
Скорочення: - строків лікування - тимчасової непрацездатності	так	так
Зменшення: - летальності - інвалідності - захворюваності - частоти розходження діагнозів, економічні показники та ін.	так	так

8. Зауваження, додатки немає

«16» 12 2025 р.

Відповідальний за впровадження:  
Завідувач відділенням ендоскопії

Свєген БАРАНОВ



1755657611892499

## ДОДАТОК АЗ



«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
 Медичний директор ТОВ «ВІТАЦЕНТР»  
 Олександр ПАЗИНИЧ

керівник установи, в якій проведено впровадження)  
 «08» 2025р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Підвищення діагностичної точності при ендоскопічному оптичному оцінюванні великих новоутворень товстої кишки, що поширюються латерально  
 (назва пропозиції для впровадження)
2. Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, 69035, м.Запоріжжя, бульвар Марії Примаченко, 26; Ткачов В.С.  
 (установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)
3. Джерело інформації Ткачов В.С., Клименко А.В., Кіосов О.М. Діагностична точність ендоскопічної оптичної оцінки і щипцевої біопсії у порівнянні з патогістологічними знахідками пухлин товстої кишки, що поширюються латерально. Патологія. 2024. Т. 21, № 2(61). С. 106-112  
 (назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні данні статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено у ендоскопічне відділення ТОВ «ВІТАЦЕНТР»  
 (назва лікувально-профілактичної установи)
5. Строки впровадження з січня 2025 р. по серпень 2025 р.
6. Загальна кількість спостережень 25
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п.3)

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження
Скорочення: - строків лікування - тимчасової непрацездатності	так	так
Зменшення: - летальності - інвалідності - захворюваності - частоти розходження діагнозів, економічні показники та ін.	так	так

8. Зауваження, додатки немає

«20» 08 2025р.

Відповідальний за впровадження:  
 Завідуюча ендоскопічним відділенням

Наталія КОНОНЕНКО



1755657611892495

## ДОДАТОК А4

УКРАЇНА  
 Комунальне некомерційне підприємство  
 «ПЕРША  
 ЧЕРКАСЬКА МІСЬКА ЛІКАРНЯ»  
 код 02004947  
 вул. Дакнівська, 32, м. Черкаси, 18009  
 тел. 37-63-29, 54-02-00  
 02.02.2026 № 04-04/76  
 на № \_\_\_\_\_ від \_\_\_\_\_

З А Т В Е Р Д Ж У Ю  
 Генеральний директор  
 КНП «ПЕРША ЧЕРКАСЬКА МІСЬКА ЛІКАРНЯ»  
 Тимофій ТРОНЦЬ  
 (керівник установи, в якій проведено впровадження)  
 2026р.



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Підвищення діагностичної точності при ендоскопічному оптичному оцінюванні великих новоутворень товстої кишки, що поширюються латерально  
 ( назва пропозиції для впровадження )
- Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, 69035, м.Запоріжжя, бульвар Марії Примаченко, 26; Ткачов В.С.  
 ( установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів )
- Джерело інформації Тkachov, V., & Kiosov, O. (2025). Comparative Diagnostic Performance of Endoscopic Classifications for Predicting Histopathology in Large Laterally Spreading Colorectal Tumors. Galician Medical Journal, e-GMJ2025-A08. DOI: 10.21802/e-GMJ2025-A08  
 ( назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні данні статті, № патенту тощо )
- Впроваджено у діагностичне відділення КНП «ПЕРША ЧЕРКАСЬКА МІСЬКА ЛІКАРНЯ»  
 ( назва лікувально-профілактичної установи )
- Строки впровадження з червня 2025 р. по січень 2026 р.
- Загальна кількість спостережень 28
- Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації ( п.3 )

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження
Скорочення: - строків лікування - тимчасової непрацездатності	так	так
Зменшення: - летальності - інвалідності - захворюваності - частоти розходження діагнозів, економічні показники та ін.	так	так

8. Зауваження, додатки немає

«2» 02 2026р.

Відповідальний за впровадження:  
 Завідувач діагностичним відділенням

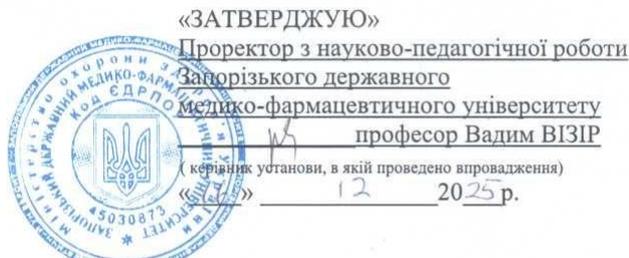


В'ячеслав ГЛАГОВСЬКИЙ



1755657611892493

## ДОДАТОК А5



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Методи підвищення діагностичної точності при ендоскопічному оптичному оцінюванні великих новоутворень товстої кишки, що поширюються латерально  
( назва пропозиції для впровадження )
  2. Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, 69035, м.Запоріжжя, бульвар Марії Примаченко, 26; Ткачов В.С.  
( установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів )
  3. Джерело інформації Ткачов В.С., Клименко А.В., Кіусов О.М. Діагностична точність ендоскопічної оптичної оцінки і щипцевої біопсії у порівнянні з патогістологічними знахідками пухлин товстої кишки, що поширюються латерально. Патологія. 2024. Т. 21, № 2(61). С. 106-112  
( назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні данні статті, № патенту тощо )
  4. Впроваджено у навчальний процес кафедри факультетської хірургії і онкології ЗДМФУ  
( назва лікувально-профілактичної установи )
  5. Строки впровадження з вересня 2025 р. по грудень 2025 р.
  6. Результати впровадження: результати дослідження Ткачова В.С. впроваджені в лекційний матеріал, практичні заняття, самостійну роботу студентів, що дозволяє розширити знання студентів про високоточну ендоскопічну оптичну діагностику новоутворень товстої кишки, що поширюються латерально.
  7. Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра факультетської хірургії і онкології ЗДМФУ.
  8. Зауваження, додатки немає
- «15» 12 2025р.

Відповідальний за впровадження:  
Завідувач кафедри факультетської хірургії  
і онкології ЗДМФУ, професор

Андрій КЛИМЕНКО



1755657611892495

## ДОДАТОК А6

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної роботи  
Запорізького державного  
медико-фармацевтичного університету  
професор Вадим ВІЗІР  
керівник установи, в якій проведено впровадження)  
«02» 2026 р.



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Методи підвищення діагностичної точності при ендоскопічному оптичному оцінюванні великих новоутворень товстої кишки, що поширюються латерально  
( назва пропозиції для впровадження )
2. Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, 69035, м.Запоріжжя, бульвар Марії Примаченко, 26; Ткачов В.С.  
( установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів )
3. Джерело інформації Ткачов В.С., Клименко А.В., Кіусов О.М. Діагностична точність ендоскопічної оптичної оцінки і щипцевої біопсії у порівнянні з патогістологічними знахідками пухлин товстої кишки, що поширюються латерально. Патологія. 2024. Т. 21, № 2(61). С. 106-112. DOI: 10.14739/2310-1237.2024.2.302882  
( назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні данні статті, № патенту тощо )
4. Впроваджено у навчальний процес кафедри загальної хірургії та післядипломної хірургічної освіти ЗДМФУ  
( назва лікувально-профілактичної установи )
5. Строки впровадження з вересня 2025 р. по лютий 2026 р.
6. Результати впровадження: результати дослідження Ткачова В.С. впроваджені в лекційний матеріал, практичні заняття, самостійну роботу студентів, що дозволяє розширити знання студентів про високоточну ендоскопічну оптичну діагностику новоутворень товстої кишки, що поширюються латерально.
7. Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра загальної хірургії та післядипломної хірургічної освіти ЗДМФУ.
8. Зауваження, додатки немає

«05» 02 2026 р.

Відповідальний за впровадження:  
Завідувач кафедри загальної хірургії  
та післядипломної хірургічної освіти ЗДМФУ,  
д.мед.н., професор

Сергій ЗАВГОРОДНІЙ



1755657611892494

## ДОДАТОК А7



1. Методи підвищення діагностичної точності при ендоскопічному оптичному оцінюванні великих новоутворень товстої кишки, що поширюються латерально  
( назва пропозиції для впровадження )
  2. Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, 69035, м.Запоріжжя, бульвар Марії Примаченко, 26; Ткачов В.С.  
( установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів )
  3. Джерело інформації Ткачов В.С., Клименко А.В., Кіусов О.М. Діагностична точність ендоскопічної оптичної оцінки і щипцевої біопсії у порівнянні з патогістологічними знахідками пухлин товстої кишки, що поширюються латерально. Патологія. 2024. Т. 21, № 2(61). С. 106-112. DOI: 10.14739/2310-1237.2024.2.302882  
( назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо )
  4. Впроваджено у навчальний процес кафедри госпітальної хірургії ЗДМФУ  
( назва лікувально-профілактичної установи )
  5. Строки впровадження з вересня 2025 р. по грудень 2025 р.
  6. Результати впровадження: результати дослідження Ткачова В.С. впроваджені в лекційний матеріал, практичні заняття, самостійну роботу студентів, що дозволяє розширити знання студентів про високоточну ендоскопічну оптичну діагностику новоутворень товстої кишки, що поширюються латерально.
  7. Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра госпітальної хірургії ЗДМФУ.
  8. Зауваження, додатки немає
- « 22 » 12 2025 р.

Відповідальний за впровадження:  
Завідувач кафедри госпітальної хірургії  
ЗДМФУ, професор

Віктор ГУБКА



1755657611892495

## ДОДАТОК Б

### СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ АВТОРОМ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Ткачов, В. С., Клименко, А. В., & Кіосов, О. М. (2024). Діагностична точність ендоскопічного оптичного оцінювання та щипцевої біопсії порівняно з патогістологічними знахідками пухлин товстої кишки, що поширюються латерально. *Патологія*, 21(2), 106–112. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2024.2.302882> (Ткачов В.С. збір клінічного матеріалу, його аналіз та статистична обробка, написання статті, підготовка до друку, Клименко А.В. – редагування і остаточне затвердження статті, Кіосов О.М. – дизайн дослідження)
2. Tkachov, V., & Kiosov, O. (2025). Comparative Diagnostic Performance of Endoscopic Classifications for Predicting Histopathology in Large Laterally Spreading Colorectal Tumors. *Galician Medical Journal*, e-GMJ2025-A08. <https://doi.org/10.21802/e-GMJ2025-A08> (Ткачов В.С. - збір клінічного матеріалу, його аналіз та статистична обробка, написання статті, підготовка до друку, редагування і остаточне затвердження статті, Кіосов О.М. – дизайн дослідження)
3. Ткачов, В. С., Кіосов, О. М., & Клименко, А. В. (2025). Ендоскопічне лікування великих пухлин товстої кишки, що поширюються латерально (LSTs): порівняльне дослідження методик і результатів. *Запорізький медичний журнал*, 27(3), 193–201. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2025.3.328192> (Ткачов В.С. збір клінічного матеріалу, його аналіз та статистична обробка, написання статті, підготовка до друку, Кіосов О.М. – дизайн дослідження, Клименко А.В. – редагування і остаточне затвердження статті)
4. Ткачов, В. С., & Стешенко, А. О. (2022). Діагностична ефективність оптичного методу в порівнянні з щипцевою біопсією для гранулярного змішаного типу пухлин товстої кишки, що поширюються латерально. *Тези за матеріалами:*



XVI Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної медицини», 193–195.

<https://dspace.zsmu.edu.ua/bitstream/123456789/18730/1/c193-195.pdf> (Ткачов В.С. збір клінічного матеріалу, його аналіз та статистична обробка, написання статті, підготовка до друку, Стешенко А.О. – дизайн дослідження)

5. Steshenko, A., Tkachov, V., Kiosov, O., & Klymenko, A. (2023). Comparison of optical evaluation vs forceps biopsy for dysplasia/cancer detection in mixed and homogenous subtype of large granular laterally spreading tumors. *Endoscopy*, 55(S 02), S207. <https://doi.org/10.1055/s-0043-1765546> (Ткачов В.С. - збір клінічного матеріалу, його аналіз та статистична обробка, написання статті, підготовка до друку, редагування і остаточне затвердження статті, Стешенко А.О., Кіосов О.М.. – дизайн дослідження, Клименко А.В. – остаточне затвердження статті)

6. Ткачов, В.С. (2023). Порівняння діагностичної ефективності оптичного методу і щипцевої біопсії для виявлення диспластичних і злоякісних змін у різних підтипах гранулярних пухлин товстої кишки, що поширюються латерально. *Збірник тез доповідей 83 Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної медицини і фармації – 2023»*, 56–57. <https://dspace.mphu.edu.ua/bitstream/123456789/19169/1/c56-57.pdf>.

7. Tkachov, V., Kiosov, O., & Klymenko, A. (2024). Assessing dysplasia/cancer in large non-granular and homogenous granular laterally spreading tumors: Optical evaluation versus forceps biopsy. *Endoscopy*, 56(S 02), S333. <https://doi.org/10.1055/s-0044-1783507> (Ткачов В.С. збір клінічного матеріалу, його аналіз та статистична обробка, написання статті, підготовка до друку, Кіосов О.М. – дизайн дослідження, Клименко А.В. – редагування і остаточне затвердження статті)

8. Tkachov, V., Kiosov, O., & Klymenko, A. (2025). Assessing dysplasia/cancer in large granular mixed laterally spreading tumors: Endoscopic classifications versus forceps biopsy. *Endoscopy*, 57(S 02), S361–S362.



<https://doi.org/10.1055/s-0045-1805904> (Ткачов В.С. збір клінічного матеріалу, його аналіз та статистична обробка, написання статті, підготовка до друку, Кіосов О.М. – дизайн дослідження, Клименко А.В. – редагування і остаточне затвердження статті)

9. Tkachov, V., Kiosov, A., & Klymenko, A. (2025). Comparison of the complications of en-bloc and piecemeal endoscopic mucosal resection of large laterally spreading tumors. *Grail of Science: International Scientific Journal*, 52, 1069–1071.

<https://archive.journal-grail.science/index.php/2710-3056/issue/view/23.05.2025/40>

(Ткачов В.С. збір клінічного матеріалу, його аналіз та статистична обробка, написання статті, підготовка до друку, Кіосов О.М. – дизайн дослідження, Клименко А.В. – редагування і остаточне затвердження статті)

10. Tkachov, V., Kiosov, O., Zaitsev, S., & Klymenko, A. (2025). Analysis of factors associated with long-term recurrence after endoscopic resection of large colorectal laterally spreading tumors. *Collection of Scientific Papers «SCIENTIA»*, 182–184.

<https://previous.scientia.report/index.php/archive/article/view/2931> (Ткачов В.С. збір клінічного матеріалу, його аналіз та статистична обробка, написання статті, підготовка до друку, Кіосов О.М. – дизайн дослідження, Зайцев С.Є. – редагування статті, Клименко А.В. – редагування і остаточне затвердження статті)

11. Tkachov, V., Kiosov, O., & Klymenko, A. (2026). Comparison of predictive models for recurrence after endoscopic resection of laterally spreading lesions  $\geq 20$  mm. *Collection of Scientific Papers «SCIENTIA»*, 306-308. <https://doi.org/10.36074/scientia-30.01.2026>

(Ткачов В.С. збір клінічного матеріалу, його аналіз та статистична обробка, написання статті, підготовка до друку, Кіосов О.М. – дизайн дослідження, Клименко А.В. – редагування і остаточне затвердження статті)

12. Tkachov, V., & Klymenko, A. (2026). Die Kombination endoskopischer Klassifikationen erhöht deren diagnostische Effektivität zur histologischen Vorhersage bei laterally spreading Tumors (LSTs)  $\geq 20$  mm [The combination of endoscopic classifications increases their diagnostic effectiveness for histological prediction in laterally spreading tumors (LSTs)  $\geq 20$  mm.]. *Der Sammlung wissenschaftlicher Arbeiten «ΛΟΓΟΣ» zu den Materialien der IX internationalen wissenschaftlich-praktischen*



1755657611892498

*Konferenz «Grundlagen der modernen wissenschaftlichen Forschung», 289–292.*

<https://archive.logos-science.com/index.php/conference-proceedings/issue/view/44/44>

*(Ткачов В.С. збір клінічного матеріалу, його аналіз та статистична обробка, написання статті, підготовка до друку, Клименко А.В. – редагування і остаточне затвердження статті)*



## ДОДАТОК В

### ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної медицини», 24–25 листопада 2022 р., Запоріжжя, Україна (*усна доповідь, публікація тез*).
2. Міжнародна конференція «ESGE DAYS 2023», 20–21 квітня 2023, Дублін, Ірландія (*постерна доповідь, публікація тез*).
3. 83 Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної медицини і фармації – 2023», 25-26 травня 2023, Запоріжжя, Україна (*усна доповідь, публікація тез*).
4. Міжнародна конференція «ESGE DAYS 2024», 25–27 квітня, Берлін, Німеччина (*постерна доповідь, публікація тез*).
5. Міжнародна конференція «ESGE DAYS 2025», 3-5 квітня, Барселона, Іспанія (*постерна доповідь, публікація тез*).
6. IV Міжнародна науково-практична конференція «OPEN SCIENCE NOWADAYS: MAIN MISSION, TRENDS AND INSTRUMENTS, PATH AND ITS DEVELOPMENT», 23 травня 2025, Відень, Австрія (*публікація тез*).
7. VIII Міжнародна науково-практична конференція «Modernization of science and its influence on global processes», 22 серпня 2025, Берн, Швейцарія (*публікація тез*).
8. Науково-практична конференція «Оновлення в діагностиці та лікуванні онкологічних захворювань UpToDate 6.0 + ESMO», 27–28 листопада, Київ, Україна (*усна доповідь*).
9. XI Міжнародна науково-практична конференція «Interdisciplinary research: scientific horizons and perspectives», 30 січня 2026, Рейк'явік, Ісландія (*публікація тез*).



1755657611892499

10. IX Міжнародна науково-практична конференція «GRUNDLAGEN DER MODERNEN WISSENSCHAFTLICHEN FORSCHUNG», 6 лютого, Цюріх, Швейцарія (публікація тез).

На електронний документ накладено: 1 (Один) підписи чи печатки:  
На момент друку копії, підписи чи печатки перевірено:  
Програмний комплекс: eSign v. 2.3.0;  
Засіб кваліфікованого електронного підпису чи печатки: ПТ Користувач ЦСК-1  
Експертний висновок: №04/05/02-1277 від 09.04.2021;  
Цілісність даних: не порушена;



1755657611892495



Підпис № 1 (реквізити підписувача та дані сертифіката)  
Підписувач: ТКАЧОВ ВЛАДИСЛАВ СЕРГІЙОВИЧ 3493303632;  
Належність до Юридічної особи: ФІЗИЧНА ОСОБА;  
Код юридичної особи в ЄДР: 3493303632;  
Серійний номер кваліфікованого сертифіката: 5E984D526F82F38F0400000045515B01D2A94C06;  
Видавець кваліфікованого сертифіката: КНЕДП АЦСК АТ КБ "ПРИВАТБАНК";  
Тип носія особистого ключа: Незахищений;  
Тип підпису: Удосконалений;  
Сертифікат: Кваліфікований;  
Час та дата підпису (позначка часу для підпису): 10:45 13.03.2026;  
Чинний на момент підпису. Підтверджено позначкою часу для підпису від АЦСК (кваліфікованого надавача електронних довірчих послуг)  
Час та дата підпису (позначка часу для даних): 10:45 13.03.2026;  
Чинний на момент підпису. Підтверджено позначкою часу для даних від АЦСК (кваліфікованого надавача електронних довірчих послуг)