

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ІМЕНІ П.Л. ШУПИКА

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

УДК 616.351-006.6-089

ГОРДІЙЧУК МИКОЛА ПРОКОПОВИЧ

ДИСЕРТАЦІЯ

ВПЛИВ СФІНКТЕРЗБЕРІГАЮЧОГО ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ,  
НЕСПРОМОЖНОСТІ АНАСТОМОЗУ НА ОНКОЛОГІЧНІ РЕЗУЛЬТАТИ  
ЛІКУВАННЯ РАКУ ПРЯМОЇ КИШКИ

Галузь знань – 22 «Охорона здоров'я»

Наукова спеціальність – 222 «Медицина»

Спеціалізація 14.01.07 – «Онкологія»

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата наук (доктора  
філософії)

Дисертація містить результати власних досліджень.

Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання  
на відповідне джерело

М.П. Гордійчук

Науковий керівник:  
Мясоедов Станіслав Дмитрович  
доктор медичних наук, професор

Київ – 2024

## АНОТАЦІЯ

Гордійчук М.П. Вплив сфінктерзберігаючого хірургічного лікування, неспроможності анастомозу на онкологічні результати лікування раку прямої кишки. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук (доктора філософії) галузі знань – 22 «Охорона здоров'я», наукової спеціальності – 222 «Медицина», спеціалізація 14.01.07 – «Онкологія». – Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Київ, 2024.

Рак прямої кишки є актуальною проблемою у зв'язку з постійним ростом захворюваності та високими показниками смертності. За оцінкою Міжнародної агенції з дослідження раку ВООЗ колоректальний рак посідає другі місця в структурі захворюваності та смертності в усьому світі. Не винятком є Україна: за останні 15 років показник захворюваності на рак прямої кишки зріс з 16,8 до 19,4 випадків на 100 тис., а смертність з 10,3 до 11,6 на 100 тис. населення. Незважаючи на сучасний рівень розвитку онкологічної науки та хірургічної техніки, має місце високий ризик виникнення неспроможності анастомозу (НА), важкого ускладнення, яке виникає після формування колоректального анастомозу і зустрічається в 3,5-21% випадках, а пов'язана з ним післяопераційна летальність досягає 6,0-39,3%.

Робота ґрунтується на проведених дослідженнях в двох когортних групах, ретроспективний аналіз з 2016 по 2019 рік, проспективний – з 2020 по 2022 рік. У дослідженні включено 466 хворих на рак нижньо-середньоампулярного відділів прямої кишки, II-III стадії, які були відібрані за критеріями включення/не включення, виключення з 634 хворих аналогічної патології оперованих у клініці кафедри онкології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика на базі КНП «Київський міський клінічний онкологічний центр» з 2016 по 2022 роки. Усі хворі приймали участь у дослідженні добровільно,

підписали інформовану добровільну згоду на проведення діагностики, лікування на проведення операції та знеболення (форма № 003-6/о затверджена Наказ МОЗ України від 08.08.2014 року № 549), а 213 пацієнтів проспективному дослідженні додатково підписали інформовану згоду, схвалену на засіданні комісії з питань етики Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика (протокол № 14 від 07.12.2020р.).

Метою дисертаційного дослідження було покращення онкологічних результатів лікування хворих на дистальний рак прямої кишки, шляхом вибору способу сфінктерзберігаючого хірургічного лікування, ранньої діагностики та профілактики неспроможності анастомозу. Відповідно до мети пацієнти розподілені за типом сфінктерзберігаючого хірургічного втручання на три групи: – 213 (45,71%) хворих з низькою передньою резекцією (НПР); – 136 (29,18%) з черевно-анальною резекцією (ЧАР) і 117 (25,11%) пацієнтів з інтрасфінктерною резекцією (ІСР). Групу з 213 хворих, яким виконано НПР з накладанням первинного коло-ректального анастомозу було розподілено на дві підгрупи: першу підгрупу – основну з 87 (40,85%) пацієнтів, яким для профілактики неспроможності анастомозу використано запропонований спосіб трансанальної інтубації (Патент України на винахід 126033 С2, 2022 р.), а у другу підгрупу порівняння – 126 (59,15%) хворих з накладеною дивертивною стомою.

Групи були співставними за статтю, віком, індексом маси тіла, шкалою ECOG, нижньо – середньоампулярною локалізацією пухлини, критеріями cTNM-pTNM ( $T_{3-4} N_0 M_0$ ) ( $T_{\text{будь-яке}} N_{1-2} M_0$ ) та морфологією пухлини, що свідчило за рандомізацію.

Усім залученим хворим проведений стандартний алгоритм діагностично-лікувальних заходів згідно (Наказ МОЗ України «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «онкологія» від 17.09.2007 р. № 554), також відповідає Уніфікованому клінічному протоколу первинної та спеціалізованої медичної допомоги

«Рак прямої кишки» – 2024 р. та рекомендаціям NCCN Version 2022-2023. Діагностична складова включала виконання загально-клінічних досліджень, визначення біохімічних показників, ФГДС, ФКС з обов'язковою біопсією, СКТ (трьох зон) органів грудної, черевної порожнини та малого тазу, МРТ органів малого тазу, ПЕТ-КТ, трансректальне сонографічне обстеження, визначення онкомаркерів СЕА, СА 19-9, консультація спеціалістів з розглядом пацієнта на мультидисциплінарному консилиумі.

На першому етапі лікування усі хворі отримали неoad'ювантну хіміопроменеву терапію (НХПТ), що включала променеву терапію (РОД – 1,8-2,2 Гр до СОД – 45-55 Гр) з одночасним призначенням капецитабіну  $825 \text{ mg/m}^2$  двічі на добу чи інфузія 5-Fu/Lv. По завершенню опромінення через 6 тижнів проводили рестадіювання, яке включало: клінічне дослідження, ФКС з біопсією та МРТ органів малого тазу, визначали ступінь регресії пухлини. Другий етап комплексного лікування – сфінктерзберігаюче хірургічне лікування з дотриманням онкологічних принципів виконували в термін 8-10 тижнів після завершення опромінювання і третій етап через 3-4 тижні після хірургічного – ад'ювантна поліхіміотерапія (АПХТ) за схемою FOLFOX-6 чи CAPEOX впродовж 12-16 тижнів.

На основі аналізу хірургічного етапу лікування визначені статистично значимі результати між типами виконаних операцій, а саме за: – відстанню пухлини до зубчатої лінії, при  $\leq 30$  мм НПР виконана у 16,4%, ІСР – у 96,58% і ЧАР – 58,09% з ( $p < 0.001$ ); – операція завершена накладанням ДС при НПР у 78,87%, ІСР – у 5,9% і ЧАР – 6,62% з ( $p < 0.001$ ); – частотою післяопераційних ускладнень важкого ступеня (Шв-IVa) (за класифікацією Clavien-Dindo), після виконання НПР їх кількість склала 16,9%, ІСР – 7,7 і ЧАР – 8,1% з різницею ( $p = 0,003$ ). Отримані онкологічні результати у залежності від застосованого типу сфінктерзберігаючого втручання виявили, що частота рецидивів після НПР, ІСР та ЧАР

відповідно склала: 8,41%; 6,31%; 5,42%, а віддалених метастазів – 23,76%; 19,82%; 16,28% не була статистично значимою ( $p > 0,05$ ), але мала пряму кореляцію з кривими безрецидивного виживання. Криві безрецидивного виживання виявили статистично значущу відмінність ( $p = 0,046$  за логранговим критерієм), а ризик прогресування основного захворювання був вищий при виконанні НПР ( $p = 0,02$ ), ніж для пацієнтів яким виконана ЧАР, HR = 1,7 (95% CI 1,1-2,6). 3-річна безрецидивна виживаність при виконанні НПР склала  $68,8 \pm 3,3\%$ , після ІСР –  $77,1 \pm 4,0\%$ , при ЧАР –  $78,2 \pm 3,7\%$ , а 5-річна відповідно  $65,4 \pm 3,6\%$ ;  $71,7 \pm 4,6\%$ ;  $78,2 \pm 3,7\%$  з статистично нижчим показником при НПР у порівнянні з двома іншими типами операції ( $p = 0,037$ ). Загальна виживаність у відповідності до виконання НПР, ІСР та ЧАР: 3-річна ( $79,6 \pm 3,0\%$ ;  $87,1 \pm 3,3\%$ ;  $86,6 \pm 3,0\%$  відповідно) та 5-річна ( $72,1 \pm 3,6\%$ ;  $76,4 \pm 2,2\%$ ;  $80,7 \pm 3,7\%$ ) не мала статистично значущої різниці ( $p = 0,320$  за логранговим критерієм).

Отримані результати засвідчили, що рецидиви і метастази у досліджуваній категорії пацієнтів діагностувалися у  $\approx 80\%$  в перші два роки після хірургічного втручання і мали вплив на 3-х та 5-річну безрецидивну виживаність і не впливали на загальну виживаність. При дослідженні трьох типів сфінктерзберігаючих операцій, спростували обмежене та недооцінене використання ЧАР, адже результати дослідження переконливо підтверджують її позитивне використання при локалізації пухлини  $\geq 20\text{мм}$  –  $\leq 60\text{мм}$  до зубчатої лінії, та є статистично значущими. Тому, чим більше в арсеналі хірурга є типів виконання операцій, тим більше аргументовано буде вибраний саме той тип, який дасть максимально кращий результат.

Ґрунтуючись на даних власного дослідження при розробці запропонованого способу профілактики НА був вперше встановлено, що має місце дія пневмо-гідроудару на сформований анастомоз. Який формується в продовж трьох діб післяопераційного періоду в попереково-ободовій кишці з досягненням на 78-90 годину післяопераційного періоду

високих показників внутрішньокишкового тиску 16,82 (14,67-18,23) кПа, який розповсюджується в привідну кишку анастомозу з показником – 13,98 (10,67-15,76) кПа і безпосередньо діє на лінію анастомозу.

Оцінка ефективності запропонованого способу трансанальної інтубації (ТАІ) для профілактики НА у порівнянні з сформованою дивертивною стоною (ДС), виявила кращі результати на межі статистично значущого ( $p = 0,051$ ), однак кількість НА важкого ступеня С була аналогічною: у групі з ТАІ – 4 (4,59%) та ДС – 7 (5,55%), а саме, ця ступінь НА потребує повторних операцій. Серед чинників впливу на виникнення НА, окрім віку хворого ( $p = 0,189$ ) та ІМТ ( $p = 0,693$ ), у пацієнтів жіночої статі ризик виникнення НА був значно нижчий ніж у чоловічої (OR, 0,41; 95% CI, 0,16-1,04;  $p = 0,062$ ; AUC, 0,61; 95% CI, 0,54-0,67), статистично значущою була відстань сформованого анастомозу до зубчатої лінії  $< 60$  мм, яка мала високий ризик НА (OR, 1,012; 95% CI, 1,007-1,017;  $p < 0,001$ ; AUC = 0,82) чим при формуванні на рівні  $\geq 60$  мм. Дослідження підтвердило ефективність використання ТАІ у профілактиці НА над накладанням DS, але вибір профілактики обирає хірург ґрунтуючись на досвіді, доопераційних та інтраопераційних результатах.

На підставі швидко визначаючих лабораторних результатів гострої фази запальної відповіді, а саме: CRP; PCT; NEU; LYM; PLT та розрахунку NLR встановлено статистично достовірне ( $p < 0,001$ ) їх значення у діагностиці В та С ступеня важкості НА.

Проведений пошук предикторів НА В та С ступеня за 24 години до їх виникнення шляхом відбору показників методом покрокового включення/виключення факторних ознак (Stepwise, із порогом включення  $p < 0,2$  та порогом виключення  $p > 0,1$ ). Виявили три показника LYM, PLT і NLR за чутливістю і специфічністю, які мали статистично достовірне значення  $p < 0,001$ . Побудована трифакторна модель на виділених ознаках адекватна (хі-квадрат = 39,2 при 3-ох ступенях свободи,  $p < 0,001$ ), проведений аналіз, що дало можливість автору вперше сформулювати індекс

(Prog) прогнозування ризику виникнення неспроможності В чи С за 24 години за формулою:

$$\text{Prog} = -3,32 * X1 + 0,011 * X2 + 0,57 * X3 \quad (1)$$

А побудована ROC-крива засвідчила про дуже добру узгодженість моделі, AUC = 0,84 (95% ВІ 0,78-0,88). При порозі прийняття рішення Progcrit = 2,23 чутливість моделі становить 80% (95% СІ 51,9%-95,7%), специфічність – 74,2% (67,6%-80,2%).

Вищезазначені дані та розроблені способи додадуть впевненості практикуючим лікарям-хірургам-онкологам у виборі типу сфінктерзберігаючих втручань, прогнозуванні та ранній діагностиці ускладнень, покращенні онкологічних результатів хворих на дистальний рак прямої кишки. Матеріали дослідження будуть використані у практичній роботі онкохірургічних та хірургічних відділеннях спеціалізованих та загально-профільних лікувально-профілактичних закладів України, у навчальних програмах спеціалізації з онкології, онкохірургії та циклах тематичних удосконалень у медичних вищих навчальних закладах. Однак проблема діагностики та лікуванні дистального раку прямої кишки, неспроможності анастомозу буде потребувати постійного вивчення і удосконалення для досягнення кращих онкологічних результатів.

Результати дослідження впроваджені в практичну роботу на базах кафедри онкології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика у КНП «Київський міський клінічний онкологічний центр», ДНП «Національний інститут раку».

**Ключові слова:** рак прямої кишки, колоректальний рак, комплексне лікування, сфінктерзберігаючі операції, неспроможність анастомозу, способи профілактика неспроможності анастомозу, предиктори неспроможності анастомозу, онкологічні результати.

## ABSTRACT

Gordiichuk M.P. Impact of sphincter-preserving surgical treatment and anastomotic leakage on the oncological outcomes of rectal cancer treatment. – Qualifying scientific work on manuscript rights.

Dissertation for obtaining the scientific degree of Candidate of Medical Sciences (Doctor of Philosophy) in the field of knowledge – 22 "Health care", scientific specialty – 222 "Medicine", specialization 14.01.07 – "Oncology". – Shupyk National University of Healthcare of Ukraine, Kyiv, 2024.

Rectal cancer is an urgent concern due to its persistent increase in morbidity and high mortality rates. According to the WHO International Agency for Research on Cancer, colorectal cancer ranks second in the structure of morbidity and mortality. Ukraine is no exception: over the past 15 years, the incidence rate of rectal cancer has increased from 16.8 to 19.4 cases per 100,000, and the death rate from 10.3 to 11.6 per 100,000 population. Despite the advancements in oncological science and surgical techniques, the risk of anastomotic leakage (AL) remains high. A serious complication that occurs after the formation of a colorectal anastomosis and occurs in 3.5-21% of cases, and the associated postoperative mortality reaches 6.0-39.3%.

The work is based on studies conducted in two cohort groups, retrospective analysis from 2016 to 2019 and prospective analysis from 2020 to 2022. The study included 466 patients with cancer of the inferior-middle ampullary sections of the rectum, stage II-III, who were selected according to the inclusion/exclusion criteria, excluding 634 patients with a similar pathology operated on in the clinic of the Department of Oncology of the Shupyk National University of Healthcare of Ukraine on the basis at the Kyiv City Clinical Oncology Center from 2016 to 2022. All patients participated voluntarily, signing informed consent forms for diagnosis, treatment, surgery and anesthesia (Form No. 003-6/o approved by the Ministry of Health of Ukraine on 08.08.2014, No. 549), and 213 patients in the prospective study additionally signing informed consent approved by the Ethics Committee meeting of the



Shupyk National University of Healthcare of Ukraine (protocol No. 14 of 07.12.2020).

The aim of the dissertation research was to improve oncological outcomes in patients with distal rectal cancer by selecting the method of sphincter-preserving surgical treatment, early diagnosis, and prevention of anastomotic leakage (AL). Accordingly, patients were divided into three groups based on the type of sphincter-preserving surgical intervention: - 213 (45.71%) patients underwent low anterior resection (LAR); - 136 (29.18%) underwent abdominoperineal resection (APR); and 117 (25.11%) patients underwent intersphincteric resection (ISR). The group of 213 patients who underwent LAR with primary colorectal anastomosis was divided into two subgroups: the first subgroup - the main one consisting of 87 (40.85%) patients, who received the proposed method of transanal intubation for the prevention of anastomotic leakage (Ukrainian Patent for Invention 126033 C2, 2022), and the second comparison subgroup - 126 (59.15%) patients with diverting stoma.

The groups were comparable in terms of sex, age, body mass index, ECOG scale, lower-middle ampullary tumor localization, cTNM-pTNM criteria ( $T_{3-4} N_0 M_0$ ) ( $T_{any} N_{1-2} M_0$ ), and tumor morphology, indicating randomization.

All enrolled patients underwent a standard algorithm of diagnostic and treatment measures according to the Order of the Ministry of Health of Ukraine "On approval of protocols for the provision of medical care in the specialty 'Oncology' dated 17.09.2007 No. 554", also complying with the Unified Clinical Protocol of Primary and Specialized Medical Care "Rectal Cancer" – 2024 and NCCN Version 2022-2023 recommendations. The diagnostic component included general clinical examination, biochemical tests, esophagogastroduodenoscopy, colonoscopy with mandatory biopsy, CT scans (three zones) of the chest, abdomen, and pelvis, MRI of the pelvis, PET-CT, transrectal ultrasonography, determination of tumor markers CEA, CA 19-9, and consultation with specialists with patient review at multidisciplinary meetings.

In the first stage of treatment, all patients received neoadjuvant chemoradiotherapy (NACRT), which included radiotherapy (RT – 1.8-2.2 Gy up to a total dose of 45-55 Gy) with simultaneous administration of capecitabine 825 mg/m<sup>2</sup> twice daily or infusion of 5-FU/Lv. After completion of radiation therapy, restaging was performed at 6 weeks, including clinical examination, colonoscopy with biopsy, pelvic MRI, and assessment of tumor regression. The second stage of complex treatment involved sphincter-preserving surgical treatment adhering to oncological principles performed 8-10 weeks after completion of radiotherapy, and the third stage, adjuvant polychemotherapy (PCT) with FOLFOX-6 or CAPEOX regimens administered for 12-16 weeks, initiated 3-4 weeks post-surgery.

Based on the analysis of the surgical treatment stage, statistically significant results were determined among the types of performed surgeries, namely: - tumor distance to the dentate line, where LAR was performed in 16.4%, ISR in 96.58%, and APR in 58.09% ( $p < 0.001$ ); - completion of the operation with DS, performed in 78.87% after LAR, 5.9% after ISR, and 6.62% after APR ( $p < 0.001$ ); - frequency of postoperative severe complications (IIIb-IVa according to Clavien-Dindo classification), where after LAR it was 16.9%, ISR 7.7%, and APR 8.1% with a difference ( $p = 0.003$ ). The obtained oncological results, depending on the applied type of sphincter-preserving intervention, revealed that the frequency of relapses after LAR, ISR, and APR was respectively - 8.41%, 6.31%, and 5.42%, and metastases - 23.76%, 19.82%, and 16.28% was not statistically significant ( $p > 0.05$ ), but correlating directly with recurrence-free survival curves. The recurrence-free survival curves showed a statistically significant difference ( $p = 0.046$  by log-rank test), with a higher risk of disease progression after LAR ( $p = 0.02$ ) compared to patients undergoing APR, HR = 1.7 (95% CI 1.1 – 2.6). The 3-year recurrence-free survival rates were  $68.8 \pm 3.3\%$  after LAR,  $77.1 \pm 4.0\%$  after ISR, and  $78.2 \pm 3.7\%$  after APR, with statistically lower rates after LAR compared to the other two types of surgery ( $p = 0.037$ ). Overall survival according to LAR, ISR, and

APR was as follows: 3-year (79.6±3.0%, 87.1±3.3%, 86.6±3.0%, respectively) and 5-year (72.1±3.6%, 76.4±2.2%, 80.7±3.7%), showing no statistically significant difference ( $p = 0.320$  by log-rank test).

The obtained results indicate that relapses and metastases in the studied category of patients were diagnosed in approximately 80% within the first two years after surgery and had an impact on 3- and 5-year recurrence-free survival and did not affect overall survival. The types of operations used refuted the unjustified limited use in the arsenal of sphincter-preserving surgery of abdominoperineal resection (APR). The results convincingly confirm its positive use in tumor localization  $\geq 20$  mm -  $\leq 60$  mm to the dentate line with statistical significance. Therefore, the more types of operations in the surgeon's arsenal, the more reasoned it will be to choose exactly the type that will provide the best possible result.

Based on the data from our research, in developing the proposed method for preventing anastomotic leakage (AL), it was first established that there is a pneumo hydro strike on the formed anastomosis. Which is formed by the beginning of the fourth day of the postoperative period in the transverse colon, reaching a high index of intra-intestinal pressure of 16.82 (14.67-18.23) kPa at 78-90 hours of the postoperative period, which spreads to the duodenum of the anastomosis with an index of 13.98 (10.67-15.76) kPa, directly affecting the anastomotic line.

The evaluation of the effectiveness of the proposed transanal intubation (TAI) method for preventing AL in comparison with the formed DS revealed better results on the verge of statistical significance ( $p = 0.051$ ), however, the number of severe grade C AL was analogous: in the TAI group – 4 (4.59%) and DS group – 7 (5.55%), and this grade of AL requires repeated surgeries. Among the factors affecting the occurrence of AL, except for patient age ( $p = 0.189$ ) and BMI ( $p = 0.693$ ), which had no effect, female patients had a significantly lower risk of AL compared to males (OR, 0.41; 95% CI, 0.16-1.04;  $p = 0.062$ ; AUC, 0.61; 95% CI, 0.54-0.67), the distance of the formed anastomosis to the dentate

line < 60 mm was statistically significant (OR, 1.012; 95% CI, 1.007-1.017;  $p < 0.001$ ; AUC = 0.82) compared to when formed at  $\geq 60$  mm. The study confirmed the effectiveness of using TAI in AL prevention with DS imposition, but the choice of prevention is made by the surgeon based on experience, preoperative, and intraoperative results.

Based on the rapidly determining laboratory results of the acute phase of the inflammatory response, namely: CRP; PCT; NEU; LYM; PLT and the calculation of NLR, their statistically significant values in the diagnosis of grade B and C severity of anastomotic leakage (AL) were established ( $p < 0.001$ ).

A search for predictors of grade B and C AL within 24 hours before their occurrence was conducted by selecting indicators using the stepwise method of inclusion/exclusion of factor features (Stepwise, with a threshold for inclusion of  $p < 0.2$  and a threshold for exclusion of  $p > 0.1$ ). Three indicators, LYM, PLT, and NLR, were found to have statistically significant values of  $p < 0.001$  by sensitivity and specificity criteria. A three-factor model was built on the identified features, which was adequate (chi-square = 39.2 with 3 degrees of freedom,  $p < 0.001$ ). The analysis allowed the author to formulate for the first time an index (Prog) for predicting the risk of grade B or C AL within 24 hours using the formula:  $\text{Prog} = -3.32 \cdot X_1 + 0.011 \cdot X_2 + 0.57 \cdot X_3$ . The constructed ROC curve confirmed the very good agreement of the model, with an AUC=0.84 (95% CI 0.78-0.88). At the decision threshold  $\text{Prog}_{\text{crit}} = 2.23$ , the sensitivity of the model is 80% (95% CI 51.9%-95.7%), and the specificity is 74.2% (67.6%-80.2%).

The above data and developed methods will add confidence to practicing oncologists and surgeons in choosing the type of sphincter-preserving interventions, predicting and early diagnosing complications, and improving oncological outcomes in the diagnosis and treatment of patients with distal rectal cancer. The research materials will be used in the practical work of oncological and surgical departments of specialized and general-profile medical institutions in Ukraine, in training programs of specialization in oncology, oncological

surgery, and thematic improvement in higher medical education institutions. However, the problem of diagnosis and treatment of distal rectal cancer, anastomotic leakage, will require constant study and improvement to achieve better oncological outcomes.

The research results have been implemented in the practical work on the basis of the Department of Oncology of the Shupyk National University of Healthcare of Ukraine at the “Kyiv City Clinical Oncology Center”, the State Institution “National Cancer Institute”.

Key words: rectal cancer, complex treatment, sphincter-preserving operations, anastomotic leakage, methods of preventing anastomotic failure, predictors of anastomotic leakage, oncological outcomes.

## Список публікацій здобувача:

## Статті у наукових фахових виданнях:

1. Gordiichuk, Mykola, Transanal Intubation for Preventing Colorectal Anastomotic Failure, International Journal of Surgical Oncology, 2024, 5562420, 6 pages, 2024. <https://doi.org/10.1155/2024/5562420>
2. Mykola Gordiichuk, Stanislav Myasoyedov Laboratory predictors for diagnosing the colorectal anastomotic leakage / Exp Oncol 2024; 46 (2): 1–8
3. Gordiichuk, Prokip; Gordiichuk, Mykola Outcomes of the distal rectal cancer treatment depending on the type of sphincter-sparing surgery / IJS Oncology 2023; 8 (3): 21-26| DOI: [10.1097/IJ9.000000000000115](https://doi.org/10.1097/IJ9.000000000000115)  
[https://journals.lww.com/ijsoncology/Fulltext/9900/Outcomes\\_of\\_the\\_distal\\_rectal\\_cancer\\_treatment.3.aspx](https://journals.lww.com/ijsoncology/Fulltext/9900/Outcomes_of_the_distal_rectal_cancer_treatment.3.aspx)
4. Prokip Gordiichuk, Mykola Gordiichuk Overview of discussions and decision-making on total neoadjuvant therapy of distal rectal cancer / Exp Oncol 2022; 44 (3): 178–185  
DOI: [10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-44-no-3.18497](https://doi.org/10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-44-no-3.18497)  
<https://exp-oncology.com.ua/index.php/Exp/article/view/2022-3-2/2022-3-2>
5. [A view on the problem of providing oncological aid during the war in Ukraine](#) Prokip Gordiichuk, Oleksandr Kliusov, Mykola Gordiichuk, Andrii Kondratenko, Olga Ponomarova, Tamara Grushynska, Artem Kliusov, Ivan Chervynskyy Contemp Oncol (Pozn) 2022; 26 (3): 191–195  
DOI: <https://doi.org/10.5114/wo.2022.120442>
6. Гордійчук М.П. Сучасні погляди на проблему неспроможності колоректальних анастомозів / Klinichna khirurgiia. 2021; 88(3-4):87-92. DOI: <https://doi.org/10.26779/2522-1396.2021.3-4.87>  
<https://hirurgiya.com.ua/index.php/journal/article/view/930/871>

7. Гордійчук П.І., Гордійчук М.П., Гринчук С.О. Категорії місцево-роширеного раку прямої кишки / Практична онкологія – 2019. Том 2, № 2, С. 54-56. doi: <http://dx.doi.org/10.22141/2663-3272.2.2.2019.176033> <http://www.mif-ua.com/archive/issue-34790/>
8. Гордійчук П.І., Кошель К.В., Гордійчук М.П., Манжура А.О., Гринчук С.О. Хірургічне лікування раку середньо- та нижньоампулярного відділів прямої кишки / Практична онкологія – 2019. Том 2, № 2, С. 57-59. doi: <http://dx.doi.org/10.22141/2663-3272.2.2.2019.176033> <http://www.mif-ua.com/archive/issue-34790/>

Патенти на винахід:

9. Гордійчук М.П. Патент на винахід [UA] № 126033 С2 Спосіб трансанальної інтубації для запобігання неспроможності колоректального анастомозу у хворих, оперованих на рак прямої кишки/ МПК А61В17/11, А61М25/14 Опубл. 03.08.2022, Бюл. N 31. <https://sis.ukrpatent.org/uk/search/detail/1700643/>
10. Гордійчук П. І., Гордійчук М. П. Патент на винахід [UA] № 121360 С2 Спосіб формування екстракорпорального низького колоректального анастомозу / МПК А61В 17/11 Заявл. 25.02.19; Опубл. 12.05.20; Бюл. N 9. <https://sis.ukrpatent.org/uk/search/detail/1433223/>

Тези доповідей:

11. P. Gordiichuk, M. Gordiichuk Proctectomy in complex treatment for the lower-ampular rectal cancer / Surgery, Gastroenterology and Oncology. 2018. Vol. 23 (Supplement I): S68-69. <https://www.sgo-iasgo.com/archive>
12. Гордійчук П. І., Кошель К. В., Гордійчук М. П. Інтрасфінктерна резекція – операція вибору у лікуванні низького нижньоампулярного раку прямої кишки / Клін. хірургія – 2018. Том 85, № 11.3 – С. 70-71. <http://ir.librarynmu.com/bitstream.pdf>

13. Гордійчук М.П. Вплив пандемії COVID-19 на хірургічну тактику при лікуванні хворих на дистальний рак прямої кишки / Матеріали XIV з'їзд онкологів та радіологів України ( Київ, 30 вер. – 2 жовт 2021 р.): Київ, 2021. – С 109-111.  
<https://drive.google.com/file/d/1cXp4wg3QfMlShvCj8Fashrj5zUSdPYf/view>
14. Гордійчук П.І., Ключов О.М., Кошель К.В., Гордійчук М.П. з співа. Десятирічний досвід хірургічного лікування середньо-, нижньоампулярного раку прямої кишки / Матеріали XIV з'їзд онкологів та радіологів України ( Київ, 30 вер. – 2 жовт 2021 р.): Київ, 2021. – С 111-113.  
<https://drive.google.com/file/d/1cXp4wg3QfMlShvCj8Fashrj5zUSdPYf/view>
15. Гордійчук П.І., Кошель К.В., Гордійчук М.П., Коваленко І.А. Персоналізація етапів комплексного лікування хворих на дистальний рак прямої кишки / Матеріали XIV з'їзд онкологів та радіологів України ( Київ, 30 вер. – 2 жовт 2021 р.): Київ, 2021. – С 113-114.  
<https://drive.google.com/file/d/1cXp4wg3QfMlShvCj8Fashrj5zUSdPYfk/view>
16. Гордійчук М. П. Пошук методу запобігання неспроможності анастомозу при хірургічному лікуванні раку прямої кишки / Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «YOUNG SCIENCE 3.0», 26 березня 2021 року, м. Київ. – С. 20-22.  
<https://dspace.uzhnu.edu.ua/jspui/bitstream/....pdf>
17. Гордійчук П. І., Кошель К. В., Гордійчук М. П. Перспективи та зауваження щодо повної неоад'ювантної терапії дистального раку прямої кишки / Клінічна хірургія 2022; 89 (9-10, додаток): 16 –17  
<http://hirurgiya.com.ua>
18. Гордійчук М. П. Вибір способу формування екстракорпорального



колоанального анастомозу / Клінічна хірургія 2022; 89 (9-10, додаток): 15 –16 <http://hirurgiya.com.ua>

19. Гордійчук М. П. Онкологічні результати сфінктерзберігаючих хірургічних втручань при лікуванні дистального раку прямої кишки /Матеріали науково-практична конференція з міжнародною участю «Індивідуалізація лікування злоякісних пухлин грудної залози та інших локалізацій» 01 грудня 2023року смт. Сатанів. – С. 123-128.

## ЗМІСТ

СПИСОК СКОРОЧЕНЬ .....	20
ВСТУП .....	22
РОЗДІЛ 1. ПРОБЛЕМНІ ПИТАННЯ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ДИСТАЛЬНОГО РАКУ ПРЯМОЇ КИШКИ ДЛЯ ПОКРАЩЕННЯ ОНКОЛОГІЧНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	30
1.1 Сучасні дискусії по прийняттю рішень з тотальної неoad'ювантної терапії середньо-, нижньоампулярного раку прямої кишки .....	30
1.1.1 Обґрунтування кількості циклів, схем та доз медикаментозного лікування при ТНТ, значення часового інтервалу до операції .....	34
1.1.2 Режим неoad'ювантної ХПТ, як самостійний чи складовий ТНТ ...	36
1.1.3 Дискусійні питання з приводу впровадження ТНТ .....	40
1.2 Сфінктерзберігаючі хірургічні втручання у хворих на дистальний рак прямої кишки II-III стадії захворювання .....	42
1.3 Неспроможність колоректального анастомозу, як важлива проблема хірургічного лікування дистального раку прямої кишки .....	51
1.3.1 Шляхи зниження ризику виникнення та запобігання неспроможності колоректального анастомозу .....	52
1.3.2 Проблеми і складнощі діагностики та лікування неспроможності колоректального анастомозу.....	58
1.3.3 Вплив неспроможності анастомозу на онкологічні результати лікування раку прямої кишки .....	60
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ .....	65
2.1 Дизайн наукового дослідження, характеристика контингенту хворих.....	65
2.2 Методи дослідження .....	73

РОЗДІЛ 3. ОНКОЛОГІЧНІ РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ ДИСТАЛЬНОГО РАКУ ПРЯМОЇ КИШКИ У ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ТИПУ СФІНКТЕРЗБЕРІГАЮЧОГО ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ.....	83
3.1 Загальна характеристика груп дослідження за типом виконаних сфінктерзберігаючих операцій .....	83
3.2. Характеристика типів хірургічного лікування у хворих на дистальний рак прямої кишки I –II стадії захворювання .....	84
3.3. Онкологічні результати в залежності від типу сфінктерзберігаючих операцій.....	87
РОЗДІЛ 4. ОБГРУНТУВАННЯ СПОСОБУ ПРОФІЛАКТИКА НЕСПРОМОЖНОСТІ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО АНАСТОМОЗУ .....	92
4.1. Трансанальна інтубації, як спосіб запобігання неспроможності колоректального анастомозу.....	92
4.2. Оцінка ефективності трансанальної інтубації в профілактиці неспроможності колоректального анастомозу .....	94
РОЗДІЛ 5. ЛАБОРАТОРНІ ПРЕДИКТОРИ ДІАГНОСТИКА НЕСПРОМОЖНОСТІ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО АНАСТОМОЗУ .....	99
5.1. Лабораторні біомаркери гострої фази запалення в діагностиці неспроможності колоректального анастомозу .....	99
5.2. Предиктори виникнення неспроможності анастомозу.....	104
РОЗДІЛ 6. ОБГОВОРЕННЯ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ .....	110
ВИСНОВКИ.....	118
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ .....	120
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	121
ДОДАТКИ.....	139

## СПИСОК СКОРОЧЕНЬ

5-FU – 5-фторурацил

CAPOX – схема поліхіміотерапії (оксалиплатин, кселода)

ESMO – Європейська спільнота медичної онкології

mrTRG – ступінь регресії пухлини (magnetic resonance Tumour Regression Grade)

MSI – мікросателітна нестабільність (microsatellite instability)

NCCN – Національна загальна онкологічна мережа США

pCR – повний патологічний регрес

RECIST – критерій оцінки відповіді у солідних пухлин

CRP – С-реактивний білок

PCT – прокальцитонін

NEU – нейтрофіли

LYM – лімфоцити

PLT – тромбоцити

NLR – співвідношення нейтрофіли/лімфоцити

БВ – безрецидивне виживання

ехо-КГ – ехокардіографія

ЗВ – загальне виживання

ЗЛ – зубчаста лінія

ЗН – злоякісні новоутворення

ІМТ – індекс маси тіла

ІСР – інтерсфінктерна резекція

КРР – колоректальний рак

СКТ – комп'ютерна томографія

МРТ – магнітно-резонансна томографія

НА – неспроможність анастолмозу

НКП – нижній край пухлини

НПР – низька передня резекція

НПТ – неоад'ювантна променева терапія

НХПТ – неoad'ювантна хіміопроменева терапія

НХТ – неoad'ювантна хіміотерапія

ПТ – променева терапія

ПЕТ-КТ – позитронно-емісійна комп'ютерна томографія

РОД – разова опромінююча доза

РПК – рак прямої кишки

СОД – сумарна опромінююча доза

СЕА – раково-ембріональний антиген (carcinoembryonic antigen)

ТМЕ – тотальна мезоректумектомія (total mesorectumectomy)

ТНТ – тотальна неoad'ювантна терапія

УЗД – ультразвукове дослідження

ФЕГДС – фіброезофагогастродуоденоскопія

ФКС – фіброколоноскопія

ХПТ – хіміопроменева терапія

ХТ – хіміотерапія

ЧАР – черевноанальна резекція

## ВСТУП

**Актуальність роботи.** Рак прямої кишки є динамічно зростаючою проблемою цивілізації у зв'язку з постійним ростом захворюваності та високими показниками смертності. За оцінкою Міжнародної агенції з дослідження раку ВООЗ колоректальний рак посідає другі місце в структурі захворюваності та смертності в усьому світі [1,2]. Не винятком є Україна: за останні 15 років показник захворюваності на рак прямої кишки зріс з 16,8 до 19,4 випадків на 100 тис., а смертність з 10,3 до 11,6 на 100 тис. населення[3].

Незважаючи на досягнення в сучасній онкології, результати лікування дистального раку прямої кишки не досягли бажаного успіху. Аналіз комплексного лікування з використанням хіміопроменевої неoad'ювантної терапії (НХПТ), хірургічного лікування та ад'ювантної поліхіміотерапії (ПХТ) покращив результати, але частота місцевих рецидивів залишається в межах від 5 до 10%, прогресія захворювання з метастазуванням є високою – від 20 до 30%, і саме це на даний час є основною причиною низької 5-річної виживаності [4-6]. У зв'язку з тим, що подальше покращення онкологічних результатів стало неможливим, а ад'ювантна терапія показала сумнівну ефективність, були запропоновані дві стратегії впровадження тотальної неoad'ювантної терапії (ТНТ) при лікуванні дистального раку прямої кишки [7,8].

Хірургічний етап, як основний в лікуванні дистального раку прямої кишки зі зробленим акцентом на техніку виконання тотальної мезоректотомії (ТМЕ) Heald RJ, Ryall RD. (1986) [9], впровадження сучасного обладнання, інструментів для виконання відкритих, лапароскопічних чи роботизованих сфінктерзберігаючих втручань, також не зміг забезпечити бажані успіхи в онкологічних результатах лікування. Проводиться постійний аналіз та удосконалення типів, способів та етапів виконання хірургічних втручань. Широко представлені результати порівняння між сфінктерзберігаючими операціями і екстирпацією прямої

кишки, які довели, що органозберігаючі втручання є онкологічно кращими і саме їм слід надавати перевагу; вони мають менший рівень місцевих рецидивів і кращі віддалені онкологічні результати лікування [10-13].

При виконанні сфінктерзберігаючих операцій з формуванням особливо низького колоректального анастомозу має місце високий ризик виникнення неспроможності анастомозу (НА). Це важке ускладнення, яке зустрічається в 3,5-21% випадках, а пов'язана з ним післяопераційна летальність досягає 6,0-39,3% [14-16]. Неспроможність анастомозу призводить до розвитку перитоніту, сепсису, зростання смертності, тривалого перебування хворого в стаціонарі, високого рівня виникнення рецидиву, ризику постійної стоми, значних додаткових матеріальних витрат, низької якості життя пацієнтів [17-20]. Загальноприйняті способи профілактики неспроможності колоректального анастомозу, а саме: формування дивертивної трансверзо- чи ілеостоми (DS), не в повній мірі вирішують питання [21,22]. Переважна більшість авторів стверджують, що превентивна стома не знижує ризик виникнення неспроможності колоректального анастомозу, а тільки сприяє профілактиці важких ускладнень, тим самим знижуючи потребу в повторних операціях, релапаротомії [18, 19, 23, 24]. Альтернативним способом накладання дивертивної стоми є використання трансанальної трубки (ТАТ), рекомендована техніка постановки трубки відрізняється не суттєвими деталями, а саме: діаметром трубки, відстанню розміщення проксимального кінця трубки на 30-70мм над сформованим анастомозом з видаленням її на 5-7 добу післяопераційного періоду [25-28]. Рекомендоване розміщення проксимального краю трубки, термін її перебування мають ряд зауважень, що потребують вивчення та доопрацювання.

Вирішальним у зменшенні післяопераційної летальності є передбачення виникнення НА, проведення ефективної ранньої діагностики з вчасним призначенням медикаментозної та хірургічної корекції.

Представлені авторами дослідження біомаркерів запалення С-реактивного білка (CRP) і прокальцитоніну (PCT), а також показники клітин, що беруть участь у запальному процесі підтвердили своє значення у діагностиці післяопераційних ускладнень в тому числі і НА [29-34]. Наразі недостатньо даних, щодо ролі доступних, швидковизначаючих лабораторних показників в прогнозуванні виникнення НА при формуванні низького колоректального анастомозу у хворих на рак прямої кишки після неoad'ювантної хіміопроменевої терапії (НХПТ), які потребують додаткових досліджень.

Вищепредставлене лягло в основу дослідження, що дозволить представити типи сфінктерзберігаючих операцій з визначенням чинників впливу на їх вибір, аналізувати безпосередні і онкологічні результати, розробити способи профілактики важкого ускладнення НА, сформувати методи прогнозування і маркери ранньої діагностики, що безперечно вплинуть на результати лікування.

### **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.**

Дисертаційна робота виконана у відповідності з планом науково-дослідної роботи кафедри онкології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика за темою «Оптимізація діагностики та лікування хворих з пухлинами різних локалізацій» (керівник – д.мед.н. професор Мясоєдов С.Д.). № держреєстрації 0117U002467. Термін виконання: 2017-2026 рр.

**Мета дослідження:** покращити онкологічні результати лікування хворих на рак прямої кишки, шляхом вибору способу сфінктерзберігаючого хірургічного лікування, ранньої діагностики та профілактики неспроможності анастомозу.

### **Завдання дослідження**

1. Дослідити та проаналізувати результати виконаних сфінктерзберігаючих операцій у хворих на дистальний рак



прямої кишки після проведення неoad'ювантної хіміопроменевої терапії;

2. Визначити критерії вибору при виконанні сфінктерзберігаючих втручань, проаналізувати безпосередні та онкологічні результати в залежності від типу операції;
3. Вивчити ефективність розробленого способу профілактики неспроможності низького колоректального анастомозу у порівнянні з традиційним способом – накладанням дивертивної стоми;
4. Дослідити ефективність доступних, швидковизначальних лабораторних маркерів для ранньої діагностики неспроможності анастомозу, виконати пошук прогностичних чинників неспроможності;
5. На основі отриманих результатів сформулювати показання щодо вибору типу сфінктерзберігаючих втручань, використання способу профілактики, прогнозування та ранньої діагностики неспроможності, що покращить безпосередні та онкологічні результати лікування дистального раку прямої кишки.

**Об'єкт дослідження:** середньо-нижньоампулярний рак прямої кишки.

**Предмет дослідження:** безпосередні та віддалені результати комбінованого лікування середньо-нижньоампулярного раку прямої кишки, діагностика, профілактика та прогнозування неспроможності колоректального анастомозу.

**Методи дослідження:** клінічні, лабораторні, ендоскопічні (фіброезофагогастродуоденоскопія, фіброколоноскопія), променеві (магнітно-резонансна томографія, комп'ютерна томографія, позитронно-емісійна комп'ютерна томографія), морфологічні (гістологічні та імуногістохімічні), інструментальні, статистичні.

### **Наукова новизна**

В результаті аналізу, отримано науково обґрунтований вибір типу радикальної сфінктерзберігаючої резекції при середньо-нижньоампулярній локалізації пухлини у хворих на рак прямої кишки, керуючись безпосередніми та онкологічними результатами комплексного лікування. Визначена ефективність і доведена доцільність використання черевно-анальної резекції серед типів сфінктерзберігаючих оперативних втручань після проведення неоад'ювантної хіміопроменевої терапії.

Вперше визначено, що в поперечно-ободовій кишці в період 78-90 годин післяопераційного періоду формується критичний показник внутрішньокишкового тиску, який у вигляді пневмо-гідроудару розповсюджується в привідну ободову кишку з дією на лінію сформованого анастомозу.

Вперше запропонований спосіб профілактики неспроможності анастомозу шляхом виконання трансанальної інтубації привідної петлі ободової кишки проксимально лінії анастомозу з представленою технікою накладання, терміном та методикою екстубації, який був кращим на межі статистично значимого ( $p = 0,051$ ) у порівнянні з накладанням дивертивної стоми.

Встановлено, що лабораторні предиктори (CRP, PCT, NEU, LYM, PLT, NLR) в комплексній діагностиці неспроможності анастомозу є діагностично значущі лише у діагностиці В та С ступеня важкості неспроможності анастомозу.

Вперше запропоновано індекс прогнозування (Prog) за добу до клінічних ознак неспроможності анастомозу, який базується на встановлених трьох факторних показниках з пороговим значенням та формулою розрахунку.

### **Практичне значення**

1. Отримані дані дають підстави оперуючому хірургу обрати прогнозовано онкологічно кращий тип сфінктерзберігаючої операції з

рекомендованого спектру радикальних резекцій на основі представленої їх ефективності при лікуванні дистального раку прямої кишки після проведеної НХПТ.

2. Виконання трансанальної інтубації, як етапу хірургічного втручання, зменшить частоту виникнення НА, зменшить кількість виконання повторних операцій, знизить післяопераційну летальність і витрати на перебування хворого в стаціонарі.

3. Визначення лабораторних маркерів (CRP, PCT, NEU, LYM, PLT, NLR) на третю та п'яту добу післяопераційного періоду у комплексі з клінічними даними допоможе вчасно відкорегувати діагностично - лікувальну тактику ведення хворого, планувати виписку із стаціонару.

4. Післяопераційне ведення хворих з формуванням низького коло - ректального анастомозу має включати моніторинг запропонованого індексу прогнозування (Prog) виникнення НА, що допоможе вчасно відкоригувати діагностичний алгоритм ранньої діагностики цього ускладнення.

5. Розроблені положення та рекомендації дослідження слід використовувати у практичній роботі відділень онкохірургії, хірургії лікувально-профілактичних закладів України, у навчальних програмах спеціалізації з онкології, онкохірургії, цтклах тематичного удосконалення та безперервному професійному навчанню у вищих медичних навчальних закладах.

### **Впровадження результатів дослідження в практику**

Результати дослідження впроваджені в практичну роботу на базах кафедри онкології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика у КНП «Київський міський клінічний онкологічний центр», ДНП «Національний інститут раку».

### **Особистий внесок здобувача**

Під керівництвом наукового керівника дисертант визначив тему дисертаційної роботи. На підставі самостійно проведеного інформаційно-

патентного пошуку та аналізу міжнародної наукової літератури сформував мету та завдання. Автором розроблений дизайн дослідження, здійснив аналіз медичної документації хворих, збір анамнестичних даних, приймав учас у виборі лікувально-діагностичних заходів для конкретного хворого, проводив клініко-діагностичне обстеження та лікування хворих, участь у виконанні хірургічних операцій, добір, вивчення та узагальнення клінічного матеріалу дослідження. Розробив спосіб профілактики неспроможності анастомозу, здійснювала контроль за його виконанням, розробив алгоритм та проводив дослідження ранньої діагностики неспроможності з вибором тактики лікування. Автором особисто оцінена ефективність діагностики та лікування, сформовано комп'ютерну базу даних, проведена статистична обробка даних та теоретичне узагальнення результатів. Самостійно написані всі розділи дисертації та підготовлено до друку наукові праці, теоретично узагальнено отримані результати дослідження і сформовано основні наукові положення, висновки та практичні рекомендації.

#### **Апробація результатів дослідження**

Основні наукові положення дисертації були представлені та обговорені на таких з'їздах та конференціях: V з'їзді Колопроктологів України, організований ВГО Асоціація колопроктологів України, 20-22 жовтня 2022 р., м. Київ; XIV з'їзд онкологів і радіологів України, присвячений 100-річчю Національного Інституту Раку. 30 вересня-2 жовтня 2021 р., м. Київ; Науково-практична конференція з міжнародною участю в онлайн режимі «Young science 3.0» » (для молодих вчених), 26 березня 2021 р., м.Київ; Науково-практична конференція з міжнародною участю «Індивідуалізація лікування злоякісних пухлин грудної залози та інших локалізацій» секція: «Колоректальний рак. Сучасні аспекти діагностики та лікування в Україні» 1-2 грудня 2023 р., смт Сатанів, Хмельницька обл.

### **Публікації**

За темою дисертації опубліковано 8 наукових статей у провідних наукових журналах Scopus та Web of Science, рекомендованих МОН України, 2 патенти України на винахід, матеріалах та тезах з'їздів та конференцій – 9.

### **Структура та обсяг дисертації**

Дисертація складається з вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, результатів дослідження, узагальнення та обговорення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних джерел (загалом 174: кирилицею 1, латиною 173). Дисертаційна робота викладена на 137 сторінках машинописного тексту, проілюстрована 13 таблицями, 18 рисунками, 2 діаграмами та 2 схемами.

## **РОЗДІЛ 1. ПРОБЛЕМНІ ПИТАННЯ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ДИСТАЛЬНОГО РАКУ ПРЯМОЇ КИШКИ ДЛЯ ПОКРАЩЕННЯ ОНКОЛОГІЧНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)**

### **1.1 Сучасні дискусії по прийняттю рішень з тотальної неoad'ювантної терапії середньо-, нижньоампулярного раку прямої кишки**

Незважаючи на сучасні онкологічні досягнення у лікуванні хворих на рак середньо-, нижньоампулярної локалізації прямої кишки, зберігається висока частота місцевих рецидивів – 5-15% та віддалених метастазів в межах 30%, що є основною причиною невтішних онкологічних результатів лікування [36, 37]. Саме тому серед онкологічної спільноти ведуться постійні дискусії про можливість впливу на дану ситуацію з метою покращення онкологічних результатів лікування. На даний час особливо актуальними є дослідження неoad'ювантної складової комплексного лікування раку дистальних відділів прямої кишки, про що свідчать обнадійливі результати з використанням «тотальної неoad'ювантної терапії» (ТНТ), з поєднанням протоколів хіміопроменевої терапії (ХПТ) та хіміотерапевтичного лікування при максимальному їх застосуванні в передопераційному періоді [4, 38].

Спостерігався достатньо довгий період прийняття рішень, який ґрунтується на значній кількості мультицентрових клінічних досліджень, що призвело до формування стратегічних напрямків алгоритму наповнення ТНТ, або, як її можна зустріти в спеціальній літературі, повна неoad'ювантна терапія.

Спробуємо представити деякі дослідження, які лягли в основу даної концепції.

Сформувався дві парадигми в залежності від послідовності призначених складових ТНТ: перша – ХПТ з наступним призначенням неoad'ювантної хіміотерапії і друга – неoad'ювантна хіміотерапія з

наступним ХПТ. При розгляді кожного з цих підходів особлива увага зосереджувалася на дотриманні протоколу лікування, а потім на оцінці результатів, пов'язаних із захворюванням.

**Перша стратегія ТНТ** – представлена проспективним багатоцентровим дослідженням II фази, проведеним Garcia-Aguilar et al. [39]. Пацієнтам призначали ХПТ (з одночасним прийомом 5-ФУ), потім – неoad'ювантну хіміотерапію з наступним виконанням операції. Дослідження включало чотири групи лікування, які відрізнялися кількістю циклів неoad'ювантної хіміотерапії після ХПТ перед хірургічним втручанням; цим групам пацієнтів призначали 0, 2, 4 або 6 циклів хіміотерапії за схемою FOLFOX-6 (5-ФУ/лейковорин/оксаліплатин). Показник завершення запланованого лікування склав від 77% до > 90%. Автори представили частоту регресії пухлини в 38% при шести циклах mFOLFOX-6 після ХПТ у порівнянні з 18% у пацієнтів, які отримували лише ХПТ. Отримані і представлені результати стали базовими в обґрунтуванні даної стратегії.

Підтверджували цю стратегію отримані результати дослідженням Polish II, 3 фази [40]. На основі великого практичного досвіду представлені рандомізовані результати у хворих T<sub>3</sub>/T<sub>4</sub>, які отримували короткий курс променевої терапії (25 Гр у 5 фракціях) з наступними 3 циклами FOLFOX-6, а також – група хворих з використанням класичного курсу ХПТ (50,4 Гр протягом 5 тижнів) з послідуочим введенням FOLFOX-6. Незважаючи на проведення курсів хіміотерапії після ХПТ перед операцією, частота післяопераційних ускладнень не відрізнялася в залежності від груп лікування [40-43].

Важливим підтвердженням даної стратегії стало проспективне рандомізоване дослідження RAPIDO [43], яке продовжене в 3 фазному дослідженні CREATE [44].

Інститутом Анжеліти та Хоакім Гама (медичний факультет Університету Сан-Паулу) [12] було проведено дослідження, яке отримало

перспективні клінічні результати повної регресії пухлини після хіміопроменевого лікування. Згодом дослідники спробували збільшити її, додавши після ХПТ впродовж 8-10-тижневого інтервалу хіміотерапію з наступною оцінкою відповіді на лікування, що суттєво покращило результати. Авторами, на основі отриманих результатів, вперше сформована стратегія збереження органів, також відома у літературі як підхід «спостерігай і чекай» з обов'язковим перебуванням пацієнтів під суворим режимом спостереження.

Nabr-Gama A, et al. [45] оцінили метаболічну активність пухлини за допомогою молекулярної візуалізації з радіоактивно міченою глюкозою та позитронно-емісійною томографією дослідники продемонстрували, що додавання хіміотерапії в «період очікування» після ХПТ помітно знижує ймовірність відновлення метаболічної активності пухлини і призвело до значного збільшення частки пацієнтів, яким показана сфінктерзберігаюча операція [35, 46].

Таким чином, на основі сучасних досягнень перша стратегія ТНТ має наступний алгоритм виконання у хворих на дистальний рак прямої кишки, який представляю Рис. 1.1.1

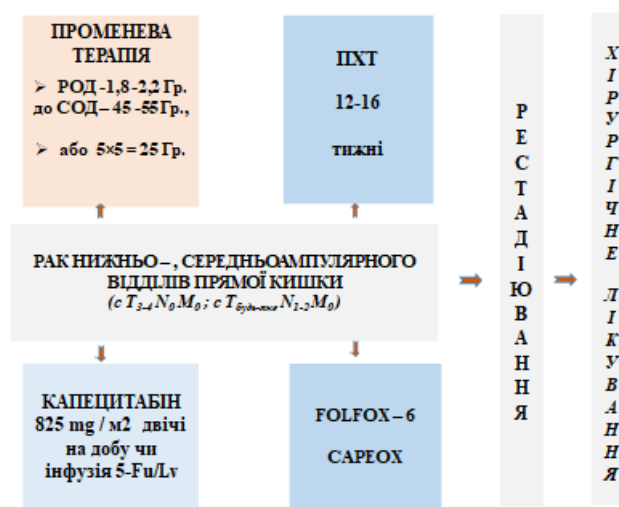


Рис. 1.1.1 Етапність виконання комплексних заходів за першою стратегією ТНТ у лікуванні дистального раку прямої кишки



**Друга стратегія ТНТ** – ґрунтується на Іспанському дослідженні Grupo Cancer de Recto 3 (GCR-3) [47]. Воно було двогрупове II фази. Пацієнти на рак прямої кишки з показником T<sub>3</sub>/T<sub>4</sub> були рандомізовані і отримали 4 цикли капецитабіну/оксалиплатину (CAPOX) перед неoad'ювантною ХПТ з наступним хірургічним лікуванням. Отримано статистично достовірно більше пацієнтів, які завершили неoad'ювантну хіміотерапію згідно протоколу (91% порівняно з 54% у групі ад'ювантної хіміотерапії; P < 0,001). Рівень дотримання протоколу (94% проти 57% відповідно; P = 0,001), профіль токсичності (19% проти 54% токсичності 3/4 ступеня; P = 0,004). Дані результати були набагато кращими від раніше опублікованих.

Схожі результати були представлені раніше в дослідженнях 2 фази EXPERT та EXPERT-C [48, 49].

Важливе значення в обґрунтуванні цієї стратегії має представлений аналіз результатів лікування групою спеціалістів Zaborowski A, Stakelum A, Winter DC. [4] на прохання групи PRISMA. До аналізу було включено 612 хворих на рак середньо- та нижньоампулярного відділів прямої кишки, які отримали передопераційну хіміотерапію перед ХПТ з подальшою резекцією прямої кишки. Медіана спостереження становила 53,7 (діапазон 26-80) місяців. Серед десяти включених досліджень у семи були представлені дані про 5-річну виживаність. Онкологічні результати узагальнені: середньозважена 5-річна загальна та безрецидивна виживаність склала 74,4 та 65,4% відповідно; частота місцевих та віддалених рецидивів серед усіх включених досліджень склала 3,5 (діапазон 0-7) та 20,6 (5-31) відсотків відповідно. Місцевий рецидив визначали як рецидив захворювання у межах малого тазу. Захворювання поза тазом розцінювали як віддалений рецидив. Діагноз рецидиву захворювання ґрунтувався на поєднанні цитологічних, гістопатологічних, біохімічних та радіологічних даних.

За представленими рекомендаціями та на основі попереднього власного клінічного досвіду при лікуванні 24 хворих на дистальний рак прямої кишки, яким була проведена впродовж 16 тижнів поліхіміотерапія за схемою FOLFOX або CAPEOX з наступною хіміопроменевою терапією (довгий курс ПТ + Капечитабін), у двох хворих виявлена підозра на появу метастазів у печінку, що потребувало проведення додаткового етапу рестадіювання. Саме тому вважаю за доцільне перспективним використанням саме цього варіанту ТНТ, яка подана Рис. 1.1.2.

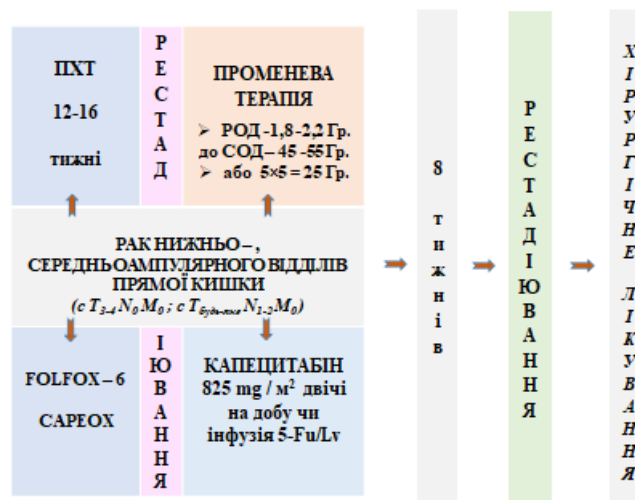


Рис. 1.1.2 – Етапність виконання комплексних заходів за другою стратегією ТНТ у лікуванні дистального раку прямої кишки

### 1.1.1 Обґрунтування кількості циклів, схем та доз медикаментозного лікування при ТНТ, значення часового інтервалу до операції

Однією зі сторін даної дискусії є дослідження CONTRE Університету Брауна [50], представлені перспективно показники, отримані у групі пацієнтів з проведенням 8 циклів mFOLFOX6 перед ХПТ, з її завершенням у 92% випадках. Автори повідомили, що всім пацієнтам була виконана резекція R0 з терміном виконання операції між 6 і 10 тижнем після завершення ХПТ і у 33% випадках підтверджена повна регресія пухлини. Отримані результати аналогічні результатам вище представленого дослідження Garcia-Aguilar et al. для групи з призначенням

6 циклів неоад'ювантної терапії FOLFOX (частота резекції R0 – 100% з показником повної регресії пухлини (pCR) – 38%).

Вище зазначене є підставою для того, аби надалі розглядати варіанти неоад'ювантної хіміотерапії з використанням 6-8 циклів FOLFOX для оцінки ефективності тотальної неоад'ювантної терапії.

Порівняння результатів при застосуванні обох стратегій представлено в дослідженні Меморіального онкологічного центру імені Слоуна-Кеттерінг (Нью-Йорк, США) [51]. У ретроспективному когортному аналізі, у який було включено 811 пацієнтів, яких рандомізували на дві групи: в одній проводили 8 циклів FOLFOX (або еквівалентний CAPOX) з наступною ХПТ, а у іншій – ХПТ з наступними 8 циклами FOLFOX. В обох групах, при отриманні у пацієнтів повного пухлинного регресу, прийнята вичікувальна тактика зі спостереженням «спостерігай і чекай», а у пацієнтів без регресу виконувалася операція. Дослідження продемонструвало більш високу частоту стійкої повної клінічної відповіді через 1 рік при застосуванні тотальної неоад'ювантної терапії у порівнянні зі стандартною неоад'ювантною ХПТ та ад'ювантною хіміотерапією (22% проти 6%). У даному дослідженні заплановано визначити між групами показники загальної, безрецидивної виживаності та покази до органозберігаючого втручання [51-54].

Ця проблема наразі є дуже актуальною, тому що ставить запитання можливості консервативного виліковування хворого. Зараз проводиться велике багатоцентрове рандомізоване дослідження II фази [53]. Пацієнти рандомізовані для отримання FOLFOX до (індукція) або після (консолідація) стандартної хіміопроменевої терапії. Пацієнти з повною клінічною відповіддю при рестадіюванні, підтвердженому на повторну МРТ та ендоскопічному обстеженні, отримуватимуть консервативне лікування, тоді як пацієнти з неповною відповіддю підлягатимуть хірургічному лікуванню. Основним важливим результатом є 3-річне безрецидивне виживання.

Отриманий досвід дозволяє припустити, що первинна пухлина більш чутлива до неоад'ювантної терапії за схемою FOLFOX. Дослідження CONTRE (повне неоад'ювантне лікування раку прямої кишки) Університету Брауна [50] повідомило про частоту регресії пухлини, яка становила 33%, після восьми циклів mFOLFOX-6 перед ХПТ, з рівнем толерантності 92%.

D. Golo et al. [55] провели один цикл передопераційної хіміотерапії до ХПТ і два цикли після нього, при цьому показники толерантності склали 86 та 94% відповідно.

На даний час перспективним у проведенні системної хіміотерапії є більш раннє введення високих доз системної хіміотерапії, спрямованої на знищення субклінічних мікрометастазів і, таким чином, зменшення віддалених метастазів [56].

У 2020 році проведений системний огляд та метааналіз Kasi A., et al. [57], що включав дослідження, в якому розглядалися 2416 пацієнтів. За результатами дослідження зроблені висновки про те, що тотальна неоад'ювантна терапія є перспективною стратегією лікування, збільшує шанси на досягнення повної регресії пухлини, підвищує шанси проведення операції із збереженням сфінктера та нижчі шанси накладання ілеостоми. Однак жоден із цих результатів не мав статистичної достовірності. Було доведено, що передопераційна хіміопроменева терапія, в першу чергу, ефективна для місцевого контролю захворювання, але не така ефективна для запобігання віддаленим метастазами, які мають ключовий вплив на загальну та безрецидивну виживаність, що вимагає подальшої оцінки проспективними рандомізованими дослідженнями.

### **1.1.2 Режим неоад'ювантної ХПТ, як самостійний чи складовий ТНТ**

Використання оптимальних доз та терміну проведення хіміотерапії в комплексі зі стандартною променевою терапією перед операцією являє собою концепцію, яка може не тільки впливати на субклінічні

мікрометастази, але й – подолати резистентність, що часто спостерігається при ад'ювантній терапії.

У діючих рекомендаціях онкологічних протоколів (NCCN, ESMO) стверджується, що стандартним лікуванням місцево-поширеного раку прямої кишки є застосування короткого або тривалого курсу передопераційної променевої терапії з неoad'ювантною хіміотерапією, подальшим хірургічним втручанням та ад'ювантною хіміотерапією. Неоднозначні рекомендації по призначенню режиму ПТ спричинили дискусії у виборі застосування того чи іншого режимів між онкологами-радіологами у Європі та Північній Америці. Онкологи-радіологи у Західній Європі більш схильні використовувати короткий курс передопераційної ПТ, замість тривалої ХПТ, а спеціалісти з Північній Америці та Східній Європі перевагу віддають ХПТ за класичним фракціонуванням. Тому розглянемо результати досліджень, які аналізували переваги та недоліки режимів проведення ПТ у складі неoad'ювантного лікування.

У рандомізованому дослідженні Ngan SY et al. [58] порівняли отримані онкологічні результати після використання короткого та тривалого курсів неoad'ювантної променевої терапії раку прямої кишки. Трирічний показник кумулятивної захворюваності при використанні короткого курсу склав 7,5%, при довгому – 4,4% (різниця 3,1%; 95% ДІ від – 2,1 до 8,3;  $p = 0,24$ ). Автори не виявили ніякої суттєвої різниці у частоті віддалених метастазів, загальної та безрецидивної виживаності чи пізньої токсичності у досліджуваних групах.

Контрольоване дослідження Latkauskas T, et al. [59], визначало показник покращення стадії раку прямої кишки після проведення короткого або тривалого курсу ПТ з виконанням операції через 6 тижнів. Результати дослідження такі: частота виконаних R0 резекції склала 91,3% у групі ХЛТ та 86,5% у групі з проведеним коротким курсом ПТ ( $p = 0,734$ ); відповідно частота збереження сфінктера становила 69,6% проти 70,3% ( $p = 0,342$ ), а частота післяопераційних ускладнень становила 26,1%

проти 40,5% ( $p = 0,221$ ). Патгістологічне зниження стадії (0 та I стадія) спостерігалось у 18 (39,1%) хворих після проведення довгого курсу ХПТ і у 8 (21,6%) пацієнтів з проведеним коротким курсом ПТ ( $p = 0,07$ ), відповідно зменшення пухлини – 2,5 см проти 3,3 см ( $p = 0,04$ ). Таким чином, автори зробили висновок: тривалий курс передопераційної хіміопроменевої терапії призвів до більш статистично значимого зменшення розміру пухлини та зменшення її стадії порівняно з коротким курсом променевої терапії, але не впливав на віддалені онкологічні результати лікування.

У приведених дослідженнях Stockholm III [60] та Petrelli F, et al.[61], підтверджено, що продовження терміну очікування 6-8 тижнів після неoad'ювантної ПТ є важливим чинником впливу на онкологічні результати лікування.

В даних дискусіях важливе значення мають результати рандомізованого дослідження III фази Вуїко К, et al. [40], які отримані у 515 хворих на рак прямої кишки cT3/T4 з медіаною спостереження 35 місяців. Групу А склали 261 пацієнт з коротким курсом  $5 \times 5$  Гр послідовними 3 циклами FOLFOX-4 (фолієва кислота, фторурацил та оксаліплатин) та групу Б з проведеним довгого курсу ХПТ. Обидві групи мали 12-тижневий інтервал між передопераційною терапією та операцією. Гостра токсичність передопераційного лікування була нижчою у групі А, ніж у групі Б ( $p = 0,006$ ); будь-яка токсичність становила відповідно 75% проти 83%, ступінь III-IV 23% проти 21% і токсичні смерті 1% проти 3%. Частота резекції R0 і частота повної патологічної відповіді в групах А і В були, відповідно, 77% проти 71% ( $p = 0,07$ ) і 16% проти 12% ( $p = 0,17$ ). Автори зробили висновок: що немає суттєвої різниці у результатах лікування між двома групами, і короткий курс променевої терапії з консолідуючою хіміотерапією можна розглядати як варіант передопераційного лікування раку прямої кишки, особливо в країнах з

низьким бюджетом охорони здоров'я або довгим терміном очікування на проведення променевої терапії.

Numayun W.A. et al. [62] проаналізували результати лікування у 108 пацієнтів з місцево-поширеним раком прямої кишки у залежності від призначення режиму променевої терапії. Відповідь на лікування оцінювали через 11-12 тижнів після її початку з використанням критеріїв RECIST, токсичність – за CTCAE V 4.0, патологічну відповідь – за гістологічними зразками. Статистично значущої різниці між досліджуваними показниками (частотою об'єктивної відповіді, прогресуванням захворюванням, повної регресії пухлини) між двома групами не спостерігалось. Однак було виявлено, що фебрильна нейтропенія та проктит III/IV ступеня значно частіше зустрічаються у групі з проведеним коротким курсом ПТ.

Проведений метааналіз Zhao N. et al. [63] засвідчив, що тотальна неoad'ювантна терапія може бути більш успішною, ніж неoad'ювантна хіміопроменева терапія з подальшою ад'ювантною хіміотерапією.

Приймаючи до уваги дані опублікованих результатів порівняння режимів ПТ в комплексному неoad'ювантну лікуванні раку прямої кишки, які не надали статистично достовірної різниці між ними, Cohen V.G. et al. [64] проаналізували економічну ефективність короткого курсу ПТ порівняно з класичним тривалим курсом ПТ при лікуванні раку прямої кишки III стадії у Сполучених Штатах. Автори прийшли до висновку, що інтенсивний курс ПТ, ймовірно, є більш рентабельним, і майбутні дослідження мають бути зосереджені на наданні надійних оцінок корисності витрат та стану здоров'я для цих пацієнтів.

Незважаючи на перспективність ТНТ використовуючи два варіанта її проведення все ж таки залишаються практично обґрунтовані рекомендації по використанню ХПТ раку дистальних відділів прямої кишки, що подано Рис. 1.1.3.

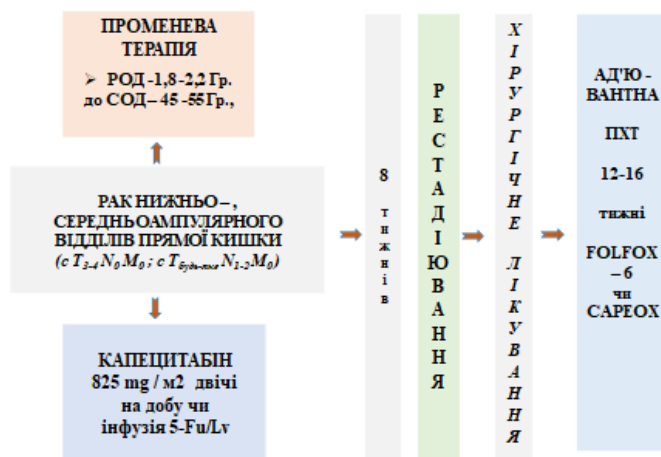


Рис. 1.1.3 – Етапність виконання комплексних заходів при застосуванні ХПТ у лікуванні дистального раку прямої кишки

### 1.1.3 Дискусійні питання з приводу впровадження ТНТ

Аргументовано приводяться існуючі теоретичні недоліки, пов'язані зі стратегією тотальної неoad'ювантної терапії, зокрема затримка радикальної операції та негативний вплив на працездатність. Введення повної дози системної терапії може значно вплинути на придатність пацієнта до операції, потенційно призвести до збільшення інтервалу до операції та прогресування захворювання в післяопераційному періоді [36]. Крім того, відстрочення операції може призвести до локального прогресування захворювання, що призведе до більш складної з технічної точки зору операції, збільшення інтраопераційних ускладнень та зниження загальної виживаності, оскільки радикальна сфінктерзберігаюча операція залишається невід'ємним компонентом парадигми лікування раку прямої кишки.

Дискутуються питання: чи потрібне променеве лікування, можливо, буде достатнім проведення лише хімотерапевтичного лікування. Відповідь на ці запитання має дати дослідження PROSPECT фази 2/3, яке буде ґрунтуватися на двох рандомізованих групах хворих з поширенням пухлини T<sub>3</sub>/T<sub>4</sub> прямої кишки. Хворі стандартної групи отримували неoad'ювантну ХПТ з подальшою операцією та ад'ювантну терапію



(FOLFOX), а пацієнти в досліджувальній групі отримували 6 циклів неoad'ювантної хіміотерапії (FOLFOX). При отриманні у даній групі хворих відповіді на лікування їм проведене хірургічне лікування з наступною ад'ювантною хіміотерапією, а пацієнтам, у яких не отримано позитивної відповіді, призначають проведення неoad'ювантної ХПТ із подальшою операцією. Кінцевою метою дослідження є визначення загальної та безрецидивної виживаності [65].

Схоже дослідження 2 фази BACCHUS проводиться Glynne-Jones R, et al. [66], маючи на меті, при отриманні позитивного результату на неoad'ювантну хіміотерапію за схемою FOLFOX, відмовитися від променевої терапії перед хірургічним лікуванням.

Наведені дискусії лягли в основу рекомендацій NCCN Version 1.2022 [67] лікування раку прямої кишки. Згідно рекомендацій, при діагностиці T<sub>3</sub>, N будь-яке при чистих краях окружної резекції (CRM-), або T<sub>1-2</sub>, N<sub>1-2</sub> рекомендують лікувати по двох напрямках: I – **повна неoad'ювантна терапія**, якій надають перевагу, і II – **неoad'ювантна терапія**. *Повну неoad'ювантну терапію* можливо провести трьома варіантами: перший – FOLFOX або CAPEOX (12-16 тижні) після цього проводять ХПТ (довгий курс ПТ+ Капецитабін або інфузія 5-FU); другий – змінюють послідовність проведення неoad'ювантної терапії, спочатку ХПТ (довгий курс ПТ + Capecitabine або інфузія 5-FU) потім FOLFOX або CAPEOX (12-16 тижні); третій – такий самий, як і другий, тільки ХПТ замінюють на проведення короткого курсу ПТ (5×5 = 25 Гр.). Через 8 тижнів рестадіюють у зв'язку з тим, що на цей період часу припадає найкраща пухлинна відповідь, після отримання результатів при відсутності протипоказів виконують операцію з подальшим спостереженням пацієнта. Напрямок *неoad'ювантної терапії* рекомендують реалізувати наступним чином: проведенням ХПТ (довгий курс ПТ+ Capecitabine або інфузія 5-FU) або короткий курс ПТ. Рестадіюють на 8 тижнів, при відсутності протипоказів виконують

операцію з подальшим проведенням ад'ювантної терапії (FOLFOX або CAPEOX (12-16 тижні)).

При діагностиці T3, N будь-який, з залученням або сумнівним CRM; T4, N будь-який або локально нерезектабельний. За рекомендаціями NCCN, лікування проводиться за одним із варіантів, виключно по напрямку *повної неoad'ювантної терапії*, який представлений вище. При діагностиці T4, N+) можна розглядати серед запропонованих схем хіміотерапії і схему FOLFIRINOX.

## **1.2 Сфінктерзберігаючі хірургічні втручання у хворих на дистальний рак прямої кишки II-III стадії захворювання**

Методи хірургічного лікування дистального раку прямої кишки мають столітню історію формування та розробок стандартів, і формують основний компонент будь-якого мультимодального лікувального підходу.

На сьогодні розроблена концепція комплексного лікування з проведенням НХПТ чи ТНТ, виконанням ТМЕ, а широке використання зшиваючих пристроїв для ректальних та анальних анастомозів значно розширила діапазон виконання сфінктерзберігаючих хірургічних втручань. Вони актуальні саме для раку нижньо- та середньоампулярних відділів прямої кишки. На теперішній час предметом дискусії є оцінка і порівняння ефективності між різними способами їх виконання, а саме: онкологічна ефективність, 5-річна та безрецидивна виживаність, локорегіонарне та генералізоване прогресування, безпосередні і віддалені ускладнення лікування, оцінка якості життя пацієнта. В літературі переважно представлені дані порівняння органозберігаючих з неорганозберігаючими (екстирпація) операціями на прямій кишці при локалізації пухлини в дистальних відділах прямої кишки. Автори доводять, що органозберігаючі втручання є онкологічно кращими і саме їм слід надавати перевагу, мають менший рівень місцевих рецидивів і кращі віддалені онкологічні результати лікування [4, 11, 35, 36, 68].

Запроваджені стандарти хірургічного лікування дистального раку прямої кишки вважається виконана черевно-промежна резекція прямої кишки за Вільямом Ернестом Майлсом (1907 року), після впровадження даного методу оперативного втручання були значно покращені безпосередні та віддалені онкологічні результати. Даний спосіб характеризується повним видаленням прямої кишки, анального каналу та сфінктерів з накладення пожиттєвої колостоми. В своїй публікації видатний хірург детально описав методику виконання оперативного втручання [69]. Черевно-промежна екстирпація довгий час вважалася оптимальним хірургічним втручанням при локалізації пухлини в нижньоампулярному відділі прямої кишки. Приймаючи до уваги фізіологічні та онкологічні аспекти, зараз переважна кількість хірургів віддає перевагу оргонозберігаючим хірургічним втручанням. Вважають, що ЧПЕ повинна використовуватися лише при безпосередньому проростанні пухлини у сфінктерний апарат і коли не можна отримати чисті краї резекції [70-72].

Низька передня резекція (НПР). Наступною важливою історичною подією у хірургії раку прямої кишки були розробки з 1930 року в клініці Мейо, Клауд Діксон (Claude Dixon) разом з Вільямом Джеймсом Мейо (William James Mayo) запропонували видалення пухлини з накладанням екстраперитонеального анастомозу, назвавши цю операцію «передня резекція». В 1948 СФ. Dixon [73] опублікував в «Аналах хірургії» 20-ти річні результати роботи хірургічного лікування дистального раку, представлену техніку виконання використовують по сьогоднішнього дня.

Збереження історичного терміну «передня резекція» підкреслює інтраабдомінальний характер доступу. Про «низьку передньої резекції» (НПР) говорять при повній мобілізації прямої кишки з формуванням анастомозу, нижче передньої складки очеревини. При ультра-низькій (ultra low) передній резекції анастомоз формується на рівні чи безпосередньо над m. levator ani. У зв'язку з наявністю бічної кривизни прямої кишки нерідко

пухлина, що розташовувалася на 7 см, після мобілізації прямої кишки виявляється на 12 см. Особливо актуальним це є для пухлин, розташованих по задній стінці прямої кишки. Рішення про можливість виконання ультранизької резекції приймається тільки після мобілізації задньої, передньої та бічних стінок прямої кишки. [74]

В проміжку 1970-1986 років A. Parks, Dr F. Lazorthes et al. [75, 76] розробили безліч типів колоанального механічного анастомозу при хірургічному лікуванні злоякісного захворювання дистальних відділів прямої кишки. Було визначено, що «синдром передньої резекції» це група симптомів, що включає частоту дефекації, термінові позиви та забруднення. Вважали, що це захворювання пов'язане зі зменшенням розміру неоректального резервуару. У спробі виправити це представили J-резервуар формування колоанального анастомозу. У кількох дослідженнях було продемонстровано, що функціональний результат після створення J-анастомозу товстої кишки кращий, ніж після прямого колоанального анастомозу, принаймні протягом перших 2 років після операції.

Інтерсфінктерна резекція (ICP). В 1994 році R Schiessel et al. [77] представили ICP прямої кишки з ручним накладанням анастомозу. В залежності від рівня дистальної резекції та рівнем видалення внутрішнього сфінктеру були визначені об'єми втручань, якщо циркулярний розріз анального каналу проходить по зубчастій лінії вважали виконану часткову ICP, між зубчастою лінією та міжсфінктерною бороздою - субтотальну ICP і по міжсфінктерній борозді тотальну ICP. Після того, як пряма кишка повністю відокремлена від структур анального каналу, препарат видаляли із заднього проходу. Після цього вручну накладали колоанальний анастомоз за допомогою прямої та товстої кишки з J-резервуаром чи колопластикою. Пластика гладких м'язів була розроблена як неосфінктер для покращення анальної функції. Нарешті, зазвичай формували превентивну ілео- або колостому.

Черевно-анальна резекція (ЧАР). При виконанні ультра низької передньої резекції, з потребою формувати низький колоректальний анастомоз, а саме нижче 6 см до зубчастої лінії, виникають питання про вибір типу сфінктерзберігаючого хірургічного втручання та способу формування анастомозу, степлерного чи ручного з накладанням превентивної стоми. Чи виконати ЧАР без превентивної стоми у два етапи з формуванням на другому екстракорпорального колоректального анастомозу. Сформований первинно-низький анастомоз асоціюється із частим виникненням важкого ускладнення неспроможністю, яке більш детально представлено у наступному розділі. Тому доцільно більш детально зупинитися на ЧАР з обліком того, що в літературі вкрай мало інформації про даний тип втручання і відсутнє порівняння результатів лікування з іншими типами операцій, які застосовуються при лікуванні дистального раку прямої кишки.

Техніку виконання ЧАР було описано Р. Б. Тернбуллом молодшим у 1952 році в Клівлендській клініці, штат Огайо [78] трансанальне протягування товстої кишки з двоетапним анастомозом, зшитим вручну, для відновлення безперервності кишкового транзиту у хворих із раком прямої кишки, щоб уникнути постійної колостоми. У той самий період у Бразилії Д. Кутайт [79] описав ту саму методику для дорослих пацієнтів із набутим мегаколоном внаслідок хвороби Шагаса. Процедуру протягування виконували в 2 етапи, з резекцією ураженого сегмента товстої кишки та низведенням проксимального відділу товстої кишки через задній прохід під час першого етапу, з подальшим відстроченим ручним формуванням колонанального анастомозу через кілька днів. Вважали, що спайки та рубці між нижньою стінкою таза та товстою кишкою, що утворилися за період до формування анастомозу, знижують ризик виникнення неспроможності колоанального анастомозу, що дозволяє уникнути дивертивної стоми.

Протягом багатьох років, методика описана Тернбуллом і Кутайтом, поступово змінювалася на користь анастомозу зі скобами або стандартного

колоанального анастомозу, зшитого вручну, у поєднанні з тимчасовою стоєю. ЧАР залишається, як операція порятунку для окремих пацієнтів із розривом колоректального анастомозу, фістулами тазового опромінення, хронічною інфекцією органів малого таза та складною ректовагінальною або ректуретральною норницею, щоб використати здорову тканину у місці операції та спробувати уникнути постійної стоми [80-83].

Протягом останніх двох десятиліть, ця методика була знову запроваджена для лікування раку прямої кишки, намагаючись уникнути дивертивної стоми та пов'язаної з нею захворюваності, з багатообіцяючими результатами [80, 84, 85]. Три систематичних огляди [86-88], що вивчали результати лікування при використанні ЧАР у хворих на дистальний рак прямої кишки, показали низький рівень НА, низьку тазову захворюваність і низьке використання стоми, з досить хорошими функціональними результатами. Однак оптимальної кількості клінічного матеріалу для підтвердження доказів переваг даного втручання до інших типів сфінктерзберігаючих втручань залишається мало.

Трансанальні операції. Більшість випадків раку прямої кишки можна безпечно оперувати трансабдомінальним доступом. Вузький таз, масивний мезоректум, чоловіча стать, висока ІМТ і передня локалізація великої пухлини є факторами ризику не резектабельності. Трансанальний доступ може забезпечити кращий доступ та візуалізацію дистальної частини прямої кишки. Незважаючи на рекомендації щодо виконання трансанальних втручань, вважаю за доцільне представити літературні аргументи зауважень.

Норвезьким реєстром зафіксований факт діагностики десяти місцевих рецидивів (9,5%) після виконання трансанальної резекції прямої кишки за обмежений період. Час до рецидиву був коротким у середньому 11 місяців після операції. Лише кілька випадків були пов'язані з технічними проблемами, описаними у звітах про операцію (наприклад, неправильної площини розсічення). Характер рецидиву після ТМЕ

характеризувався швидким багатоосередковим зростанням у порожнині тазу та бічних стінках, що відрізнялося від того, що зазвичай спостерігається після традиційної хірургії. За той самий інтервал, для порівняння, виявили лише 3,4% місцевих рецидивів після ТМЕ традиційним доступом. В даний час, в країні зупинене виконання трансанальних резекцій, проводиться національний аудит для підтвердження цих спостережень та з'ясування причин цієї несподіваної серйозної проблеми, вона не зрозуміла, може містити освітні, технічні та онкологічні питання [89, 90].

Визначальним в обґрунтуванні застосування сфінктерзберігаючих операцій у лікуванні нижньо- середньоампулярного раку прямої кишки була представлена у 1986 році Хілд і Райал [9] хірургічна техніка повного видалення жирової оболонки, що оточує пряму кишку (мезоректуму), названу тотальною мезоректальною ектомією (ТМЕ). Впровадження ТМЕ у поєднанні з НХПТ у даних хворих знизило частоту локорегіонарних рецидивів та покращило безрецидивне виживання до 70% [91].

Результати досліджень з вивчення фізіології тазових органів, отримана інформація про закономірності поширення пухлин також були обґрунтуванням виконання сфінктерзберігаючих операцій з дотриманням онкологічних принципів, з завершенням операції відновленням безперервності кишки. Виконання низьких анастомозів стало можливим при підтвердженні, що дистальна 1-2 см частина прямої кишки і верхня частина внутрішнього сфінктеру не є абсолютним чинником для забезпечення утримуючої функції сфінктеру. Дослідження операційного матеріалу показало, що дистальний кліренс 2 см від нижньої границі пухлини адекватний як для внутрішньостінкового, так і для лімфогенного поширення пухлини [92]. Три чверті злоякісних пухлин прямої кишки не мають внутрішньостіночного поширення. Виняток становлять низькодиференційовані пухлини, для яких, за деякими даними, необхідний кліренс становить 6 см. Деякі клінічні спостереження показали відсутність

відмінностей у частоті рецидивів у зоні анастомозу, рецидивів у малому тазі і п'ятирічної виживання при кліренсі меншому 2 см та більше 5 см [93]. В даний час активно обговорюється обґрунтованість уявлень про необхідний кліренс із точки зору доказової медицини. Мета-аналіз 17 досліджень [94] показав, що при певному підборі пацієнтів частота місцевих рецидивів при кліренсі <1 см всього на 1 % вище частоти місцевих рецидивів при кліренсі понад 1 см, на той час як при кліренсі 5 мм – частота рецидивів становить 1,7%, а за 2 мм – 2,7%. Мета-аналіз результатів 21 дослідження [95] показав, що відмінності в результатах лікування при кліренсі > 1 см і < 1 см відсутні лише у пацієнтів, яким виконувалася ТМЕ та/або променева терапія. У тих же дослідженнях, де не виконувалася ТМЕ та/або променева терапія перевага надається кліренсу > 1 см. Таким чином, з ТМЕ та ХПТ місцевий контроль над захворюванням може бути досягнутий і при сфінктерзберігаючих операціях з кліренсом менше 1 см, за умови чистих країв резекції за результатами гістологічного дослідження операційного матеріалу.

Деякі автори припускають доцільність зменшення дистального краю резекції до 5 мм після ХПТ [96]. Однак це може збільшити ризик резекції R1 через позитивний дистальний край, оскільки дистальний край пухлини може бути важко ідентифікувати після неoad'ювантної терапії, особливо у випадку доброї відповіді.

Досягнення в корекції НХПТ, інновації в таргетній та імунотерапії змінили результати лікування. Вони дозволяють зменшити стадію пухлини, а в деяких випадках повну патологічну реакцію, таким чином покращуючи результати хірургічних видалень [97-101]. Отже, це знаменує собою значний крок у збереженні анального сфінктеру для пацієнтів із ультранизьким раком прямої кишки.

В останні роки ведуться дискусії та аналіз результатів лікування у залежності від виконання етапів сфінктерзберігаючих операцій, а саме: тип доступу, рівень перев'язки мезентеріальних судин, об'єм виконання



лімфодисекція тощо. Представимо деякі з них Bonjer HJ, et al. представили результати міжнародного дослідження COLOR II, яке включало 1044 пацієнти (699 у групі лапароскопічної хірургії та 345 у групі відкритої хірургії) з 30 лікарень з аденокарциномою прямої кишки, що не проростає в сусідні тканини і без віддалених метастазів. Через 3 роки частота локорегіонарних рецидивів склала 5,0% у двох групах, безрецидивна виживаність – 74,8% у групі лапароскопічної хірургії та 70,8% у групі відкритої хірургії. Загальне виживання відповідно склало 86,7% до 83,6% [139].

Японське товариство лапароскопічної колоректальної хірургії провело когортне дослідження, яке зареєстроване в UMIN у 2014 р. (UMIN000013919). Критеріями відбору були: II/III клінічна стадія низького раку прямої кишки. Частка пацієнтів із збереженням анального сфінктера була вищою у лапароскопічній групі (60,0%), ніж у відкритій групі (53,3%) ( $p = 0,037$ ). Післяопераційні ускладнення (за класифікацією Clavien-Dindo,  $\geq$  II ступеня) виникали рідше у лапароскопічній групі (30,3%) порівняно з групою відкритої операції (39,2%;  $p = 0,005$ ). Частота неспроможності анастомозу істотно не відрізнялася між двома хірургічними доступами (лапароскопічний – 10,8%, відкритий – 11,9%, ( $p = 0,704$ )). Частота місцевих рецидивів за 3 роки у відкритій та лапароскопічній групах склала 8,5% та 10,1% відповідно ( $p = 0,410$ ). Представлена 3-річна безрецидивна виживаність у групі після лапароскопічного втручання – 71,8%, при відкритому втручанні – 70,9%, а при III стадії захворювання відповідно 64,6% та 57,9%. Показник 3-річної виживаності пацієнтів у групах лапароскопічної та відкритої хірургії склала 89,9% та 90,4% ( $p = 0,128$ ) [102].

Спостерігаємо зростання інтересу до етапу сфінктерзберігаючих операцій, рівня перев'язки мезентеріальних судин з оцінкою порівняння результатів лікування. Наведемо деякі точки зору з даного питання. S Fujii, et al. [142] та Yuwen Luo [143] вивчивши безпосередні та віддалені

результати виконання низької передньої резекції прямої кишки з високою (без збереження лівої ободової артерії) та низькою (збереження її) перев'язкою нижньої мезентеріальної артерії при дистальній локалізації раку прямої кишки, зробили наступний висновок, що рекомендувати залишати ліву ободову артерію при перев'язці нижньої мезентеріальної артерії немає підстав.

Інші дослідники [103-106] вважають, що збереження лівої товсто кишкової артерії знижує частоту ускладнень, в тому числі і неспроможність анастомозу, краще зберігає сечостатеву функцію, але не впливає на онкологічні результати.

Нещодавній метааналіз підтверджує факт, що рівень перев'язки нижньої мезентеріальної артерії не мав впливу на частоту неспроможності анастомозу і не було суттєвої різниці у онкологічних результатах між низькою та високою її перев'язкою [104, 105]. Тим не менше, в одному метааналізі, який включав 3119 пацієнтів у п'яти когортах, були об'єднані результати, що засвідчили значну перевагу у загальній виживаності серед пацієнтів з високою перев'язкою нижньої мезентеріальної артерії порівняно з низькою (HR = 0,77, 95% ДІ: 0,66-0,89) [144].

В сучасній літературні обмежено представлені дані про довгострокові онкологічні результати з обліком комплексного лікування з акцентом на варіант виконаного сфінктерзберігаючого хірургічного втручання. Акцент зроблено на порівняльні результати між НПР та ЧПЕ, порівняльні результати між сфінктерзберігаючими операціям а саме: НПР, ЧАР та ІСР недостатні і не відповідають вимогам доказової медицини. Представлення результатів лікування дистального раку прямої кишки після виконання ЧАР зустрічаються спорадично лише за останні роки і є недостатніми. Тому вивчення питань сфінктерзберігаючих втручань при дистальному раці прямої кишки є актуальним і потребує наукового та практичного пошуку.

### **1.3 Неспроможність колоректального анастомозу, як важлива проблема хірургічного лікування дистального раку прямої кишки**

Основним завданням хірургічного лікування хворого на рак прямої кишки є не лише радикальність хірургічного лікування, але й проведення органозберігаючого втручання, що передбачає формування колоректального анастомозу. Незважаючи на сучасний рівень розвитку онкологічної науки та хірургічної тактики, має місце високий ризик виникнення неспроможності анастомозу. Це одне з найважчих ускладнень після резекції прямої кишки, яке зустрічається в 3,5-21% випадків, а пов'язана з ним післяопераційна летальність досягає 6,0-39,3% [14-16]. Неспроможність анастомозу призводить до розвитку перитоніту, сепсису, зростання смертності, тривалого перебування хворого в стаціонарі, високого рівня виникнення рецидиву, ризику постійної стоми, значних додаткових витрат, низької якості життя пацієнтів [17-20].

Основними факторами ризику виникнення неспроможності анастомозу (НА) є обмежений доступ до операційного поля, що ускладнює візуалізацію і маніпуляції в порожнині малого тазу, особливості кровопостачання, техніка накладання анастомозу. Визначення факторів ризику та їх аналіз можуть мати значний вплив на вибір профілактичних заходів у лікувальній тактиці. Сьогодні в колоректальній хірургії не існує єдиного підходу і стандартизованої тактики створення міжкишкового анастомозу, так як жодна з них не гарантує ідеального результату в післяопераційному періоді. Наявні в сучасній літературі публікації, які висвітлюють цю проблему, досить численні, проте значною мірою суб'єктивні і суперечливі. Здобуті за останні десятиліття знання в області анатомії тазу, патологічної морфології, техніки оперування і впровадження сучасних обладнань та зшиваючих апаратів кардинально змінили підхід до хірургічного лікування раку прямої кишки. Широке впровадження в хірургічну практику циркулярних степлерів, постійне їх вдосконалення дозволило розширити покази для виконання сфінктерозберігаючих

операцій, накладати низькі та ультранизькі колоректальні анастомози з хорошими функціональними результатами при одночасному дотриманні всіх принципів радикальності оперативного втручання [107, 108]. Однак, незважаючи на це, дані сучасних багатоцентрових досліджень не виявляють значної тенденції до зниження частоти НА, яка зберігається на досить високому рівні від 5 до 9% [14-16, 109-116].

Метою дослідження є аналіз і систематизація літературних даних, які стосуються проблеми неспроможності колоректального анастомозу після дистальної резекції прямої кишки.

### **1.3.1 Шляхи зниження ризику виникнення та запобігання неспроможності колоректального анастомозу**

Цілісність хірургічного шва залежить як від характеристик анастомозуючих органів, так і від ряду інших факторів. Ключовими є наступні: 1) васкуляризація, діаметр, еластичність кишки, відсутність натягу, а також патоморфологічні процеси, що відбуваються в анастомозі; 2) несприятливі інтраопераційні фактори, при яких накладаються шви, а також несприятливі фактори, що виникають в післяопераційному періоді в разі розвитку різного роду ускладнень; 3) технічні складності і помилки накладення швів. Безперечно, життєздатність стінки кишки цілком і повністю впливає на спроможність колоректального анастомозу. Порушення кровопостачання з подальшим розвитком ішемії тканин в області міжкишкового співустя є ключовий фактор у розвитку ускладнень. Найчастіше причиною цього є недостатня довжина і мобільність брижі ободової кишки, не мобілізовані низхідна кишки і/або селезінковий згин.

Раціональний підхід до обсягу оперативного втручання і обґрунтованість додаткової мобілізації лівих відділів ободової кишки являється зумовлюючою складовою у виборі рівня проксимальної резекції та профілактики натягу лінії швів в області анастомозу. У літературі описані наступні показання до мобілізації лівого вигину товстої кишки: необхідність аорто-клубової лімфодисекції; пересічення нижньої брижової

артерії у місці її відходження; наявність калових каменів у лівій половині товстої кишки, переміщення яких дистально дає можливість накласти первинний анастомоз із більш проксимальною частиною кишки навіть в умовах субкомпенсованої кишкової непрохідності; патологічно змінена сигмоподібна кишка; відсутність адекватного кровопостачання привідного відділу кишки; коротка сигмоподібна кишка [117, 118].

В даному контексті не можна не відзначити важливість збереження васкуляризації в процесі мобілізації прямої кишки з перев'язкою середньої та верхньої ректальної артерій, доповненої тотальною мезоректумектомією. За результатами досліджень, повноцінно мобілізована культя прямої кишки не призводить до збільшення числа випадків її ішемії і некрозу. Міжсудинні анастомози нижніх ректальних судин забезпечують достатнє кровопостачання. У зв'язку з цим радикальність виконаного хірургічного втручання не збільшує ризик розвитку ішемії в зоні анастомозуючої кукси кишки. В роботі П.В. Царькова показано, що чоловіча стать і низька передня резекція прямої кишки були чинником ризику розвитку неспроможності колоректального анастомозу. Так, у чоловіків у зв'язку з більш вузьким тазом дане ускладнення зустрічалось в 3,5 рази частіше, ніж у жінок, і в 2 рази частіше у пацієнтів з низьким розташуванням анастомозу. Аналогічне дослідження, до якої входили 1609 пацієнтів, проведене Korean Laparoscopic Colorectal Surgery Study Group (2013), також встановило, що незалежними факторами ризику НА є чоловіча стать і низьке розташування анастомозу. N.A. Hirst et al. показали, що локалізація пухлини на відстані 5-8 см від анального каналу асоціюється з більш високим ризиком розвитку неспроможності – до 20% [119].

Група досліджень продемонструвала, що ризик розвитку ускладнень після операції у хворих похилого віку (від 70 років і старших) підвищується в кілька разів, що може бути предиктором неспроможності в післяопераційному періоді, а інша, аналізуючи чинники ризику

неспроможності швів товстокишкових анастомозів встановила, що частота її розвитку не залежить від статі, віку, техніки накладення товстокишкового соустья, формування превентивної стоми, вмісту фібриногену і загального білка крові до операції, виду передопераційної підготовки пацієнта. Вельми цікавим видається дослідження, в якому аліментарний статус пацієнта і наявність ожиріння розцінюються як незалежний фактор ризику НА. Так, L. Xiao et al. (2011) встановили, що ризик розвитку даного ускладнення після низької передньої резекції прямої кишки з локалізацією анастомозу не вище 7 см від аноректальної лінії зростає у пацієнтів з індексом маси тіла вище 25 кг/м<sup>2</sup> [25].

C.R. Asteria et al. при аналізі результатів оперативного лікування 520 хворих на рак прямої кишки встановили, що вік, досвід хірурга, ожиріння і аліментарна недостатність є незалежними факторами розвитку неспроможності колоректального анастомозу [120]. Важливим фактором ризику неспроможності є проведена неoad'ювантна хіміопроменева терапія у пацієнтів з локалізованим і місцево поширеним раком прямої кишки. Так, В. J. Moran вважає передопераційну променеву терапію незалежним чинником ризику розвитку неспроможності колоректальних кишкових швів [121]. Vermeer T.A. et al. встановили, що якщо період між днем останнього сеансу передопераційної променевої терапії та в день операції складає менше 8 тижнів, то значимо суттєво зростає ризик НА з розвитком абсцесу і свища [122].

Доопераційна анемія досить часто зустрічається у хворих на рак прямої кишки, виявлено її вплив у сукупності з іншими факторами. Суттєве зниження у запобіганні неспроможності кишкового шва має прецизійна техніка виконання оперативного втручання, делікатність поводження з тканинами, збереження адекватного кровопостачання країв анастомозу, попередження інфікування, необхідність рівномірного захоплення в шов усіх шарів кишкової стінки, адаптація слизових, а особливо підслизового шару, який виконує основну каркасну функцію [14-

16]. Навіть при ідеально накладеному колоректальному анастомозі ризик інфікування і контамінації мікробної флори в зону соустья на ранніх термінах післяопераційного періоду зберігається. Не можна забувати і про проблему шовного матеріалу, який може стати причиною формування мікроабсцесів в області лігатур, ділянок некрозу, лейкоцитарної інфільтрації і крововиливів. Лігатури навіть з розсмоктуючого матеріалу через кілька тижнів ізолюються за типом сторонніх тіл. При цьому автори вказують, що такі патоморфологічні зміни відбуваються типово і з будь-яким шовним матеріалом в умовах асептичного запалення. Тут же відзначимо, що мікробна проникність кишкового шва досягає максимуму на 2-3-ю добу після його накладення, і чим вона значніша, тим частіше виникає ризик розвитку післяопераційного перитоніту, навіть при фізичній герметичності соустья [123].

З точки зору профілактики НА окремо обговорюється необхідність дренування порожнини малого таза після накладання колоректального анастомозу. Найбільш поширеним способом дренування є установка трубчастих дренажів, виведених через контрапертури в передній черевній стінці або промежини. Профілактику гнійно-септичних ускладнень у зоні операції і неспроможності колоректального шва автори пояснюють ефективною евакуацією виділень, що накопичується в порожнині малого тазу [119, 124].

Дискутабельним залишається питання використання біологічних субстанцій, а саме фібрин-колагенових клеїв. Так, деякі автори вказують на їх значну ефективність, демонструючи прискорення репаративних процесів за рахунок стимуляції ангиогенезу. К.А. Vakalopoulos et al. (2013) в систематичному огляді клінічних та експериментальних статей, що включає 20 досліджень по колоректальних анастомозам, не знайшли достовірних даних про перевагу застосування клею [109].

Як бачимо, є безліч шляхів для зниження ризику виникнення неспроможності анастомозу після проведення оперативних втручань на

дистальних відділах товстої кишки. У світовій літературі та хірургічній практиці з метою запобігання важких ускладнень НА є загальноприйнятим накладання дивертивної трансверзо- чи ілеостоми [21, 22]. Однак, питання накладання її на даний час є дискусійним, так як не ліквідує підґрунтя виникнення неспроможності анастомозу, а лише знижує масштабність ускладнень. За даними M. den Dulk et al. (2009) [125], у пацієнтів після низької передньої резекції прямої кишки формування превентивної стоми призводило до статистично меншої частоти НА, ніж у пацієнтів без стоми: 7,8 проти 11,6%. Інші автори стверджують, що превентивні кишкові стоми не знижують ризик розвитку неспроможності швів колоректального анастомозу, а тільки сприяють профілактиці важких ускладнень, тим самим знижуючи потребу в повторних операціях, релапаротомії [18, 19, 23, 24].

Цікавою видається робота С.У. Kang et al. (2013), в якій проводиться аналіз лікування 72 055 пацієнтів, які страждають на рак прямої кишки з виконаною передньою резекцією. Встановлено, що після лапароскопічних чи відкритих передніх резекцій, завершених формуванням превентивної стоми, частота НА була статистично значно вищою, ніж без стоми (15,97 проти 13,25%), що дозволило авторам віднести превентивну стому до факторів ризику НА [117].

Дивертивна колостома викликає дискомфорт у пацієнтів у повсякденному житті, призводить до виникнення багатьох ускладнень, пов'язаних з її функціонуванням, потребує повторного хірургічного втручання, додаткових фінансових витрат, а при їх виконанні можливі додаткові ускладнення чи смерть [18, 19, 23, 24].

Альтернативою використання превентивних стом у літературі пропонується можливість застосування трансанального дренивання, при якому дренаж встановлюється вище колоректального соустья, вперше методика описана Rack RJ (1966) [126].



Трансанальна трубка використовується для уникнення необхідності у накладанні дивертивної стоми, інтубація сприяє оптимальному дренажу на проксимальному боці анастомозу, що знижує ризик екструзії фекальних мас на лінію сформованого анастомозу [25-27], внаслідок чого зменшується частота виникнення неспроможності післяопераційного анастомозу, що становить від 3,5% до 4,2% у порівнянні з хворими, у яких трансанальна трубка не застосовувалася з показником від 7,7% до 15,7% [25, 27, 28].

Техніка постановки трансанальної трубки представлена переважною більшістю цитованих авторів, відрізняється не суттєвими деталями, а саме: діаметром трубки, відстанню розміщення проксимального кінця трубки над анастомозом, терміном її видалення. Техніка виконання включає трансанальне введення трубки 24-28 Fr довжиною приблизно 80-120мм, проксимальний кінець заводять за оральну сторону анастомозу над самим анастомозом чи на відстань до 30-50мм, фіксацію проводять до сідниць і видаляють на 5-7 добу післяопераційного періоду без будь-якої методики екстубації [25-28, 126].

Підготовка кишківника до оперативного втручання – фактор ризику чи профілактичний захід. У літературі приділяється велика увага підготовці кишківника до оперативного втручання як можливого фактору ризику, так і профілактичного заходу. У ряді публікацій, присвячених даному питанню, маємо суперечливі результати. Так, К.Ф. Guenaga et al. встановили, що підготовка товстої кишки не знижує частоту розвитку неспроможності і не є фактором ризику. Більш того, одне з досліджень вказує на збільшення ймовірності неспроможності анастомозу і ранньої інфекції після підготовки товстої кишки очисними клізмами і розчинами макроголя. Однією з причин є скупчення рідкого кишкового вмісту в просвіті, що, відповідно, підвищує ризик потрапляння цього середовища в черевну порожнину на етапах резекції кишки і формування міжкишкового анастомозу. Розчини макроголя викликають стрес-індуковане

пошкодження епітелію слизової оболонки товстої кишки і, як наслідок, призводять до дистрофічних змін в її стінці, що в кінцевому рахунку впливає на спроможність анастомозу в післяопераційному періоді. В оновленому Кокранівському огляді (2011) були проаналізовані вісімнадцять клінічних досліджень, що включають 5805 учасників. Пацієнти були розділені на тих, кому виконували операцію на прямій і товстій кишці. НА після низької передньої резекції прямої кишки в групі з підготовкою кишківника склала 8,8%, без підготовки – 10,3%. Таким чином, не підтвердило поширену думку про те, що підготовка кишківника значимо знижує частоту НА [127].

Таким чином, володіючи інформацією про фактори ризику, можливо прогнозувати розвиток НА і своєчасно вживати профілактичні заходи. Усунення несприятливих чинників у кожному конкретному випадку та індивідуальний підхід дозволить поліпшити безпосередні результати сфінктерозберігаючих операцій з приводу раку прямої кишки з локалізацією в середніх нижньоампулярних відділах.

### **1.3.2 Проблеми і складнощі діагностики та лікування неспроможності колоректального анастомозу**

Своєчасна діагностика НА в післяопераційному періоді представляє непросте завдання для хірурга. Що стосується методів виявлення неспроможності колоректального анастомозу, то вони діляться на інтра- і післяопераційні способи. Для виявлення фізичної негерметичності використовується інтраопераційна повітрянокомпресійна проба, яка дозволяє виявити дефект міжкишкового співустя [128, 129]. Подібний спосіб не призводить до повного виключення неспроможності швів у післяопераційному періоді, однак відмічається зниження кількості ускладнень в 3 рази. Широко застосовується інтраопераційна флуоресцентна ангиографія. Дана методика дозволяє візуально оцінити кровопостачання країв зшитих ділянок, тим самим дозволяє мінімізувати ризику ускладнень у післяопераційному періоді [130].

У післяопераційному періоді в діагностиці неспроможності основну роль відіграє поєднання клінічних, лабораторних, ультразвукових і променевих методів діагностики. Сукупність отриманих результатів досліджень дозволяє досить ефективно виявити ранні ознаки фізичної негерметичності швів. Слід зазначити, що провідне значення відводиться комп'ютерній томографії, яка дозволяє виявити скупчення рідини в області анастомозу, появу вільного газу, інфільтратів, а в деяких випадках – візуалізувати дефект в зоні шва [131]. Останнім часом досить активно вивчаються лабораторні методи прогнозування НА за допомогою різних маркерів. Наприклад, підвищення рівня прозапальних цитокінів в ексудаті з малого таза протягом перших трьох діб після операції дозволяє діагностувати НА на доклінічній стадії. Інші дослідження вказують на діагностичну цінність С-реактивного білка. Так, Т. Pedersen et al. (2012) показали, що підвищення рівня С-реактивного білка 200 мг/л і більше на третю добу післяопераційного періоду є предиктором розвитку НА [124].

Лікувальна тактика цілком і повністю залежить від термінів з моменту діагностики неспроможності колоректальних швів, поширеності перитоніту, рівня резекції. При наявності превентивної стоми у пацієнта є шанс звести до мінімуму виконання повторних операцій і призначити інтенсивну терапію, спрямовану на боротьбу з гнійно-септичними ускладненнями [120, 130]. У разі наявності у пацієнта перитоніту показана релапаротомія. Обсяг оперативного втручання залежить не тільки від ступеня вираженості запального процесу, парезу кишечника, інтоксикаційного синдрому, але і від віку пацієнта і супутніх захворювань. Дезанастомозування і виведення колостоми, або ушивання дефекту зони анастомозу з формуванням превентивної ілеостоми створює умови для проведення ефективних лікувальних дій на ранніх етапах і зниження як летальності, так і інвалідності хворих після резекції прямої кишки [131, 132].

Міжнародною дослідницькою групою по вивченню раку прямої кишки з обліком отриманих клінічних та діагностичних даних, важкості стану хворого були виділені три ступеня НА. Ступінь А – рентгенологічна неспроможність, пацієнт не має клінічних симптомів або підвищених запальних показників у аналізі крові. Ця степінь неспроможності анастомозу не передбачає активного терапевтичного лікування. Пацієнти ступеня В мають лейкоцитоз, збільшення СРБ, біль у животі та інші клінічні прояви і потребують активного терапевтичного лікування з проведенням антибіотикотерапії, детоксикаційної інфузійної терапії та встановлення пресакрального дренажу тазу. При неспроможності ступеня С визначаються вищенаведені симптоми, які були при ступені В, з клінікою перитоніту або сепсису. Пацієнти потребують виконання релапаротомії, яка часто закінчується операцією Хартмана [133-135].

### **1.3.3 Вплив неспроможності анастомозу на онкологічні результати лікування раку прямої кишки**

Враховуючи той факт, що НА при низькій передній резекції виникає у кожного 10-го пацієнта, не викликає сумніву актуальність оцінки цього ускладнення, як чинника ризику рецидиву і його вплив на онкологічні результати лікування РПК. Слід зазначити, що в літературі відсутня єдина точка зору на взаємозв'язок між НА і ризиком прогресування захворювання. Так, в дослідженні Den Dulk et al. [125], що об'єднало результати лікування рецидивів у хворих з НА, вони склали 19% проти 9,8% у хворих без НА ( $p = 0,018$ ), і з обліком стадії пухлинного процесу при багатофакторному аналізі дані відмінності досягли достовірного значення ( $p = 0,003$ ). Тоді, як S.h. Jung et al. [136] не виявили впливу НА на частоту локальних рецидивів (ОР 2,64; 95% ДІ 0,71-9,72;  $p = 0,15$ ). Вплив на загальну частоту рецидивів було виявлено в багатофакторному аналізі: пухлино-специфічна 5-річна виживаність склала 63% у пацієнтів з НА і 78,3% – у пацієнтів із спроможним анастомозом ( $p = 0,05$ ) і досягла пограничного значення при багатофакторному аналізі (ОР 2,17; 95% ДІ

0,97-4,83;  $p = 0,06$ ). З цим згодні J.k. Lin et al. [137], що повідомили про значиму різницю в 5-річній виживаності між групами пацієнтів без НА і з НА: 74,2% проти 52,9% відповідно ( $p < 0,05$ ).

Особливої уваги заслуговує мультицентровий аналіз на добре спланованому рандомізованому дослідженні, що вивчав вплив променевої терапії на результати лікування РПК (Swedish Rectal Cancer Trial, Dutch TME Trial, Cao/aro/aio-94 Trial, EORTC 22921 Trial і Polish Rectal Cancer Trial) [125]. Загальна та онкологічна виживаність була оцінена у хворих молодше 75 років ( $n = 2480$ ) після низьких передніх резекцій прямої кишки. Серед 9,7% пацієнтів з НА онкологічна виживаність за результатами багатофакторного аналізу статистично значимо впливала на загальну виживаність (ОР 1,29; 95% ДІ 1,02-1,63;  $p = 0,034$ ), але не робила значимого впливу на частоту виникнення колорегіональних рецидивів (ОР 1,12; 95% ДІ 0,83-1,52;  $p = 0,446$ ).

Одна з гіпотез, що пояснює виникнення локальних рецидивів, пов'язаних з НА, передбачає наявність життєздатних залишкових пухлинних клітин в просвіті прямої кишки або в області степлерного шва, що може збільшувати ризик виникнення імплантаційних метастазів при виникненні НА. Крім того, септичний стан хворого, пов'язаний з НА, приводить до системної запальної відповіді, що, у свою чергу, відбивається на прискореному вивільненні запальних цитокінів, які можуть спровокувати зростання залишкових або імплантованих пухлинних клітин [137, 138].

З іншого боку, ускладнення післяопераційного періоду і НА у тому числі можуть послужити перешкодою для призначення ад'ювантного лікування, що може впливати на онкологічні результати.

Представлені дослідження свідчать про те, що НА після сфінктерзберігаючих хірургічних втручань з приводу РПК є небезпечним ускладненням, яке негативно впливає, як на безпосередні результати лікування в ранньому післяопераційному періоді, так і на довгострокові

онкологічні результати, зменшуючи терміни онкологічної виживаності пацієнтів.

## РЕЗЮМЕ

Представлені варіанти проведення ТНТ розроблено та апробовано в провідних онкологічних центрах і покладено в основу рекомендацій NCCN Version 1.2022. Однак передчасно робити категоричні висновки щодо рекомендації того чи іншого варіанту проведення терапії, оскільки вони лише на етапі широкого впровадження. Але попередньо отриманий власний клінічний досвід свідчить про необхідність додаткового введення етапу рестадіювання у другому варіанті, після 16-тижневої поліхіміотерапії перед хіміопроменевою, щоб виключити генералізацію захворювання. Аналіз терміну проведення ТНТ до хірургічного лікування, який в середньому складає  $\geq 6$  місяців, призводить до констатації у пацієнтів проявів стресових розладів, що зумовлює необхідність їх постійної психологічної та медикаментозної підтримки. Виникнення дистресу пояснювалося впливом сукупних двох чинників: затримкою хірургічного видалення пухлини та боязню генералізації процесу при її наявності. Тому є потреба в перспективному, контрольованому міжцентровому дослідженні, що дасть змогу відповісти на такі запитання: – який варіант неoad'ювантного лікування краще використовувати; – якою має бути психологічна підтримка пацієнта; – як зміниться частота виконання R0 резекції; – чи зміниться важкість перебігу післяопераційного періоду і не відбудеться зростання безпосередніх та віддалених ускладнень, обумовлених поліорганными порушеннями внаслідок тотальної терапії; – які структурні та функціональні зміни в органах та системах виникнуть у результаті проведеної терапії; – які онкологічні результати будуть отримані; – яка економічна доцільність повної неoad'ювантної терапії тощо.

В сучасній літературі обмежено представлені дані про довгострокові онкологічні результати з обліком комплексного лікування з

акцентом на варіант виконаного сфінктерзберігаючого хірургічного втручання. Акцент зроблено на порівняльні результати між НПР та ЧПЕ, порівняльні результати між сфінктерзберігаючими операціям а саме: НПР, ЧАР та ІСР недостатні і не відповідають вимогам доказової медицини. Представлення результатів лікування дистального раку прямої кишки після виконання ЧАР зустрічаються спорадично лише за останні роки і є недостатніми. Тому вивчення питань сфінктерзберігаючих втручань при дистальному раці прямої кишки є актуальним і потребує наукового та практичного пошуку.

Проведений літературний аналіз з приводу НА свідчить про актуальність представленої проблеми, яка далека до вирішення і потребує мультидисциплінарного вивчення. Операції, що виконуються з приводу раку прямої кишки, суміжні з ризиком виникнення гнійно-септичних ускладнень, НА, високою летальністю з не достатньо бажаними функціональними результатами. Аналіз факторів ризику неспроможності колоректального анастомозу в кожному конкретному випадку, прогнозування розвитку ускладнень є важливим завданням і актуальним науковим пошуком у колоректальній хірургії. Наявність факторів ризику, несвоєчасне застосування профілактичних заходів призводять до того, що НА зберігається на досить високому рівні і впливає на результати лікування хворих в цілому.

Впровадження і використання в клінічній практиці нових способів хірургічних втручань, подальше вдосконалення оперативної техніки формування низьких анастомозів, розробка комплексного підходу в ранній діагностиці неспроможності анастомозу, застосування оптимального алгоритму лікувальної тактики, безсумнівно, поліпшить безпосередні та онкологічні результати лікування раку прямої кишки.

За матеріалами розділу опубліковано:

1. Prokip Gordiichuk, Mykola Gordiichuk Overview of discussions and decision-making on total neoadjuvant therapy of distal rectal cancer / Exp Oncol 2022; 44 (3): 178–185

DOI: [10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-44-no-3.18497](https://doi.org/10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-44-no-3.18497).

<https://exp-oncology.com.ua/index.php/Exp/article/view/2022-3-2/2022-3-2>

2. Гордійчук М.П. Сучасні погляди на проблему неспроможності колоректальних анастомозів / Klinichna khirurgiia. 2021; 88(3-4):87-92.

DOI: <https://doi.org/10.26779/2522-1396.2021.3-4.87>

<https://hirurgiya.com.ua/index.php/journal/article/view/930/871>



## РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

### 2.1 Дизайн наукового дослідження, характеристика контингенту хворих

Дисертаційне дослідження проводилося на двох когортних групах, ретроспективний аналіз проведено з 2016 по 2019 рік, проспективний – з 2020 по 2022 рік. У дослідженні включено 466 хворих, яким виконані діагностично-лікувальні заходи з приводу нижньо-середньоампулярного раку прямої кишки, II-III стадії захворювання. У клініці кафедри онкології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика на базі КНП «Київський міський клінічний онкологічний центр» з 2016 по 2022 рік, було прооперовано 1351 хворого на рак прямої кишки, із яких локалізація пухлини в нижньо-середньоампулярному відділах діагностовано у 634 (46,92%) випадках. Відібрані 466 хворі приймали участь у дослідженні добровільно, усі хворі підписали інформовану добровільну згоду на проведення діагностики, лікування та на проведення операції та знеболення (форма № 003-6/о затверджена Наказ МОЗ України від 08.08.2014 року № 549), а 213 пацієнтів додатково засвідчували свою участь в проспективному дослідженні підписанням інформованої згоди, схваленої на засіданні комісії з питань етики Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика (протокол № 14 від 07.12.2020 р.).

#### *Критерії включення:*

- вік від 18 років і старше;
- аденокарцинома різного ступеня диференціації з локалізацією пухлини в нижньо-середньоампулярному відділах прямої кишки;
- пацієнти II-III стадії захворювання ( $T_{3-4}N_0M_0$ ,  $T_{\text{будь-яке}}N_{1-2}M_0$ );
- загальний стан хворого за шкалою ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) – 0-2 бали;

- отримали в повному обсязі неоад'ювантну хіміопроменеву терапію (ХПТ) – довгий курс променевої терапії 44-55 Гр + капецитабін чи інфузія 5-Fu;
- виконана сфінктерзберігаюча операція в термін від 8 до 10 тижнів після завершення променевої терапії;
- хірургічні втручання R0 виконували з дотриманням принципів тотальної мезоректумектомії з високою перев'язкою нижньої брижової артерії;
- сформований первинний чи відтермінований анастомоз, превентивна стома накладалася чи не накладалася у залежності від типу хірургічного втручання;
- ад'ювантна хіміотерапія включала 4-6 курси за схемою FOLFOX (фолінова кислота–5-фторурацил–оксалиплатин) чи CAPOX (капецитабін-оксалиплатин).

*Критерії невиключення:*

- загальний стан хворого за шкалою ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) – 3-4 бали;
- первинно множинний рак прямої кишки;
- рецидиви раку;
- наявність віддалених чи імплантаційних метастазів;
- гнійно-деструктивні процеси не пов'язані з неспроможністю анастомозу;
- неповна інформація про пацієнта.

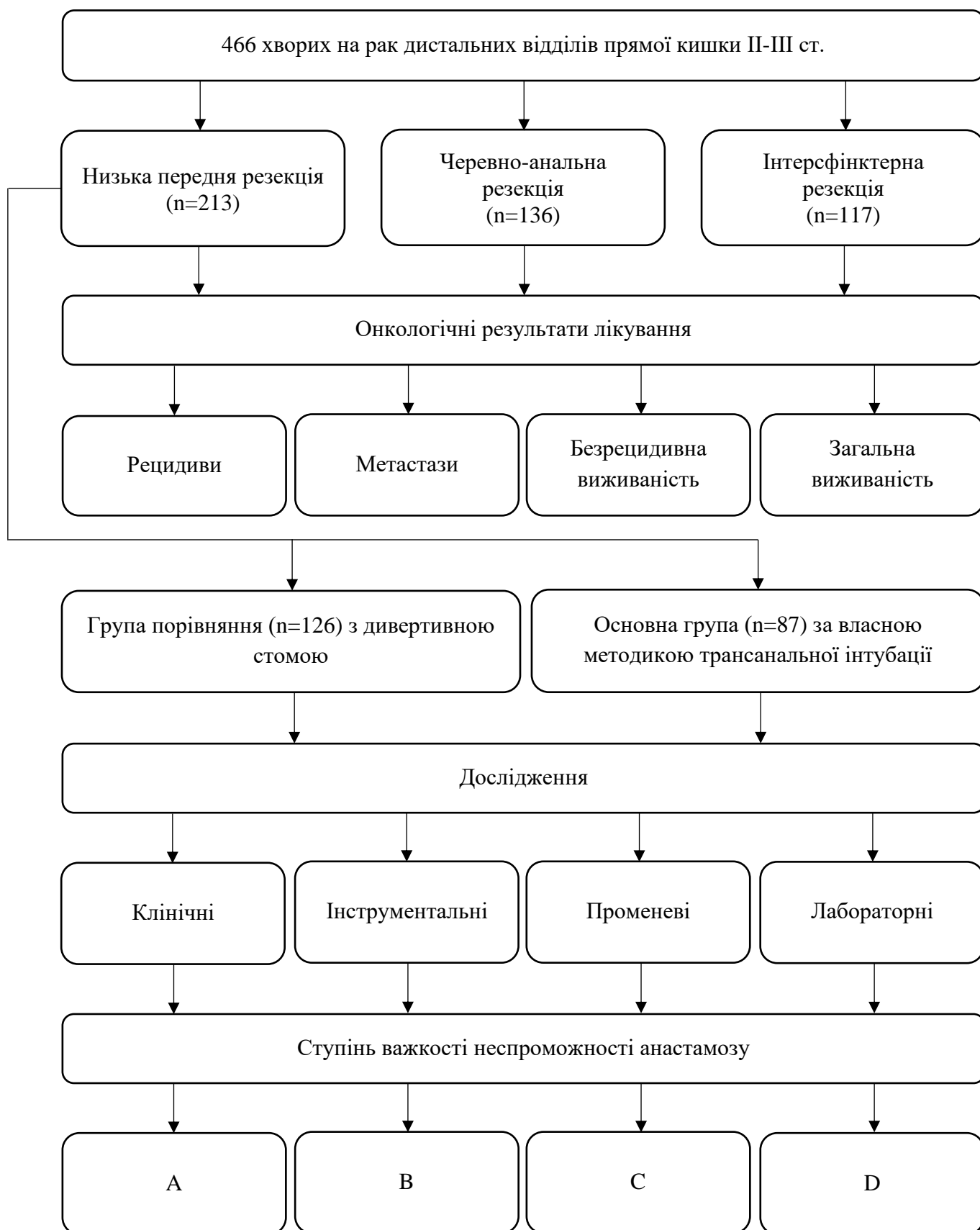
*Критерії виключення:*

- не завершене чи відмова від лікування на одному із етапів комплексного лікування;
- смерть (від захворювань чи подій не пов'язаних з основним захворюванням) хворого після початку участі у дослідженні;

– відмова від участі в дослідженні.

Дизайн дослідження схематично наведено у схемі 2.1.

### ДИЗАЙН ДОСЛІДЖЕННЯ (схема 2.1)



За результатами критеріїв включення, не включення, виключення для характеристики і аналізу онкологічних результатів лікування відібрано 466 пацієнтів на рак середньо-нижньоампулярного відділу прямої кишки II-III ст. захворювання згідно з Міжнародною класифікацією пухлин (TNM, 6 перегляд, 2002 р.). За типом сфінктерзберігаючого хірургічного втручання хворі були розподілені на три групи: – 213 (45,71%) хворих з низькою передньою резекцією; – 136 (29,18%) з черевно-анальною резекцією і 117 (25,11%) пацієнтів з інтрасфінктерною резекцією. Онкологічні результати лікування оцінювалися згідно стандартного моніторингового дослідження в післяопераційному періоді з виконанням клінічного, ендоскопічного, сонографічного, променевого, морфологічного досліджень. Діагностично визначені з морфологічним підтвердженням рецидивів та метастази захворювання, статистично обрахована безрецидивна та загальна виживаності. Група з 213 хворих, яким виконана НПР прямої кишки з накладанням первинного коло-ректального анастомозу була розподілена на дві підгрупи. У першу підгрупу – основну включено 87 (40,85%) пацієнтів, яким для профілактики неспроможності анастомозу використано власно запропонований спосіб трансанальної інтубації (Патент України на винахід 126033 С2, 2022 р.), а у другу підгрупу порівняння – 126 (59,15%) хворих у яких традиційно для запобігання неспроможності анастомозу застосовано накладання дивертивної стоми. Результати ефективності оцінювали за даними клінічного, інструментального, променевого та лабораторного обстеження, виявлену неспроможність колоректального анастомозу характеризували за класифікацією International Study Group of Rectal Cancer таблиця 2.1.1 [134].

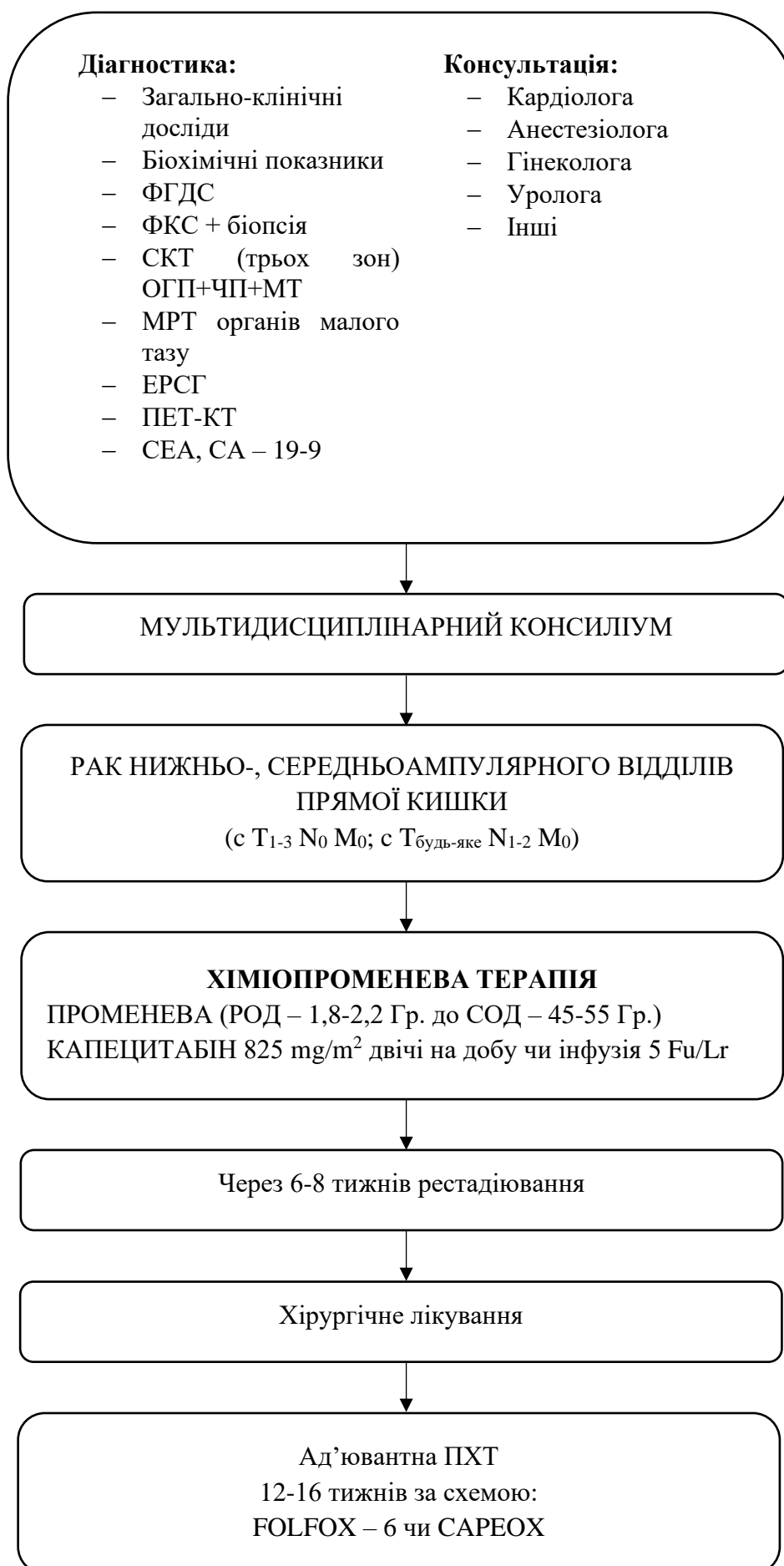
Таблиця 2.1.1 – Ступінь важкості неспроможності колоректального анастомозу за класифікацією International Study Group of Rectal Cancer

СТУПІНЬ ВАЖКОСТІ	КЛІНІЧНА КАРТИНА
А – рентгенологічна	Виявляється лише променевими методами, відсутня клінічна та лабораторна симптоматика, не потребує додаткового лікування
В – клінічна симптоматика	Має клінічну симптоматику з лабораторними змінами, потребує активного медикаментозного лікування (антибіотико -, детоксикаційна терапія), виконання хірургічних маніпуляцій
С – клінічно виражена, (перитоніт, сепсис)	Виражену клінічну симптоматику з лабораторними змінами, діагностується перитоніт, потребує релапаротомії.

Усім пацієнтам, залученим у дослідження проведений стандартний алгоритм діагностично-лікувальних заходів згідно (Наказ МОЗ України «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «онкологія» від 17.09.2007 р. № 554), який також відповідає Уніфікованому клінічному протоколу первинної та спеціалізованої медичної допомоги «Рак прямої кишки» – 2024 р. та рекомендаціям NCCN Version 1.2022 [7]

Алгоритм передбачав етапність, терміни виконання та наповненість етапів за стандартами, схематично наведено у схемі 2.2.

## ДИЗАЙН ДІАГНОСТИЧНО-ЛІКУВАЛЬНИХ ЗАХОДІВ (схема 2.2)



Згідно міжнародних рекомендацій та клінічних настанов прийнятих в Україні у стандарт обстеження при підозрі на рак прямої кишки хворим виконані наступні дослідження та консультації, а саме: загально- клінічні дослідження, визначення біохімічних показників, ФГДС, ФКС з обов'язковою біопсією утворення для отримання морфологічного підтвердження захворювання, СКТ (трьох зон) органів грудної, черевної та малого тазу, МРТ органів малого тазу при потребі зон з підозрілим метастатичним враженням ПЕТ-КТ, трансректальне сонографічне обстеження, визначення онкомаркерів СЕА, СА 19-9. Проведені консультації вузьких спеціалістів: кардіолога, анестезіолога, гінеколога, уролога та інш., визначиний загальний статус пацієнта за шкалою ECOG. За отриманими результатами проведений мультидисциплінарний консилиум до складу якого обов'язково входить клінічний онколог, лікар-діагност, морфолог, онкохірург, радіолог. Консилиумом визначив відповідність обстеження його достатність, виставлений діагноз захворювання та прийнятий лікувальний алгоритм для конкретного хворого.

У всіх хворих, згідно рекомендацій консилиуму, був застосований наступний алгоритм лікувальної тактики, який представлений на схемі 2.2. На першому етапі комплексного лікування проведена неoad'ювантна ХПТ, що включала променеви (РОД – 1,8-2,2 Гр до СОД – 45-55 Гр) з паралельним призначенням медикаментозної капецитабіну  $825 \text{ mg/m}^2$  двічі на добу чи інфузія 5-Fu/Lv. Після завершення опромінення не раніше 6 тижнів виконували рестадіювання, яке включало: пальцеве дослідження прямої кишки, ФКС з біопсією та МРТ органів малого тазу для визначення ступеня регресії пухлини. Впродовж 8-10 тижня після завершення опромінення виконаний другий етап комплексного лікування – органозберігаюча операція з дотриманням онкологічних принципів. Третій етап комплексного лікування розпочато через 3-4 тижні після хірургічного

– ад'ювантна ПХТ за схемою FOLFOX-6 чи CAPEOX впродовж 12-16 тижнів.

Характеристика хворих на рак нижньо-середньоампулярного відділів прямої кишки, які були залучені до розгляду наведена в таблиці 2.1.2.

Таблиця 2.1.2 – Характеристики хворих із нижньо-середньоампулярним раком прямої кишки

ПОКАЗНИК	Загальний контингент (n = 466)	Групи порівнянь, n (%)		P
		основна (n = 87)	порівняння (n = 126)	
Стать, n (%): чоловіча жіноча	225 (48,28) 241 (51,72)	41 (47,1) 46 (52,9)	64 (50,8) 62 (49,2)	<b>0,665</b>
Середній вік ± σ (мін.-макс.), років	62,78 ± 5,6	67,1 ± 9,3	66,9 ± 8,4	<b>0,283</b>
Медіана індексу маси тіла (мін.-макс.), кг/м <sup>2</sup>	25,69 (18,3-44,5)	27,4 (24,2-29,5)	26,7 (24,3-29,0)	<b>0,526</b>
Шкала ECOG, бали				
<b>0</b>	273 (58,58)	54 (62,07)	76 (60,32)	<b>0,603</b>
<b>1</b>	172 (36,91)	31 (35,64)	46 (36,51)	
<b>2</b>	21 (4,51)	2 (2,29)	4 (3,17)	
Стадія TNM, n (%): II (T <sub>3-4</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub> ) III (T <sub>будь-яке</sub> N <sub>1-2</sub> M <sub>0</sub> )	315 (67,59) 151 (32,41)	63 (72,41) 24 (27,59)	92 (73,02) 34 (26,98)	<b>0,267</b>
Ступінь диференціювання пухлини, n (%): G 1, G 2 G 3 + mucosal adenocarcinoma	419 (89,91) 47 (10,09)	76 (87,36) 11 (12,64)	109 (86,51) 17 (13,49)	<b>0,803</b>

**Примітки:** порівняння для якісних ознак проводилося за критерієм хі-квадрат. Для кількісних ознак порівняння проведено з використанням дисперсійного аналізу (ANOVA) або непараметричного тесту, критерія Крускала-Уолліса.

Між наведеними групами дослідження не визначається статистично значимих відхилень. Групи однорідні за статтю, спостерігається не суттєва



перевага жіночої статі над чоловічою у загальному контингенті хворих, але у групах порівняння вона змінна. Середній вік хворих по групах знаходився у межах від  $62,78 \pm 5,6$  до  $66,9 \pm 8,4$  роки ( $p = 0,283$ ), тобто переважали пацієнти похилого віку, наймолодшому пацієнту було 33 роки, а найстаршому 86 років. Медіана індексу маси тіла з межами  $25,69-27,4$  кг/м<sup>2</sup> ( $p = 0,526$ ) свідчила про наявність надлишкової ваги у досліджуваного контингенту пацієнтів. Оцінений по групах загальний статус пацієнта за шкалою ECOG був задовільним, відповідно: 445 (95,49%), 85 (97,71%) та 122 (96,83%) при ( $p = 0,603$ ), що і дало можливість виконання запланованого алгоритму лікування в повній мірі. За стадію захворювання по групах, також не виявлено статистично значимих відмінностей у 2/3 пацієнтів діагностована II стадія (T<sub>3-4</sub> N<sub>0</sub> M<sub>0</sub>) захворювання, а у 1/3 пацієнтів III стадія (T<sub>будь яке</sub> N<sub>1-2</sub> M<sub>0</sub>) при ( $p = 0,267$ ). За морфологічним дослідженням ступеня диференціації пухлини по групах, у кожного десятого хворого була виявлена G 3 + слизпродукуюча аденокарцинома без статистичної різниці між групами ( $p = 0,803$ ).

Таким чином, за отриманими чинниками клінічної характеристики пацієнтів по групах є підстави стверджувати, що групи дослідження були репрезентативні.

## **2.2 Методи дослідження**

В роботі використовувався повний спектр досліджень згідно діючих клінічних настанов та сучасних рекомендацій NCCN, ESMO. Для отримання результатів згідно поставленої мети та задач дослідження були виконані наступні дослідження, які проводилися в КНП «Київський міський онкологічний центр».

### **1. Клініко-лабораторні, морфологічні та інструментальні дослідження**

*Лабораторні біомаркери запальної відповіді.* Дослідження показників біомаркерів запалення виконували з метою комплексної діагностики та визначення їх предикторного значення у виникненні НА. Дослідження виконували до оперативного втручання та на 3-ю, 5-у та 7-у

добу післяопераційного періоду, а у пацієнтів з високими показниками продовжували моніторинг біомаркерів крові. Визначали загальні клінічні показники крові, а саме: лейкоцити (WBC) – 3,5-8,5 ( $\times 10^3/\text{мм}^3$ ); нейтрофіли (NEU) – 1,50-6,0 ( $\times 10^3/\text{мм}^3$ ); лімфоцити (LYM) – 1,2-3,2 ( $\times 10^3/\text{мм}^3$ ); тромбоцити (PLT) – 150-390 ( $\times 10^3/\text{мм}^3$ ) на аналізаторі гематологічному Pentra ES 60 “ABX Diagnostics”, Франція, 2015 р. та автоматичному HORIBA ABX SAS, Франція, 2022 р. Імуноферментним методом визначали рівень: С-реактивний білок (СРБ) за тест системою iChroma hs CRP Boditech Med.Ink. (south Korea) з робочим діапазоном (2,5-300 мг/л); плазмовий прокальцитонін (PCT) – iChroma PCT Plus Boditech Med.Ink. з діапазоном (0,1-100 нг/мл). Для оцінки діагностичної цінності неспроможності анастомозу встановили поріг рівнів, для CRP –  $> 50,0$  мг/л; PCT –  $> 0,5$  нг/мл.

*Гістологічне дослідження.* Гістологічне типування новоутворень проведено з використанням рутинного забарвлення гематоксилін-еозином та імуногістохімічного дослідження.

Біопсійний матеріал, отриманий ендоскопічним методом занурюється в забуферений розчин 10% формаліну рН 7-7,5 (Shandon Fixx, США). Для дослідження операційного матеріалу проведено забір пухлини з видаленої прямої кишки розміром 10x10 мм, товщиною до 4 мм. Біопсійні та операційні шматочки пухлини вкладали у касети і за допомогою тримача для касет їх розміщували на 12-24 год в ємності для фіксації у забуференому 10 % формаліні рН 7-7,5. Парафінова проводка гістологічного матеріалу проводилась в апараті для проводки гістопроекторі карусель SP 120 (Thermo Scientific, Німеччина) ( в батареї етилового спирту по наростаючій концентрації: спирти 70, 80, 96 (6 разів), по 2 години кожен спирт, толуол (2 рази) по 1,5 години, просочення в парафіні (2 рази)) Потім на станції для заливання eprexia HistoStar шматочки пухлини заливали розплавленим парафіном у формочки з подальшим застиганням на холодильному модулі станції. З отриманих

парафінових блоків виготовляли гістологічні зрізи товщиною 5 мкм за допомогою мікротома Microm HM325 (Thermo Scientific, Німеччина). Зрізи товщиною 4 мкм поміщали на адгезивні скельця Histobond +M (Marienfeld, Німеччина).

*Інструментальні дослідження.*

Для обґрунтування запропонованого способу профілактики НА, а саме розміщення, терміну використання та методики екстубації трансанальної інтубації впродовж п'яти діб раннього післяопераційного періоду оцінювали фазову та тонічну скорочувальну активність і рух внутрішньопросвітного вмісту в ободовій кишці шляхом інтраопераційного ретроградного розміщення твердотільного манометричного катетера (16 тензодатчиків з інтервалом 7,5см) з заведенням наконечника в сліпу кишку. Запис із цього катетера було знято портативним записуючим пристроєм, відомим як реєстратор даних (RedTech, Inc., Calabasas, CA, USA) з частотою дискретизації 8 Гц і ємністю флеш-карти 32 МБ. Паралельно проводився сонографічний моніторинг впродовж періоду дослідження з визначенням часових змін в об'ємі вмісту в правій половині ободової кишки у поперечно-ободовій та привідній петлі ободової кишки перед анастомозом. Оцінювали зміну просвіту кишки, співвідношення рідкого вмісту і газів. Фіксували зміни кількості та співвідношення від терміну післяопераційного періоду.

З метою діагностики НА у пацієнтів при відсутності на сьому добу післяопераційного періоду клінічної симптоматики неспроможності виконували рентгенконтрастне дослідження зони сформованого анастомозу на апараті Apollo EZ, 2018, Italy. Трансанально вводили рентгенконтраст 76% розчин з концентрацією йоду 370 мг/мл в об'ємі 100 мл через силіконовий катетер Фолея №14 (з роздутою до 5 мл манжеткою). Виконували чотири рентгенограми в прямій і боковій проекції при тугому наповненні і випорожненні, вихід контрасту за межі кишкового просвіту, констатували як неспроможність – А ступеня.

## 2. Променеві методи дослідження

*Методика обстеження та проведення неоад'ювантного курсу ПТ.*

Локальне стадіювання здійснювали за допомогою апарата МРТ Philips Intera 1,5 Т відповідно до протоколу MERCURY.

Курс ПТ проводився на лінійному прискорювачі електронів Siemens «Oncor Impression Plus» (Німеччина) енергією фотонів 6 Мv. Для топометричної підготовки використовували спіральний комп'ютерний томограф General Electric «Discovery RT» з системою лазерного визначення ізоцентра планованого обсягу «LAP Laser». Для максимального підвищення точності положення хворого та з метою зменшення зсувів тіла пацієнта під час щоденних сеансів були використані фіксуючі термопластичні засоби.

Оконтурювання обсягів опромінення проводилося лікарем-радіологом на основні керівних принципів МКРО № 50 (ICRU Report 50: Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy. Bethesda, MD, International Commission on Radiation Units and Measurements, 1993) та МКРО Report 83: Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Intensity-Modulated Radiation Therapy, International Commission on Radiation Units and Measurements, 2010).

Для точного визначення об'єму опромінення було використано МРТ дослідження органів малого тазу із контрастним посиленням з подальшим зіставленням з зображення, отриманого при топометричній підготовці на СКТ.

Планування опромінення проводилося на системі ХІО 4.7 за 3D методикою, де використовувалися два передньо-задні поля та два бічні, латеральні. В зону опромінення входили GTV (пухлина з зміненими метастатичними лімфатичними вузлами) мезоректальний, пресактальний простір та регіонарні л/вузли – CTV low risk, що отримував РОД – 1.8-2,0 Гр до СВД – 45 Гр після чого об'єм опромінювання зменшувався до GTV + 1,5 см довкола та 2 см вверх та вниз із захопленням мезоректальної

клітковини та пресакрального простору – CTV risk high до СВД (50-50,4 Гр), PTV складало 0,5 см до CTV для можливих похибок під час укладання пацієнта під час сеансів променевої терапії. Лікування проводилося п'ять днів на тиждень.

Планування курсу дистанційної ПТ ґрунтувалося на двох основних принципах: максимальне покриття дозою запланованого обсягу опромінення і максимальне зменшення дози на критичні органи. До критичних органів відносили: сечовий міхур, лівий і правий кульшовий суглоби, передміхурова залоза, тіло матки у жінок. Контроль розподілу дози здійснювався за критерієм 90% ізодози в планованому обсязі опромінення. В процесі проведення передопераційного курсу дистанційної ПТ здійснювався щотижневий контроль положення тіла пацієнта за допомогою системи портальної візуалізації з застосуванням 2D мегавольтних зображень. З метою максимальної реалізації ефекту ХПТ, інтервал від завершення до повторного стадіювання становив 8 тижнів.

Точність оцінки топографічного розташування пухлини стосовно мезоректальної фасції мала визначальне значення у виборі плану лікування, а саме призначення НХПТ. Через 6-8 тижнів (але не більше 10 тижнів) після завершення НХПТ оцінювали її ефективність за даними МРТ, як нового біомаркера в стратифікації менеджменту хірургічного лікування після ХПТ згідно з протоколом «MERCURY MRI Protocol», що включало постлікувальне стадіювання (ymrT) та градування регресії пухлини: шкали RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors), mrTRG (Tumor Regression Grade), МР-волюметрія. Для зменшення динамічних артефактів від перистальтики кишківника перед обстеженням застосовували «Бускопан» внутрішньом'язово.

*МРТ та ПЕТ-КТ діагностика рецидивів та віддалених метастазів.*

Після завершення комплексного лікування згідно алгоритму моніторингового спостереження хворим виконувалася СКТ органів грудної черевної порожнини і малого тазу. При виявленні чи підозрі на

продовження захворювання (рецидив чи метастаз) виконували МРТ на апараті Philips Ingenia 1,5T ділянок патологічного враження. Для оцінки рецидиву використовуємо ті ж послідовності, що і для первинного дослідження – це тонкі T2W для оцінки анатомії, DWI (дифузійно зважені зображення) – для виявлення високлітинної проліферативної частини пухлини, T1W з контрастом допомагають оцінити суміжні органи, добре видно «чорний» артефакт від степлерного шва (Рис. 2.2.1).

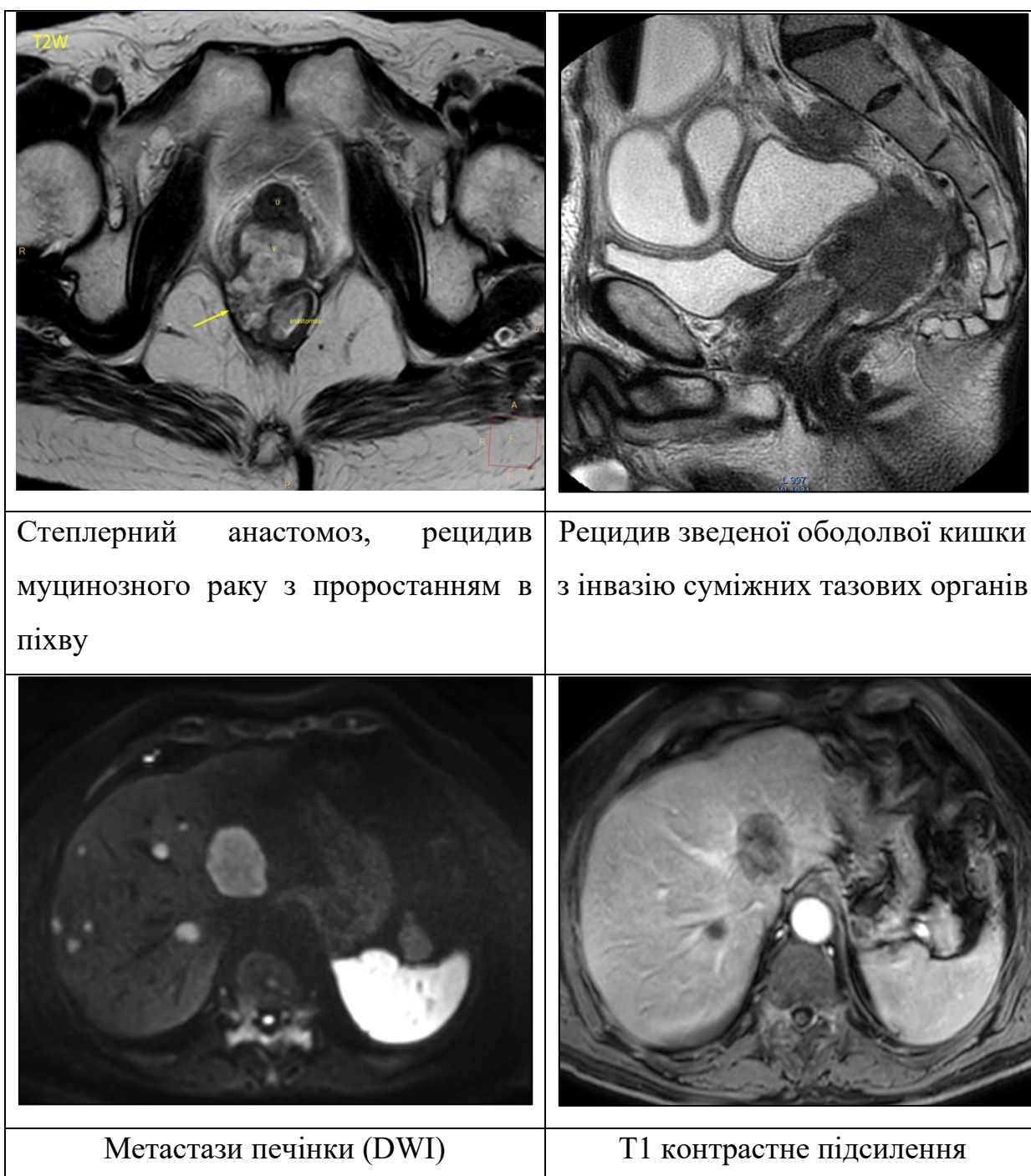
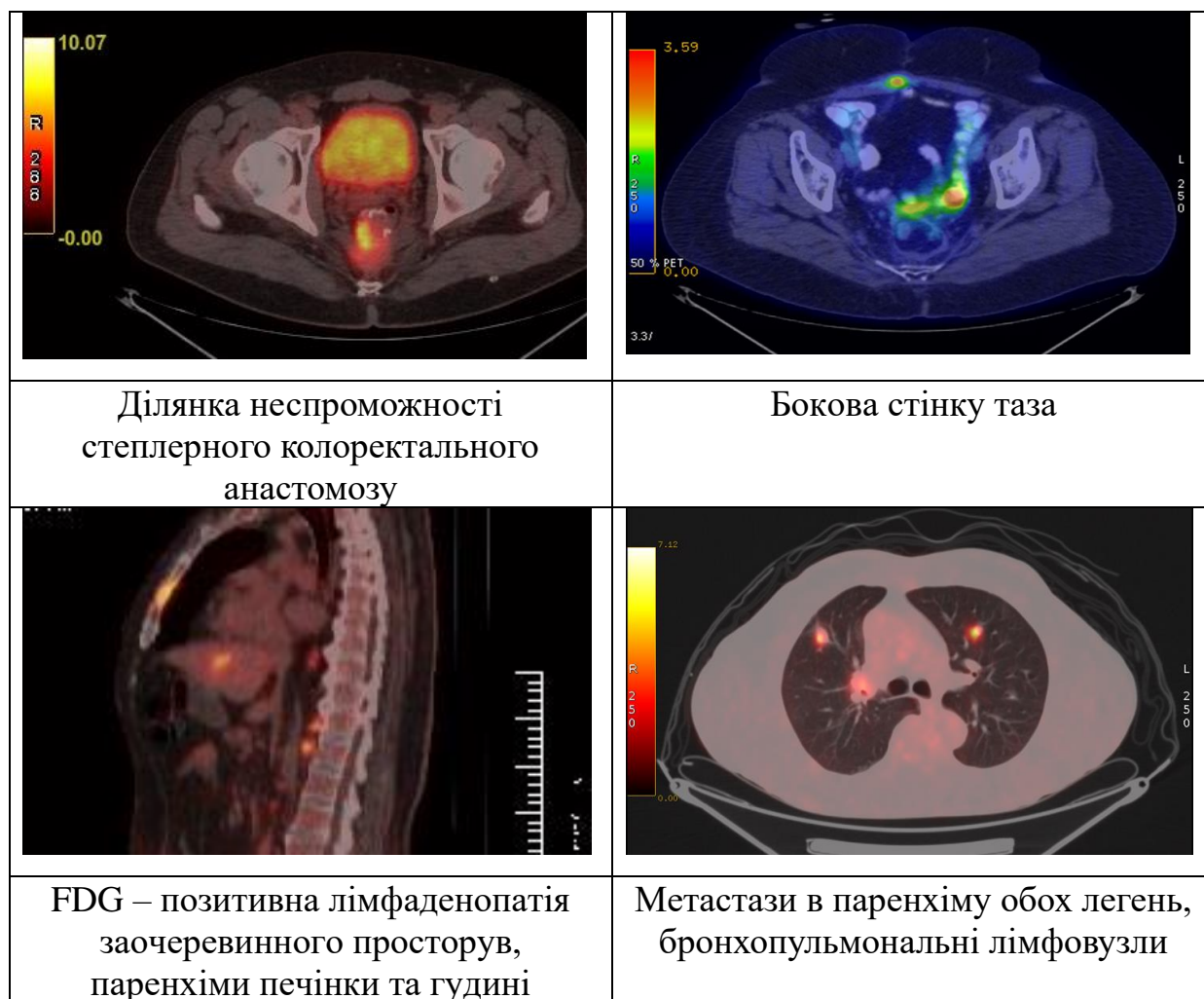


Рис. 2.2.1 – МРТ картина рецидиву та метастазів

При діагностиці дрібних рецидивних чи метастатичних утворень та при не впевненості в МРТ результатах дослідження виконували ПЕТ-КТ на апараті GE Discovery STE16 чи Philips Gemini TF з введенням в/венно РФП  $^{18}\text{F}$ -FDG за 60 хв до обстеження. Область обстеження: від надбрівних дуг до середньої третини стегна (Рис. 2.2.2).



**Рис. 2.2.2 – ПЕТ-КТ зображення рецидиву та метастазів**

### 3. Методи статистичного аналізу

Дані дослідження внесені в електронну таблицю Excel. Статистичний аналіз проводився з використанням Statistical software EZR v. 1.54 (graphical user interface for R statistical software version 4.0.3, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) [139]. Кількісні результати описувалися з використанням середнього значення  $\pm$  стандартного відхилення (у випадку нормального закону розподілу) або медіанного значення та міжквартильного інтервалу (у випадку закону

розподілу відмінного від нормального), для порівняння використано критерій Стьюдента (у випадку нормального закону розподілу) чи критерій Манна-Уїтні (у випадку закону розподілу, відмінного від нормального). Для порівняння використовували дисперсійний аналіз чи критерій Крускала-Уолліса відповідно. Для порівняння частот використано критерій хі-квадрат та точний критерій Фішера. Для прогнозування ризику раннього виникнення неспроможності використано метод побудови моделей логістичної регресії. Ризики прогресування представлені як відношення шансів (OR) з відповідним 95% довірчим інтервалом (CI). Побудовані ROC-криві для показників із доброю, узгодженістю ( $AUC > 0.7$ ) з указанням за Youden Index (максимізація Чутливість + Специфічність). Відбір показників методом покрокового включення/виключення факторних ознак (Stepwise, із порогом включення  $p < 0,2$  та порогом виключення  $p > 0,1$ ). Показник безрецидивної виживання визначали як інтервал між датою операції і датою останнього комплексного обстеження хворого, при якому виявлено/не виявлено прогресування захворювання (локальний рецидив чи/або віддалені метастази). Локальним рецидивом вважали появу злоякісної пухлини в порожнині таза, а під віддаленими метастазами – метастатичне ураження печінки, легенів або імплантаційне враження очеревини. Безрецидивну виживаність розраховували, використовуючи метод Каплана-Мейера, а порівняння кривих виконували за допомогою log-rank-теста. Чинники, які в аналізі досягали значення ( $p < 0,05$ ), вважали статистично значущими.

## РЕЗЮМЕ

З метою встановлення діагнозу та оцінки розповсюдження захворювання проводились: загально-клінічні дослідження, визначення біохімічних показників, ФГДС, ФКС з обов'язковою біопсією утворення для отримання морфологічного підтвердження захворювання, СКТ (трьох зон) органів грудної, черевної та малого тазу, МРТ органів малого тазу при потребі зон з підозрілим метастатичним ураженням ПЕТ-КТ,



трансректальне сонографічне обстеження, визначення онкомаркерів СЕА, СА 19-9. Для рестадіювання, не раніше 6 тижнів, після завершення неoad'ювантної ХПТ, що включала променеви (РОД – 1,8-2,2 Гр до СОД – 45-55 Гр) з паралельним призначенням медикаментозної капецитабіну 825 mg/m<sup>2</sup> двічі на добу чи інфузія 5-Fu/Lv проводили клінічне дослідження прямої кишки, ФКС з біопсією та МРТ органів малого тазу для визначення ступеня регресії пухлини. З метою комплексної діагностики та визначення предикторів післяопераційних ускладнень визначали біомаркери гострої фази запалення, проводили інструментальні та променеві дослідження.

Наведені в розділі результати опубліковані в наступних наукових працях:

1. Гордійчук М.П. Патент на винахід [UA] № 126033 С2 Спосіб трансанальної інтубації для запобігання неспроможності колоректального анастомозу у хворих, оперованих на рак прямої кишки/ МПК А61В17/11, А61М25/14 Опубл. 03.08.2022, Бюл. N 31.

<https://sis.ukrpatent.org/uk/search/detail/1700643/>

2. Гордійчук П. І., Гордійчук М. П. Патент на винахід [UA] № 121360 С2 Спосіб формування екстракорпорального низького колоректального анастомозу / МПК А61В 17/11 Заявл. 25.02.19; Опубл. 12.05.20; Бюл. N 9.

3. Gordiichuk, Mykola, Transanal Intubation for Preventing Colorectal Anastomotic Failure, International Journal of Surgical Oncology, 2024, 5562420, 6 pages, 2024. <https://doi.org/10.1155/2024/5562420>

4. [A view on the problem of providing oncological aid during the war in Ukraine](#) Prokip Gordiichuk, Oleksandr Kliusov, Mykola Gordiichuk, Andrii Kondratenko, Olga Ponomarova, Tamara Grushynska, Artem Kliusov, Ivan Chervynskyy Contemp Oncol (Pozn) 2022; 26 (3): 191–195

DOI: <https://doi.org/10.5114/wo.2022.120442>

5. Гордійчук М.П. Вплив пандемії COVID-19 на хірургічну тактику при лікуванні хворих на дистальний рак прямої кишки / Матеріали XIV з'їзд

онкологів та радіологів України ( Київ, 30 вер. – 2 жовт 2021 р.): Київ, 2021. – С 109-111.

<https://drive.google.com/file/d/1cXp4wg3QfMlShvCj8Fashrj5zUSdPYfk/view>

**РОЗДІЛ 3. ОНКОЛОГІЧНІ РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ  
ДИСТАЛЬНОГО РАКУ ПРЯМОЇ КИШКИ У ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД  
ТИПУ СФІНКТЕРЗБЕРІГАЮЧОГО ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ**

**3.1 Загальна характеристика груп дослідження за типом виконаних сфінктерзберігаючих операцій**

Згідно критеріям включення, виключення було відібрано 466 хворих на рак нижньо-середньоампулярного відділів прямої кишки. За типом хірургічного втручання хворі були розподілені на три групи: – 213 (45,71%) хворих з низькою передньою резекцією (НПР); – 136 (29,18%) з червно-анальною резекцією (ЧАР) і 117 (25,11%) пацієнтів з інтерсфінктерною резекцією (ІСР). Клінічна характеристика хворих представлена в таблиці 3.1.1.

Таблиця 3.1.1. – Характеристика пацієнтів у залежності від типу сфінктерзберігаючої операції

ПОКАЗНИК	Низька передня резекція, (НПР) (n = 213)	Червноанальна резекція, (ЧАР) (n = 136)	Інтерсфінктерна резекція, (ІСР) (n = 117)	p
Стать, n (%): чоловіча жіноча	99 (46,48) 114 (53,52)	71 (52,21) 65 (47,79)	55 (47,01) 62 (52,99)	0,605
Середній вік ± σ (мін.-макс.), років	65,09 ± 5,4 (33-84)	62,19 ± 5,6 (39-86)	60,89 ± 5,3 (38-82)	> 0,05
Медіана індексу маси тіла (мін.-макс.), кг/м <sup>2</sup>	24 (18,3-43,2)	27 (19,4-44,5)	26 (18,9-42,7)	> 0,05
Шкала ECOG, бали				
0	126 (59,15)	70 (51,47)	77 (65,81)	0,578
1	78 (36,62)	59 (43,38)	35 (29,92)	
2	9 (4,23)	7 (5,15)	5 (4,27)	
Стадія pTNM, n (%) II (pT <sub>3-4</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub> ) III (pT <sub>будь-яке</sub> N <sub>1-2</sub> M <sub>0</sub> )	151 (70,89) 62 (29,11)	90 (66,19) 46 (34,31)	74 (63,25) 43 (36,75)	0,250

Продовження таблиці 3.1.1. – Характеристика пацієнтів у залежності від типу сфінктерзберігаючої операції

Ступінь диференціювання пухлини, n (%): G 1, G 2	192 (90,14)	121 (88,97)	106 (90,6)	0,807
G 3 + mucosal adenocarcinoma	21 (9,86)	15 (11,03)	11 (9,4)	

**Примітки:** порівняння для якісних ознак проводилося за критерієм хі-квадрат. Для кількісних ознак порівняння проведено з використанням дисперсійного аналізу (ANOVA) або непараметричного тесту, критерія Крускала-Уолліса.

Між групами, в залежності від типу сфінктерзберігаючої операції, не визначаються статистично значимі відхилення. Так, за статтю є незначна перевага жіночої статі над чоловічою – у групах з виконаною НПП і ІСР, а у групі пацієнтів з ЧАР переважає чоловіча стать, однак без статистично достовірної різниці ( $p = 0,605$ ). Вік хворих на момент виконання операції у середньому склав  $\geq 60$  років, тобто це хворі похилого віку без суттєвої різниці між групами ( $p > 0,05$ ), а медіана індексу маси тіла знаходилася в параметрах 24-27. За стадію захворювання у групах з виконанням різних типів сфінктерзберігаючих операцій II стадія ( $pT_{3-4} N_0 M_0$ ) визначалася у 2/3 пацієнтів, а III стадія ( $pT_{\text{будь яке}} N_{1-2} M_0$ ) у 1/3 пацієнтів без достовірної різниці ( $p = 0,250$ ). За морфологічним дослідженням ступеня диференціації пухлини по групах, у кожного десятого хворого була виявлена G3 + слизпродукуюча аденокарцинома без статистичної різниці між групами ( $p = 0,803$ ).

### 3.2. Характеристика типів хірургічного лікування у хворих на дистальний рак прямої кишки I–II стадії захворювання

Характеристика хірургічного лікування у залежності від типу сфінктерзберігаючого втручання, представлена в таблиці 3.2.1.

Таблиця 3.2.1. – Характеристика хірургічного лікування від типу сфінктерзберігаючої операції

Показник	Низька передня резекція, (НПР) (n = 213)	Черевно анальна резекція, (ЧАР) (n = 136)	Інтерсфінктерна резекція, (ICP) (n = 117)	p
Медіана тривалості операції (мін.-макс.), хв	158 (110-240)	183 (120-320)	175 (120-270)	> 0,05
Відстань нижнього полюсу пухлини від зубчатої лінії (мм) , n (%):				<0,001
≤ 30	35 (16,43)	79 (58,09)	113 (96,58)	
>30 – ≤ 60	99 (46,48)	55 (40,44)	4 (3,42)	
>60 – ≤ 90	79 (37,09)	2 (1,47)	0	
Медіана досліджених лімфовузлів (25%:75% квантили)	12 (9:24)	15 (10:25)	18 (12:26)	< 0,05
Превентивна стома, n (%)	168 (78,87)	9 (6,62)	7 (5,98)	<0,001
Структура післяопераційних ускладнень (Clavien-Dindo), n (%)				
Не було	129 (60,6)	100 (73,5)	87 (74,4)	
I-II (легкого ступеня):	29 (13,6)	17 (12,5)	14 (12)	
IIIa (середнього ступеня)	11 (5,2)	6 (4,4)	5 (4,3)	0,680
IIIb-IVa (важкого ступеня)	36 (16,9)	11 (8,1)	9 (7,7)	
IVb (вкрай важкого ступеня)	3 (1,4)	0 (0)	0 (0)	
V (смерть хворого)	5 (2,3)	2 (1,5)	2 (1,7)	

**Примітки:** порівняння для якісних ознак проводилося за критерієм хі-квадрат. Для кількісних ознак порівняння проведено з використанням непараметричного тесту, критерія Крускала-Уолліса.

Медіана тривалості операції по групах не мала суттєвої різниці, спостерігалось збільшення терміну виконання операції у пацієнтів з ICP та

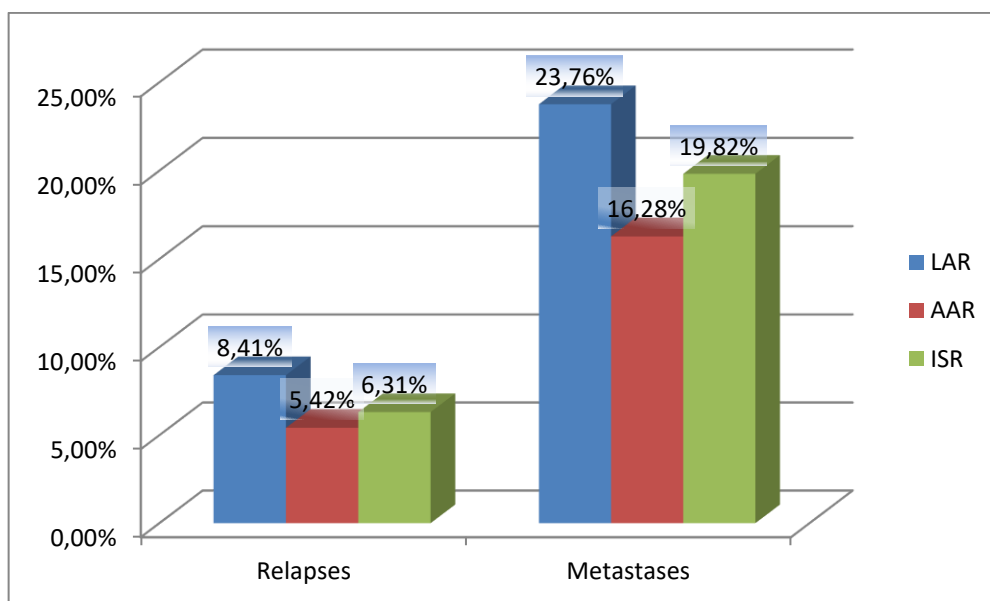
ЧАР, щонайменше на 25-30 хв у порівнянні з виконанням НПР. Аналізуючи частоту виконання сфінктерзберігаючого втручання у залежності від відстані нижнього полюсу пухлини до зубчатої лінії, встановлено, що виконання НПР застосоване у 16,43% при локалізації пухлини  $\leq 30$  до зубчатої лінії, тоді, як ЧАР – у 58,09%, а ІСР – у 96,58% випадках. При локалізації пухлини з відстанню  $>30 - \leq 60$  до зубчатої лінії показник становив 46,48; 40,44% і 3,42% відповідно, тоді як з відстанню  $>60 - \leq 90$  відповідно 37,09; 1,47% і 0,0%. Встановлено, що у виборі типу втручання відстань пухлини до зубчатої лінії мала статистично достовірну різницю ( $p < 0,001$ ). Формування превентивної стоми також мало різну частоту у залежності від типу операції: при виконанні НПР у 78,87% операцію завершували формуванням стоми, тоді, як при виконанні ІСР її накладали лише у 5,9%, а при виконанні ЧАР – у 6,62%, що було статистично значимим ( $p < 0,001$ ). Післяопераційні ускладнення (за класифікацією Clavien-Dindo) при порівнянні, для якісних ознак за критерієм хі-квадрат, не мали статистично достовірної різниці ( $p = 0,680$ ). Однак, при виділенні в структурі ускладнень групи IIIв-IVа (важкого ступеня), в яку включили типові ускладнення характерні для досліджуваних типів операцій (неспроможність анастомозу, некроз зведеної кишки, гнійник малого тазу тощо). Визначили, що ризик прояву їх у хворих після виконаної НПР (18,2%) статистично значно вищий, ніж при виконанні ЧАР (8,1%,  $p=0,021$  за точним критерієм Фішера з урахуванням поправки Бонферроні) та ІСР (7,7%,  $p=0,019$  за точним критерієм Фішера з урахуванням поправки Бонферроні). Виникнення типових (IIIв-IVа) післяопераційних ускладнень важкого ступеня у хворих після операції НПР у порівнянні після ІСР та ЧАР є статистично значимим ( $p = 0,003$ ). Післяопераційна летальність не мала статистичної різниці у залежності типу сфінктерзберігаючого втручання.

Ад'ювантна хіміотерапія завершена у 442 хворих, вона проводилася за двома схемами – FOLFOX, CAPOX. Спостерігалася різниця у

призначенні між хворими досліджуваних груп, переважно була застосована схема FOLFOX, рідше CAPOX, різниця у використанні схем не була статистично значимою ( $p = 0,014$ ).

### 3.3. Онкологічні результати в залежності від типу сфінктерзберігаючих операцій

Підтвердження продовження хвороби базувалося на комплексному обстеженні, яке включало: СКТ з контрастуванням (трьох зон), ФКС, морфологічне дослідження утворення з наступним дослідженням зон враження МРТ з контрастуванням при потребі ПЕТ-КТ. Морфологічне дослідження рецидиву чи метастазів було обов'язковим при необхідності виконували трепан-біопсію під сонографічним, СКТ контролем чи лапароскопічних забір матеріалу. На діаграмі 3.3.1 представлена кількість зареєстрованих рецидивів та метастазів.

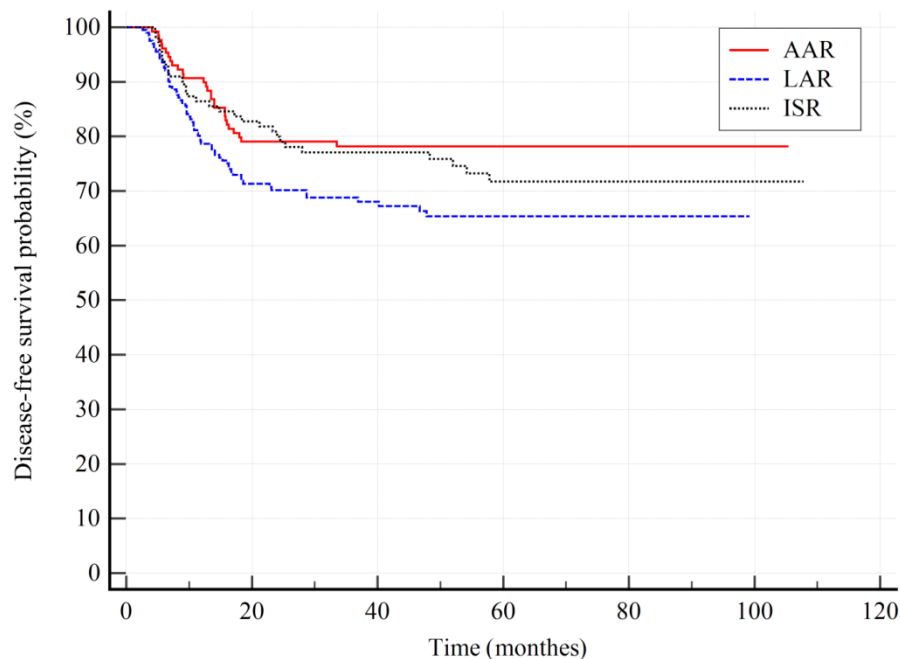


**Примітки:** AAR – червно-анальна резекція; LAR – низька передня резекція; ISR – інтерсфінктерна резекція

Діаграма 3.3.1 Частота рецидивів і метастазів у залежності від типу сфінктерзберігаючої операції

На діаграмі представлені результати виникнення рецидивів та метастазів у хворих на нижньо-середньоампулярний рак прямої кишки, яким проведено комплексне лікування з обліком визначених критерії

включення і виключення. З обліком завершення 442 хворими ад'ювантною хіміотерапії результати були оцінені у 202 хворих, яким виконана НПР, 129 – ЧАР та у 111 пацієнтів, яким виконана ІСР. Частота місцевих рецидивів у залежності від типу виконаної операції (НПР; ІСР; ЧАР) відповідно склала: 8,41%; 6,31%; 5,42%, а метастазів – 23,76%; 19,82%; 16,28% і не була статистично значимою ( $p > 0,05$ ). Спостерігається закономірність у частоті виникнення рецидивів та метастазів, але робити акцент на представлених результатах не є коректно, бо вони не цензуровані і відповідні ризики залежать від часу спостереження. Саме тому аналіз буде дано нижче при представленні кривих безрецидивної виживаності рисунок 3.3.1.



**Примітки:** AAR – черевно-анальна резекція; LAR – низька передня резекція; ISR – інтєрсфінктерна резекція

Рис. 3.3.1 Безрецидивна виживаність у залежності від типу сфінктерзберігаючої операції

Аналізуючи отримані криві безрецидивного виживання у залежності від типу виконаного хірургічного втручання, виявили статистично значущу відмінність ( $p = 0,046$  за логранговим критерієм),



ризик прогресування основного захворювання був вищий при виконанні НПР ( $p = 0,02$ ), ніж для пацієнтів ЧАР,  $HR = 1,7$  (95% СІ 1,1-2,6).

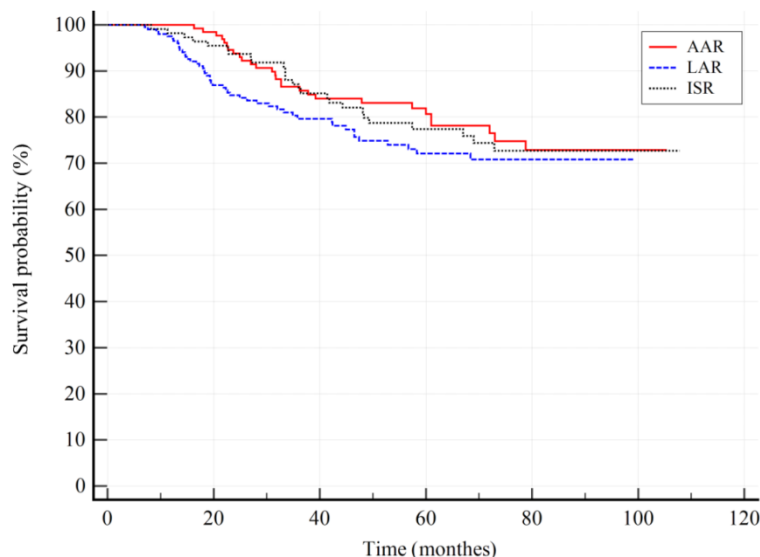
Отримані результати представлені в таблиці 3.3.1

Таблиця 3.3.1 – Безрецидивна виживаність 3-х та 5-ти річна у залежності типу хірургічного втручання

Виживаність без прогресування основного процесу	ЧАР	НПР	ІСР
3-х річна	78,2±3,7%	68,8±3,3%	77,1±4,0%
5-ти річна	76,4±3,9%	65,4±3,6%	71,7±4,6%

Були наступні: 3-річна безрецидивна виживаність у залежності від типу сфінктерзберігаючого хірургічного лікування, при виконанні НПР склала  $68,8 \pm 3,3\%$ , після ІСР –  $77,1 \pm 4,0\%$ , при ЧАР –  $78,2 \pm 3,7\%$ , а 5-річна  $65,4 \pm 3,6\%$ ;  $71,7 \pm 4,6\%$ ;  $78,2 \pm 3,7\%$  відповідно, з статистично значимою різницею між НПР і двома іншими типами операції ( $p = 0,037$ ). Слід зазначити, що при стандартизації за віком пацієнта ризик прогресування основного процесу для пацієнтів оперованих методом НПР вищий ( $p < 0,05$ ), ніж для пацієнтів оперованих методом ЧАР,  $HR = 1,61$  (95% СІ 1,03-2,52).

Досліджуючи криві загальної виживаності у залежності від типу сфінктерзберігаючої операції рисунок 3.3.2.



**Примітки:** AAR – черевно-анальна резекція; LAR – низька передня резекція; ISR – інтрасфінктерна резекція

Рис. 3.3.2. Загальна виживаність у залежності від типу сфінктерзберігаючої операції

При проведенні аналізу не виявлено статистично значущої відмінності кривих загальної виживаності ( $p = 0,320$  за логранговим критерієм). Дані наведені в таблиці 3.3.2.

Таблиця 3.3.2. – Загальна виживаність 3-х та 5-ти річна у залежності від типу хірургічного втручання

Загальна виживаність	ЧАР	НПР	ІСР
3-х річна	86,6±3,0%	79,6±3,0%	87,1±3,3%
5-ти річна	80,7±3,7%	72,1±3,6%	76,4±2,2%

При стандартизації за віком пацієнта статистично значущої відмінності кривих виживаності також не виявлено.

Наведені в розділі результати опубліковані в наступних наукових працях:

1. Gordiichuk, Prokip; Gordiichuk, Mykola Outcomes of the distal rectal cancer treatment depending on the type of sphincter-sparing surgery / IJS Oncology 2023; 8 (3): 21-26| DOI: [10.1097/IJ9.0000000000000115](https://doi.org/10.1097/IJ9.0000000000000115)

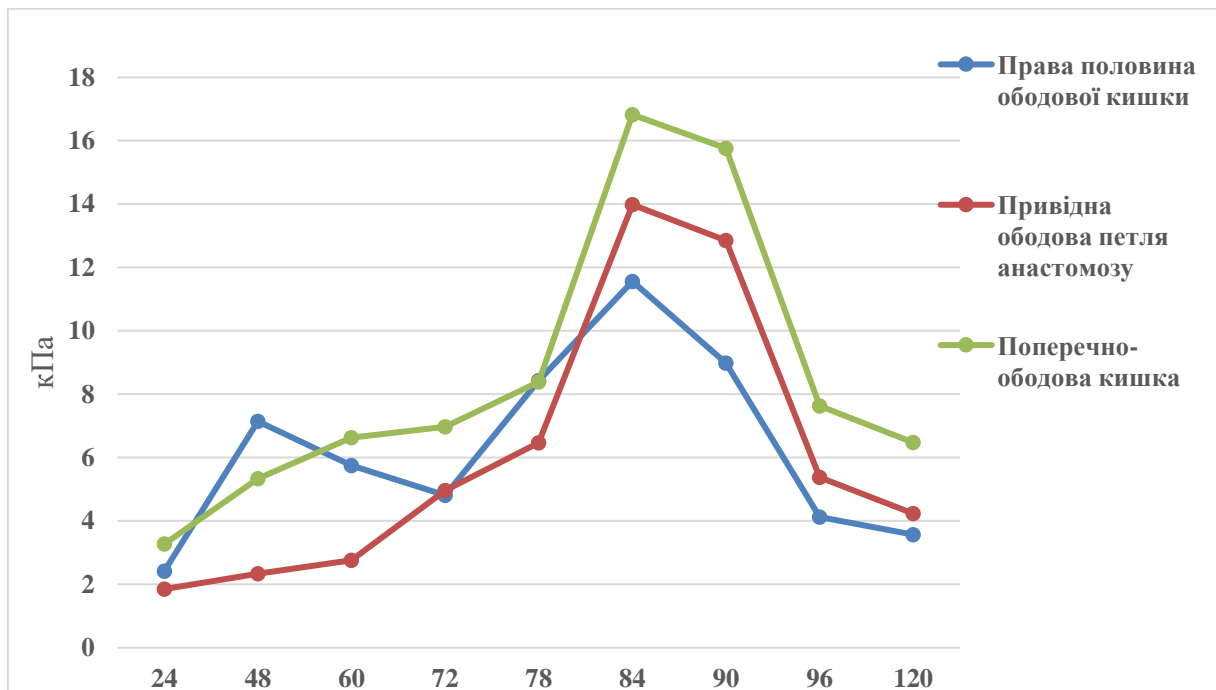
[https://journals.lww.com/ijsoncology/Fulltext/9900/Outcomes\\_of\\_the\\_distal\\_rectal\\_cancer\\_treatment.3.aspx](https://journals.lww.com/ijsoncology/Fulltext/9900/Outcomes_of_the_distal_rectal_cancer_treatment.3.aspx)

2. Гордійчук П.І., Кошель К.В., Гордійчук М.П., Манжура А.О., Гринчук С.О. Хірургічне лікування раку середньо- та нижньоампулярного відділів прямої кишки / Практична онкологія – 2019. Том 2, № 2, С. 57-59. doi: <http://dx.doi.org/10.22141/2663-3272.2.2.2019.176033> <http://www.mif-ua.com/archive/issue-34790/>
3. Гордійчук П. І., Кошель К. В., Гордійчук М. П. Интрасфинктерна резекція – операція вибору у лікуванні низького нижньоампулярного раку прямої кишки / Клін. хірургія – 2018. Том 85, № 11.3 – С. 70-71. <http://ir.librarynmu.com/bitstream.pdf>
4. Гордійчук П.І., Ключов О.М., Кошель К.В., Гордійчук М.П. з співа. Десятирічний досвід хірургічного лікування середньо-, нижньоампулярного раку прямої кишки / Матеріали XIV з'їзд онкологів та радіологів України ( Київ, 30 вер. – 2 жовт 2021 р.): Київ, 2021. – С 111-113.

## РОЗДІЛ 4. ОБГРУНТУВАННЯ СПОСОБУ ПРОФІЛАКТИКА НЕСПРОМОЖНОСТІ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО АНАСТОМОЗУ

### 4.1. Трансанальна інтубація, як спосіб запобігання неспроможності колоректального анастомозу

Обґрунтування використання трансанальної інтубації у хворих при оперативному лікуванні хворих на рак прямої кишки, як способа профілактики НА ґрунтувалося на дослідженнях, які лягли в основу власно отриманого Патенту на винахід України. Отримані результати внутрішньокишкового тиску фіксувалися впродовж перших 5 діб післяопераційного періоду. Отримані показники медіани високоамплітудних скорочень правої половини ободової кишки, попереково-ободової кишки та привідної ободової петлі при сформованому низькому колоректальному анастомозі представлені на діаграмі 4.1.1.



Діаграма 4.1.1 – Динаміка внутрішньокишкового тиску в ранньому післяопераційному періоді

Результати дослідження засвідчили, що впродовж двох з половиною діб (60 годин) післяопераційного періоду спостерігалось зростання внутрішньокишкового тиску в правій половині ободової кишки з показником 7,14 (6,78-8,02) кПа. На сонографічному зображенні визначалось зростання кількості рідкого і газоподібного вмісту в даному відділі з збільшенням діаметру просвіту кишки. Відповідно в поперечно-ободовій кишці спостерігався помірний ріст тиску, але в привідній ободовій петлі визначався стабільний тиск 1,85-2,76 кПа без накопичення вмісту в просвіті. У подальшому зареєстроване зменшення внутрішньокишкового тиску в правій половині ободової кишки з його зростанням стабільна динаміка його зростання в поперечно-ободовій кишці. З третьої доби післяопераційного періоду визначається друга хвиля наростання внутрішньо кишкового тиску в правій половині ободової кишки з піком на 84 годину післяопераційного періоду з показником 11,56 (10,72-12,34) кПа, одночасно спостерігається зростання тиску в поперечно-ободовій кишці з показником 16,82 (14,67-18,23) кПа. Саме в даний післяопераційний період сформувалися показники небезпечного внутрішньо кишкового тиску, які розповсюджуються в привідну кишку анастомозу – 13,98 (10,67-15,76) кПа з безпосереднім впливом на лінію анастомозу. Таким чином, саме в поперечно-ободовій кишці формується внутрішньокишковий тиск, який впродовж 78-90 годин післяопераційного періоду у вигляді пневмо-гідродару виникає в привідній ободовій кишці і діє на лінію сформованого анастомозу. Сонографічне дослідження у даний період також верифікували швидке заповнення привідної петлі анастомоза рідким вмістом та газами.

Беручи до уваги особливості зони розміщення анастомозу, а саме анатомічних особливостей: промонторіум, лордозний згин з фізіологічним розміщенням площини сформованого анастомозу до просвіту привідної петлі під кутом  $\leq 90^\circ$ , для упередження прямого впливу пневмо-гідродару на сформований анастомоз проксимальний кінець трансанальної трубки

розміщували в привідній петлі над анастомозом. Використовували трубку F: 24-30, проводили її проксимальний кінець на 25-45 см ( $33,4 \pm 4,7$ ) над анастомозом з не пружинним, вільним розміщенням в проксимальній петлі кишки, дистальний кінець фіксували на промежині рисунок 4.1.1.

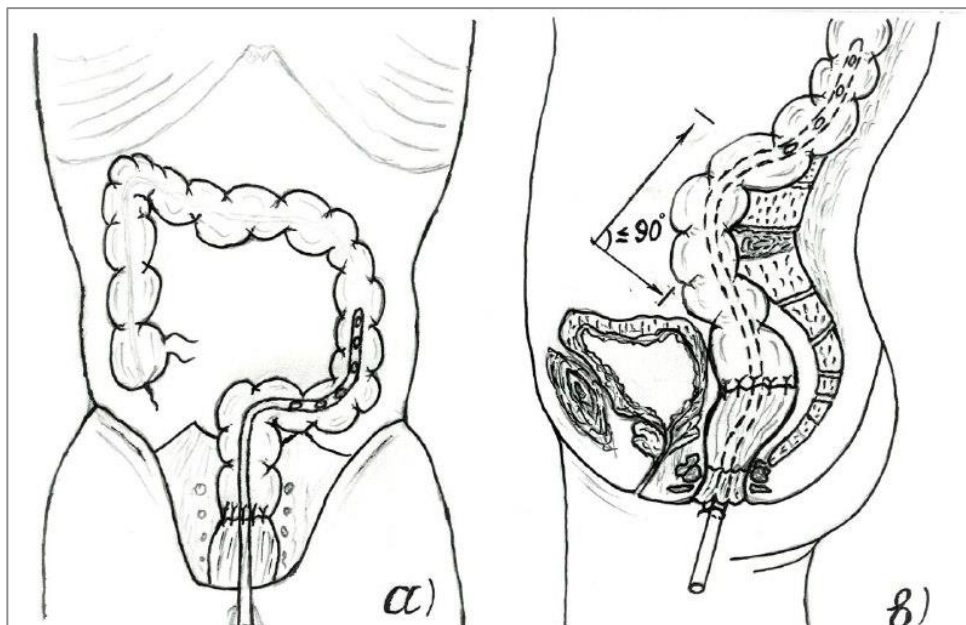


Рисунок 4.1.1. – Розміщення трансанальної інтубаційної трубки:

а) анфас; б) профіль

Починаючи з третьої доби післяопераційного періоду по трубці виділялися гази з наступними рідкими масами, видаляли ТАТ на  $88,2 \pm 6,3$  год. післяопераційного періоду з поступовим введення у просвіт трубки впродовж 7-10 хв 40 мл вазелінового масла та 100 мл метранідазолу. Через 10-15 хв після закінчення процедури починалося випорожнення газами, хімусом та рідкими каловими масами, яке тривало до двох годин, а за об'ємом у середньому  $1,4 \pm 0,23$  кг з подальшими регулярними випорожненнями.

#### **4.2. Оцінка ефективності трансанальної інтубації в профілактиці неспроможності колоректального анастомозу**

Для оцінки ефективності запропонованого способу профілактики неспроможності анастомозу були сформовані дві групи пацієнтів: основна,

яку склали 87 пацієнтів з виконаною трансанальною інтубацією (ТАІ), як спосіб запобігання неспроможності низького колоректального анастомозу та група порівняння 126 пацієнтів з накладеною дивертивної стоми (ДС) таблиця 4.2.1.

Таблиця 4.2.1. – Характеристика пацієнтів у залежності способу профілактики неспроможності анастомозу

ПОКАЗНИК	Дивертивна стома (n = 126)	Трансанальна інтубація (n = 87)	p
Стать, n (%): чоловіча жіноча	64 (50,8) 62 (49,2)	41 (47,1) 46 (52,9)	<b>0,781</b>
Середній вік $\pm \sigma$ (мін.-макс.), років	66,9 $\pm$ 8,4	67,1 $\pm$ 9,3	<b>0,283</b>
Медіана індексу маси тіла (мін. – макс.), кг / м <sup>2</sup>	26,7 (24,3-29,0)	27,4 (24,2-29,5)	<b>0,526</b>
Стадія pTNM, n (%): II (pT <sub>3-4</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub> ) III (pT <sub>будь-яке</sub> N <sub>1-2</sub> M <sub>0</sub> )	92 (73,02) 34 (26,98)	63 (72,41) 24 (27,59)	<b>0,792</b>
Ступінь диференціювання пухлини, n (%): G 1, G 2 G 3 + mucosal adenocarcinoma	109 (86,51) 17 (13,49)	76 (87,36) 11 (12,64)	<b>0,801</b>
Спосіб формування анастомозу, n (%): степлерний ручний	97 (76,98) 29 (23,02)	61 (70,11) 26 (29,89)	<b>0,298</b>
Рівень формованого анастомозу до зубчатої лінії (мм), n (%): < 60 $\geq$ 60	101 (80,16) 25 (19,84)	66 (75,82) 21 (24,14)	<b>0,308</b>

**Примітки:** для порівняння використано критерій Стьюдента (у випадку нормального закону розподілу) чи критерій Манна-Уїтні (у випадку закону розподілу, відмінного від нормального). Для порівняння розподілу якісних ознак використано точний критерій Фішера.

Представлена клінічна характеристика груп за статтю, середнім віком, медіаною маси тіла, стадією процесу, ступеня диференціації

пухлини, способом та рівнем формування анастомозу були рандомізовані, статистично достовірної різниці між ними не виявлено.

Результати клінічного, рентгенологічного, сонографічного, ендоскопічного та лабораторного обстеження у 213 хворих після формування низького колоректального анастомозу в ранньому післяопераційному періоді виявили у 22 (10,33%) пацієнтів НА. У групі з накладеною ДС діагностовано 18 (14,28%) НА за ступенем важкості А – 7 (5,55%); В – 4 (3,17%) і С – 7 (5,55%), а у групі з ТАІ – 4 (4,59%) з відповідною важкістю: А чи В – не було; С – 4 (4,59%). Неспроможність в обох групах діагностована на п'яту-сьому добу післяопераційного періоду, винятком був один випадок у хворих з ТАІ, який констатовано на 10 добу, проявився ректовагінальною норницею.

У процесі амбулаторного спостереження у трьох пацієнтів на  $54,6 \pm 7,4$  доби після хірургічного лікування, при їх обстеженні перед закриттям стоми, ендоскопічно діагностовано НА, яка характеризувалася дефектом на лінії анастомозу з запальним синусом, що унеможлиблювала відновлення безперервності кишечника. При проведенні аналізу досліджень, які їм були проведені в післяопераційному періоді не було виявлено ніяких відхилень з результатами пацієнтів без НА. Пацієнти віднесено до групи Р з пізньою НА. Таким чином у групі з ДС, НА у семи були класифіковані як ступінь А; чотирьох як – В; одинадцяти як – С і трьох як ступінь Р. Загальна структура НА представлена в таблиці 4.2.2.

Таблиця 4.2.2. – Ступінь важкості неспроможності анастомозу за групами

Ступінь важкості	Дивертивна стома (n = 126)	Трансанальна інтубація (n = 87)	p
<b>А, n (%)</b>	7 (5,55)	0 (0)	0,051
<b>В, n (%)</b>	4 (3,17)	0 (0)	
<b>С, n (%)</b>	7 (5,55)	4 (4,59)	
<b>Р (пізні), n (%)</b>	3 (2,38)	0 (0)	
<b>Разом, n (%)</b>	21(16,66)	4 (4,59)	

**Примітки:** для порівняння розподілу якісних ознак використано критерій хі-квадрат.



Результати засвідчують, що використання ТАІ, як методу профілактики НА має кращі результати, які знаходяться на межі статистично значимого ( $p = 0,051$ ) у порівнянні з застосуванням ДС. Потреба у наданні невідкладних медичних заходів у хворих з НА була наступна: пацієнтам груп А та Р не надавалася; – 4 пацієнтам В групи скорегована медикаментозна терапія (детоксикаційна, антибіотикотерапія), інтервенційні процедури, а 11 пацієнтам групи С виконана повторна операція. Таким чином, потреба у повторних операція з приводу НА у групі хворих з ДС склала 7 (5,55%), а у групі з ТАІ – 4 (4,59%), показники не відрізнялися між групами.

Для прогнозування ризику виникнення НА використано метод побудови моделей логістичної регресії. В таблиці 4.2.3 наведено результат однофакторного аналізу виникнення неспроможності у 25 пацієнтів (випадок,  $Y=1$ ), не виникли у 188 пацієнта (не випадок,  $Y=0$ ).

Таблиця 4.2.3. – Однофакторні моделі логістичної регресії прогнозування ризику виникнення неспроможності

Фактор ризику		Показник відношення шансів, OR (95% CI)	Рівень значущості відмінності OR від 1, p	Площа під кривою операційних характеристик, AUC (95% CI)
Gr	DS	Референтний		0,61 (0,54-0,68)
	ТАІ	0,36 (0,13-1,00)	0,051	
Стать	Ч	Референтний		0,61 (0,54-0,67)
	Ж	0,41 (0,16-1,04)	0,062	
Вік		–	0,189	0,59 (0,52-0,66)
ІМТ		–	0,693	–
Рівень анастомозу до зубчатої лінії (мм)	$\geq 60$	Референтний		0,82 (0,76-0,87)
	$< 60$	1,012 (1,007-1,017)	<b>&lt;0,001</b>	

**Примітки:** при  $OR > 1$  – зростання показника підвищує ризик, там де  $< 1$  – знижує

За представленими даними частота виникнення НА у хворих з ТАІ була нижчою чим у хворих з ДС, на межі статистичної достовірності ( $p = 0,051$ ), жіноча стать також мала нижчий показник виникнення НА з показником достовірності ( $p = 0,062$ ). Вік ( $p = 0,189$ ), індекс маси тіла (ІМТ) ( $p = 0,693$ ) не виявили достовірного впливу на кількість виникнення НА. Сформований анастомоз на відстані  $< 60$  мм до зубчатої лінії мав високий вплив на виникнення НА (OR, 1,012; 95% CI, 1,007-1,017;  $p < 0,001$ ; AUC = 0,82) по відношенню до сформованого на рівні  $\geq 60$  мм.

Наведені в розділі результати опубліковані в наступних наукових працях:

1. Гордійчук М.П. Патент на винахід [UA] № 126033 С2 Спосіб трансанальної інтубації для запобігання неспроможності колоректального анастомозу у хворих, оперованих на рак прямої кишки/ МПК А61В17/11, А61М25/14 Опубл. 03.08.2022, Бюл. N 31.  
<https://sis.ukrpatent.org/uk/search/detail/1700643/>
2. Gordiichuk, Mykola, Transanal Intubation for Preventing Colorectal Anastomotic Failure, International Journal of Surgical Oncology, 2024, 5562420, 6 pages, 2024. <https://doi.org/10.1155/2024/5562420>
3. Гордійчук М. П. Пошук методу запобігання неспроможності анастомозу при хірургічному лікуванні раку прямої кишки / Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «YOUNG SCIENCE 3.0», 26 березня 2021 року, м. Київ. – С. 20-22.  
<https://dspace.uzhnu.edu.ua/jspui/bitstream.....pdf>

## **РОЗДІЛ 5. ЛАБОРАТОРНІ ПРЕДИКТОРИ ДІАГНОСТИКА НЕСПРОМОЖНОСТІ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО АНАСТОМОЗУ**

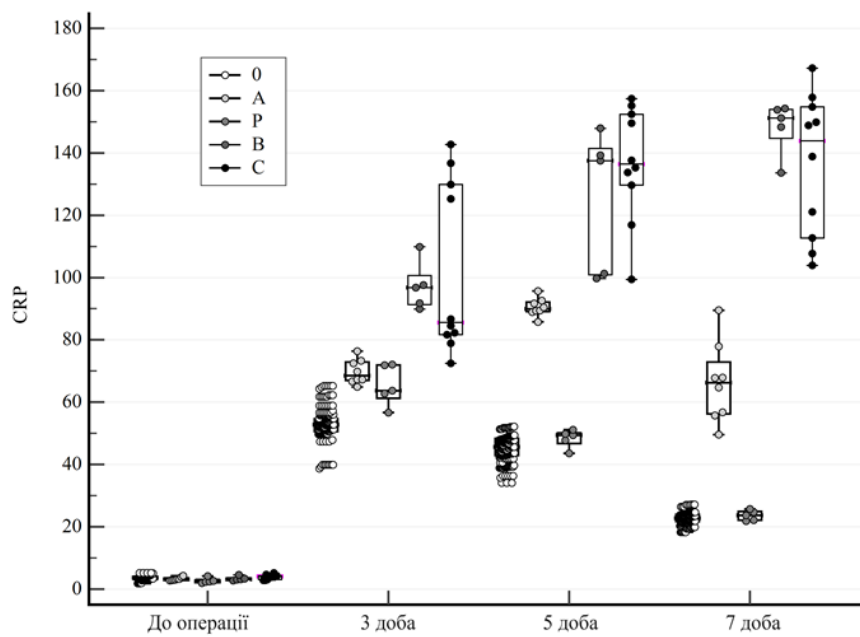
### **5.1. Лабораторні біомаркери гострої фази запалення в діагностиці неспроможності колоректального анастомозу**

Згідно приведених даних в попередньому розділі післяопераційний період у 213 хворих, після сформованого низького колоректального анастомозу, ускладнився у 25 (11,74%) пацієнтів, діагностовано НА. За ступенем важкості AL була наступною: А (рентгенологічна) у 7 (3,29%) пацієнтів; В (клінічна) – 4 (1,88%); С (клінічно виражена, перитоніт) – 11 (5,16%) і Р (пізні) – 3 (1,41%) пацієнтів.

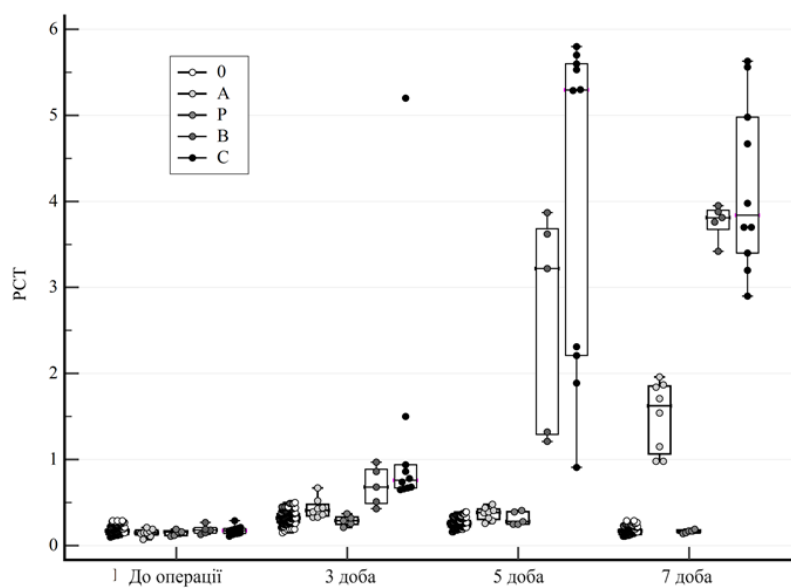
Неспроможність на основі клінічних, рентгенологічних, сонографічних та лабораторних досліджень діагностували на п'яту-сьому добу післяопераційного періоду, винятком був один випадок діагностування ректовагінальної нориці на 10 добу.

Отримані лабораторні показники запальної відповіді представлені на фігурах 5.1 вказують, що вони мали статистично достовірну різницю лише у діагностиці В чи С ступеня важкості НА у порівнянні з пацієнтами у яких не виникала НА.

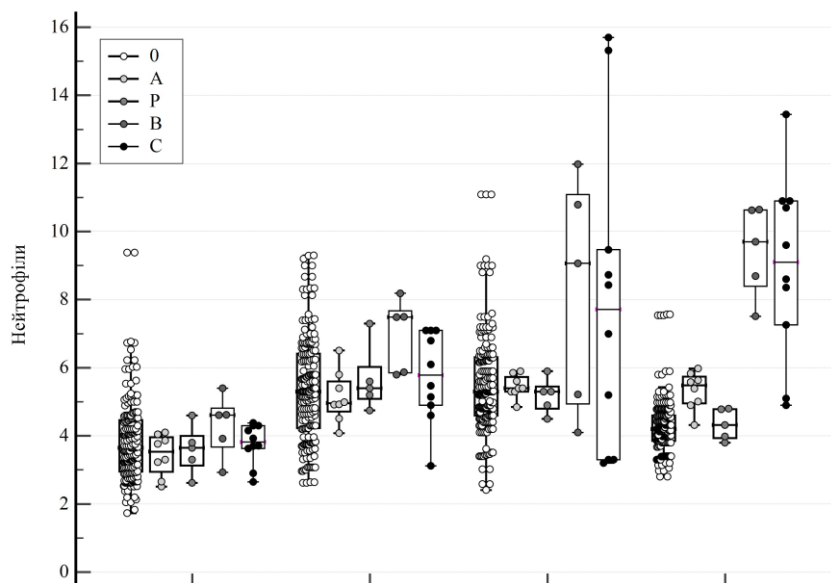
Фігури 5.1.1. Показники запальних маркерів у хворих на рак прямої кишки, яким виконана низька передня резекція прямої кишки.



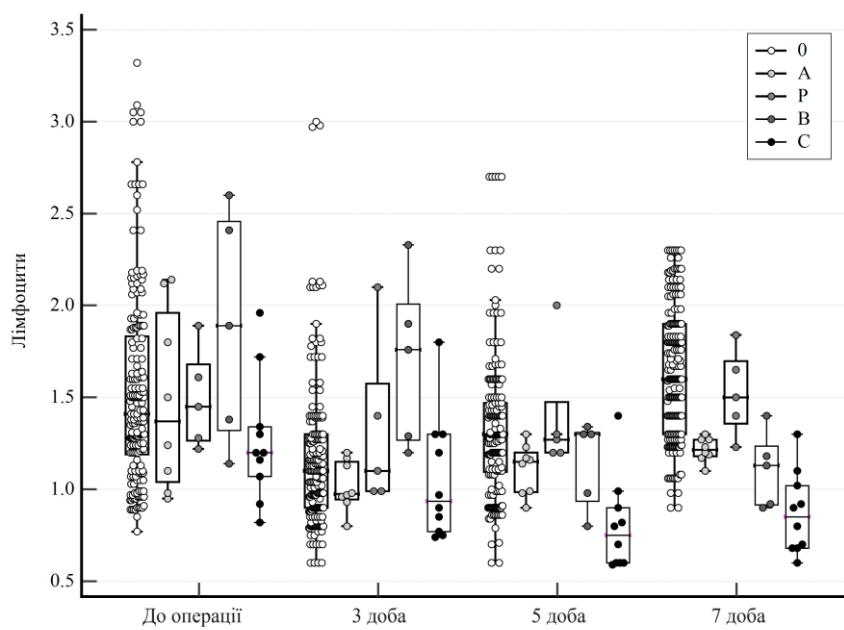
CRP - С-реактивний білок



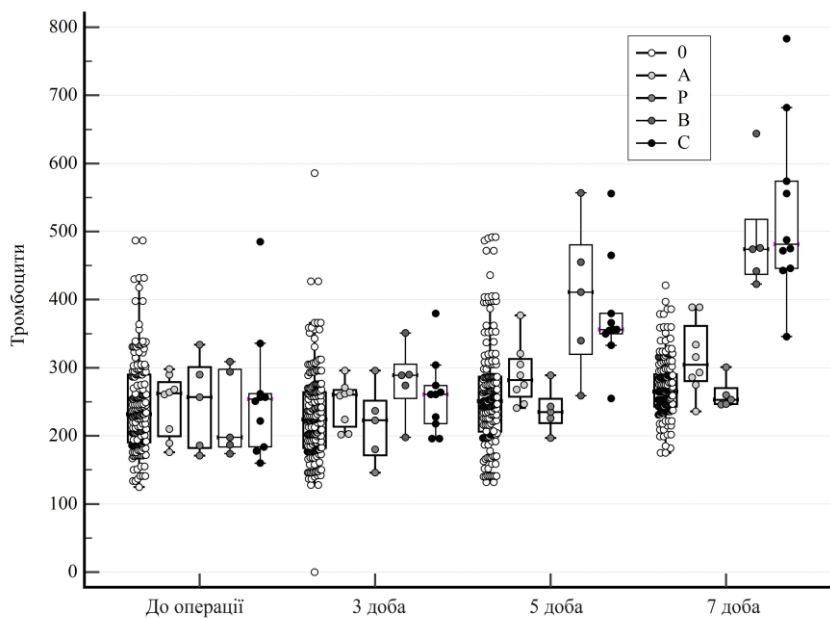
PCT - плазмовий прокальцитонін



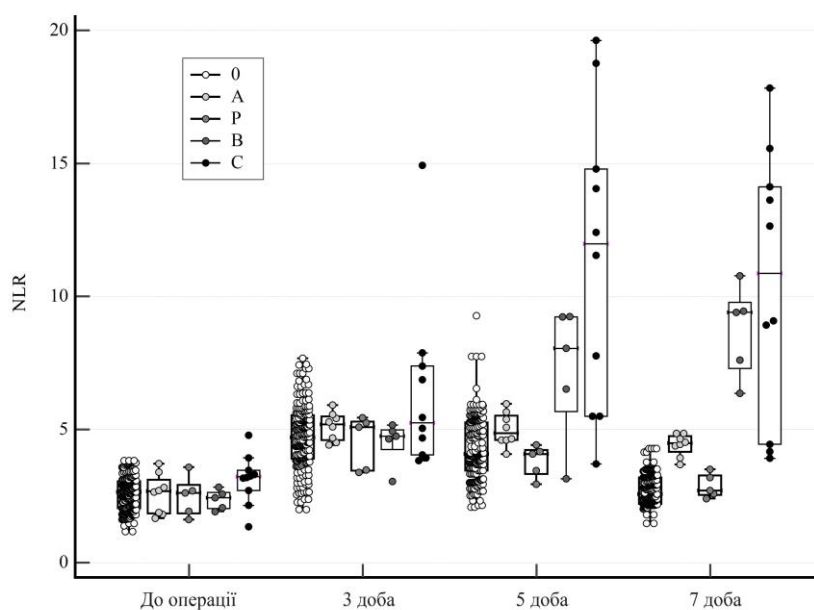
**NEU** - нейтрофіли



**LYM** – лімфоцити



**PLT – тромбоцити**



**NLR - відношення нейтрофіли / лімфоцити**

**Примітки до фігур:** **0** – пацієнти без НА; **A** – пацієнти у яких НА діагностована рентгенологічно; **P** – діагностовано пізно, амбулаторно; **B** – пацієнти з клінічною симптоматикою, потреба активного медикаментозного лікування; **C** – клініка виражена з потребою повторної операції.

Були визначені показники медіани вищенаведених результатів, які використовувалися в процесі діагностики НА і мали діагностичну цінність таблиця 5.1.1.

Таблиця 5.1.1. – Лабораторні показники діагностики ступеня неспроможності анастомозу

Показники (медіана- IQR)	Ступінь неспроможності анастомозу				
	0	A	B	C	P
<b>NEU</b> ( $\times 10^3/\text{мм}^3$ )	<b>4,35</b> (3,28- 5,47)	<b>5,61</b> (4,92- 5,83)	<b>9,63**</b> (8,37- 10,62)	<b>9,21**</b> (7,13- 10,86)	<b>4,49</b> (3,98- 4,73)
<b>LYM</b> ( $\times 10^3/\text{мм}^3$ )	<b>2,19</b> (1,37- 2,56)	<b>1,27</b> (1,21- 1,32)	<b>1,03*</b> (0,93-1,25)	<b>0,82**</b> (0,71-1,08)	<b>1,52</b> (1,38- 1,73)
<b>NLR</b> (neu/lym)	<b>2,54</b> (1,78- 3,64)	<b>4,35</b> (3,68- 4,82)	<b>9,32**</b> (7,56- 10,02)	<b>11,08**</b> (5,83- 13,72)	<b>2,61</b> (2,53- 3,12)
<b>PLT</b> ( $\times 10^3/\text{мм}^3$ )	<b>263</b> (224-327)	<b>298</b> (277- 361)	<b>453**</b> (446-512)	<b>462**</b> (448-554)	<b>253</b> (247- 269)
<b>CRP</b> (мг/л)	<b>23,9</b> (17,2- 28,1)	<b>48,3</b> (29,7- 57,2)	<b>151,1**</b> (143,7- 155,2)	<b>142,3**</b> (113,4- 154,2)	<b>24,3</b> (21,8- 25,1)
<b>PCT</b> (нг/мл)	<b>0,25</b> (0,1-0,4)	<b>0,46</b> (0,31- 0,52)	<b>3,3**</b> (2,9-3,6)	<b>5,3**</b> (4,7-5,6)	<b>0,27</b> (0,15- 0,39)

**Примітки:** \* -  $p < 0,05$  та \*\* -  $p < 0,001$  до показників пацієнтів 0 (без НА)

Для прогнозування ризиків ранньої діагностики неспроможності використано метод побудови моделей логістичної регресії. Неспроможності В чи С виявлені у 15 пацієнтів (випадок,  $Y=1$ ), у 198 пацієнтів (не випадок,  $Y=0$ ). В Таблиці 5.1.2. наведені результати однофакторного аналізу. Показники використовувалися при виникненні В чи С НА порівнюючи з показниками пацієнтів у яких не виявлено НА на 7-му добу.

Таблиця 5.1.2. – Однофакторні моделі логістичної регресії прогнозування ризику виникнення В чи С неспроможності

Фактор ризику	Показник відношення шансів, OR (95% CI)	Рівень значущості відмінності OR від 1, p	Площа під кривою операційних характеристик, AUC (95% CI)
CRP	1,61 (1,25-2,08)	<0,001	0,99 (0,98-1,00)
PCT	10 <sup>13</sup>	<0,001	0,96 (0,93-0,98)
NEU	4,50 (2,46-8,24)	<0,001	0,93 (0,89-0,96)
LYM	0,31 (0,19-0,52)	<0,001	0,96 (0,92-0,98)
PLT	1,04 (1,02-1,06)	<0,001	0,98 (0,95-0,99)
NLR	Всі угадані	<0,001	1,00 (0,98-1,00)

**Примітки:** при OR >1 – зростання показника підвищує ризик, там де <1 – знижує

Для представлених показників AUC було розраховано за допомогою кривих ROC на час діагностики НА, які мали наступні значення: – CRP > 108,7 мг/л (AUC: 0,997, чутливість: 100%, специфічність: 96,3%); – PCT > 1,9 нг/мл (AUC: 0,961, чутливість: 87,0%, специфічність: 97,9%); – NEU > 5,98 × 10<sup>3</sup>/мм<sup>3</sup> (AUC: 0,934, чутливість: 93,3%, специфічність: 97,5%); – LYM ≤ 0,89 × 10<sup>3</sup>/мм<sup>3</sup> (AUC: 0,960, чутливість: 86,7%, специфічність: 98,0%); – PLT > 334 × 10<sup>3</sup>/мм<sup>3</sup> (AUC: 0,981, чутливість: 100,0%, специфічність: 91,9%); – NLR > 4,86 (neu/lym) (AUC: 1,00, чутливість: 100,0%, специфічність: 100,0%). Представлені результати свідчать про їх значимість у діагностики НА, а саме В та С ступеня важкості, що потребує невідкладного прийняття рішень, призначення медикаментозного лікування чи виконання повторного оперативного втручання. У наведених показниках особливо цікавим є критичний поріг прогнозування ризику.

## 5.2. Предиктори виникнення неспроможності анастомозу

Згідно мети дослідження було розглянуте питання виявлення діагностично значимих предикторів за 24 години до виникнення НА, так, як CRP і PCT мали статистично значимий показник у діагностиці НА, але



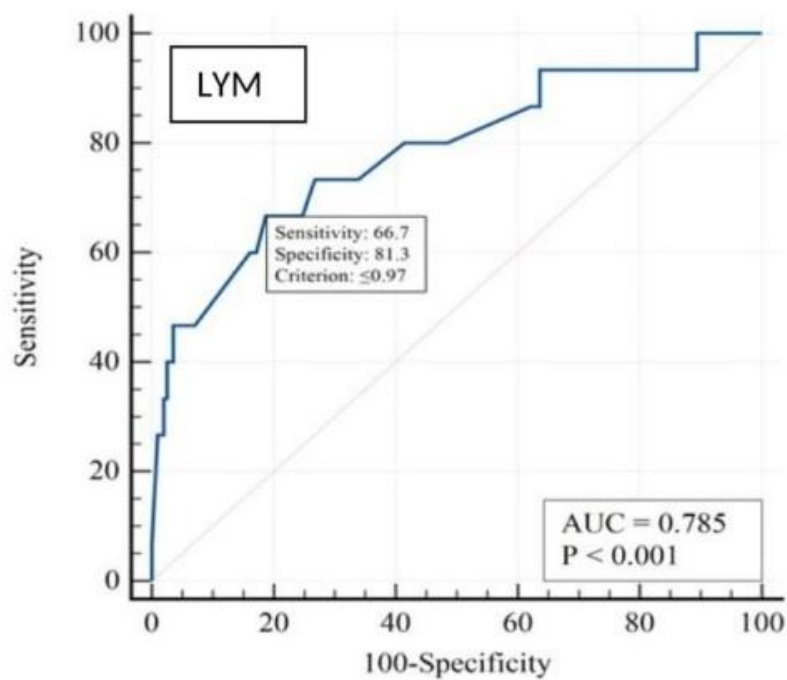
предикторні властивості їх були статистично не достовірні. За однофакторною моделлю логістичної регресії були визначені лабораторні показники за якими можна прогнозувати виникнення НА за 24 години. Використано метод моделей логістичної регресії, неспроможність В чи С ступеня виявлена у 15 пацієнтів (випадок,  $Y=1$ ), 198 пацієнтів (не випадок,  $Y=0$ ). В дослідження включали показники за 24 години до виникнення В чи С неспроможності і у тих в яких не виявлено неспроможності на 7 добу післяопераційного періоду. В таблиці 5.2.1. наведені результати однофакторного аналізу.

Таблиця 5.2.1. – Однофакторні моделі логістичної регресії прогнозування ризику за 24 години до виникнення В чи С неспроможності

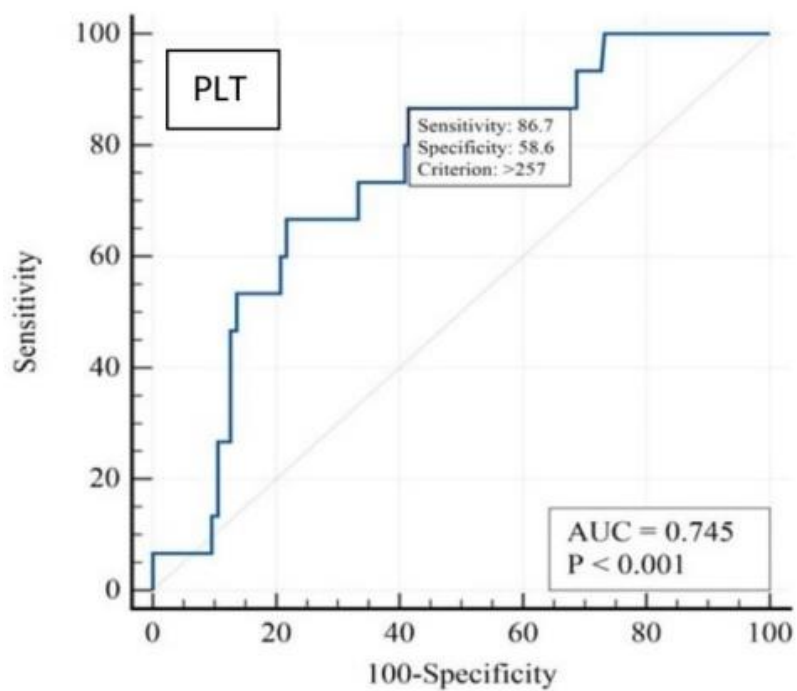
Фактор ризику	Показник відношення шансів, OR (95% CI)	Рівень значущості відмінності OR від 1, p	Площа під кривою операційних характеристик, AUC (95% CI)
<b>NEU</b>	1,29 (0,96-1,75)	0,090	0,58 (0,51-0,65)
<b>LYM</b>	0,014 (0,002-0,141)	<b>&lt;0,001</b>	0,79 (0,72-0,84)
<b>PLT</b>	1,009 (1,003-1,015)	<b>0,003</b>	0,75 (0,68-0,80)
<b>NLR</b>	2,10 (1,41-3,13)	<b>&lt;0,001</b>	0,79 (0,73-0,85)
<b>CRP</b>	1,21 (0,94-1,37)	0,062	0,67 (0,60-0,73)
<b>PCT</b>	0,92 (0,88-1,07)	0,078	0,63 (0,56-0,69)

Побудовані ROC-криві за однофакторним аналізом для показників із доброю, узгодженістю ( $AUC > 0,7$ ) для прогнозування критичного порогу ризику раннього виникнення неспроможності з укаванням за Youden Index (максимізація Чутливість + Специфічність) рисунки 5.2.1.

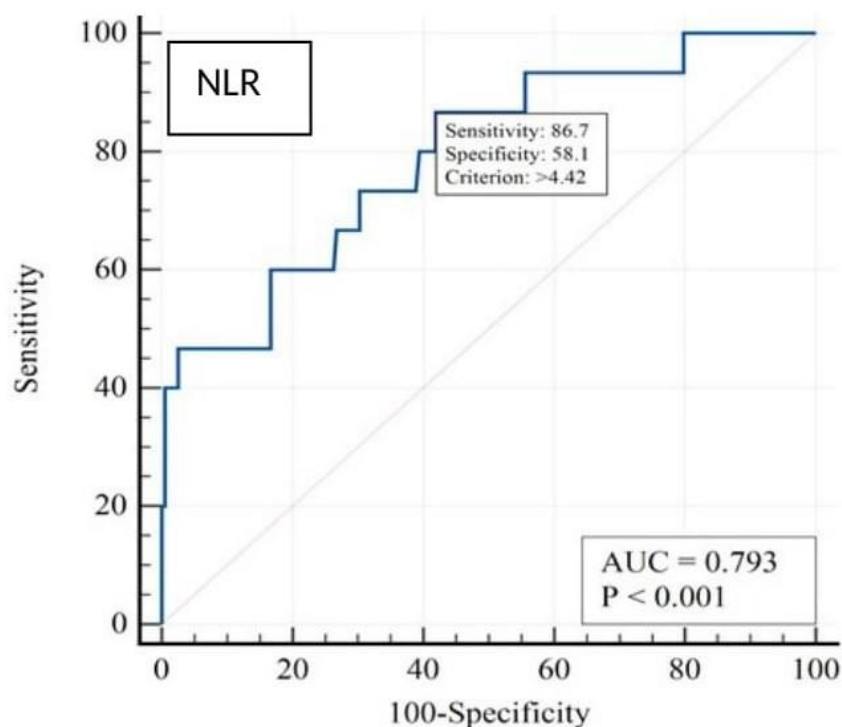
Рисунки 5.2.1. – ROC-криві за однофакторним аналізом прогнозування неспроможності В та С за 24 години до виникнення з ( $AUC > 0,7$ ).



**LYM** – лімфоцити



**PLT** – тромбоцити



### NLR - відношення нейтрофіли / лімфоцити

Для виявлення ознак, пов'язаних із прогнозуванням виникнення неспроможності В чи С було проведено відбір показників методом покрокового включення/виключення факторних ознак (Stepwise, із порогом включення  $p < 0,2$  та порогом виключення  $p > 0,1$ ). При проведенні аналізу виділено 3 фактори ризику: LYM з критерієм  $\leq 0,97$ , чутливістю - 66,7 і специфічністю - 81,3,  $p < 0,001$ ; PLT з критерієм  $> 257$ , чутливістю - 58,6 і специфічністю - 86,7,  $p < 0,001$  та NLR з критерієм  $> 4,42$ , чутливістю - 58,1 і специфічністю - 86,7,  $p < 0,001$ . Трифакторна модель, побудована на виділених ознаках адекватна (хі-квадрат = 39,2 при 3-ох ступенях свободи,  $p < 0,001$ ). У таблиці 5.2.2. наведені результати багатофакторного аналізу.

Таблиця 5.2.2. – Аналіз трифакторної моделі логістичної регресії прогнозування за 24 години ризику виникнення неспроможності В чи С

Факторна ознака	Коефіцієнт моделі, $b \pm m$	Рівень значимості відмінності OR від 1, $p$	Показник відношення шансів моделі, OR (95% CI)
<b>LYM</b>	$-3,32 \pm 1,45$	<b>0,022</b>	0,04 (0,002-0,62)
<b>PLT</b>	$0,011 \pm 0,004$	<b>0,07</b>	<b>1,01</b> <b>(1,003-1,019)</b>
<b>NLR</b>	$0,57 \pm 0,25$	<b>0,021</b>	<b>1,77</b> <b>(1,09-2,88)</b>

На основі виявлених залежностей запропоновано індекс (Prog) прогнозування ризику виникнення неспроможності В чи С за 24 години до діагностування, який розраховується за формулою:

$$\text{Prog} = -3,32 * X1 + 0,011 * X2 + 0,57 * X3 \quad (1)$$

де  $X1$  – рівень LYM,  $X2$  – рівень PLT та  $X3$  – рівень NLR пацієнта.

На рисунку 5.2.2. представлено криву операційних характеристик цього тесту.

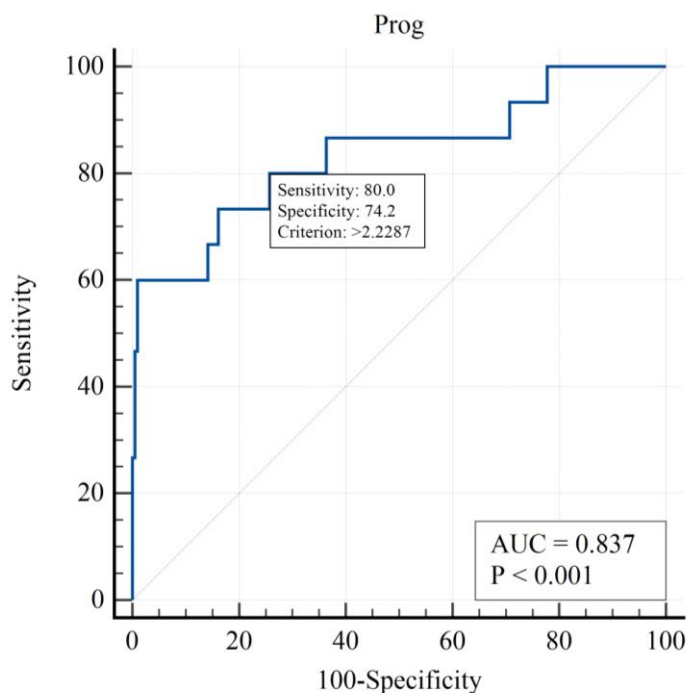


Рисунок 5.2.2. ROC-крива за три факторним індексом прогнозування неспроможності В та С за 24 години до виникнення

Площа під кривою операційних характеристик тесту  $AUC = 0,84$  (95% CI 0,78-0,88), що свідчить про дуже добру узгодженість моделі. При виборі порогу прийняття рішення  $Prog_{crit} = 2,23$  чутливість моделі становить 80% (95% CI 51,9%-95,7%), специфічність – 74,2% (67,6%-80,2%).

Наведені в розділі результати опубліковані в наступних наукових працях:

1. Mykola Gordiichuk, Stanislav Myasoyedov Laboratory predictors for diagnosing the colorectal anastomotic leakage / *Exp Oncol* 2024; 46 (2): 1–8
2. Гордійчук П.І., Кошель К.В., Гордійчук М.П., Коваленко І.А. Персоналізація етапів комплексного лікування хворих на дистальний рак прямої кишки / Матеріали XIV з'їзд онкологів та радіологів України ( Київ, 30 вер. – 2 жовт 2021 р.): Київ, 2021. – С 113-114.  
<https://drive.google.com/file/d/1cXp4wg3QfMlShvCj8Fashrj5zUSdPYfk/view>

## РОЗДІЛ 6. ОБГОВОРЕННЯ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Лікування хворих на рак прямої кишки є актуальним у зв'язку з постійним ростом захворюваності та високими показниками смертності. За оцінкою Міжнародної агенції з дослідження раку ВООЗ колоректальний рак посідає друге місце в структурі захворюваності та смертності в усьому світі [1, 2]. Не винятком є і Україна: за останні 15 років показник захворюваності на рак прямої кишки зріс з 16,8 до 19,4 випадків на 100 тис., а смертність з 10,3 до 11,6 на 100 тис. населення [3].

Незважаючи на сучасний рівень розвитку онкологічної науки та хірургічної тактики, має місце високий ризик виникнення НА. Це одне з важких ускладнень, яке виникає після формування колоректального анастомозу і зустрічається в 3,5-21% випадків, а пов'язана з ним післяопераційна летальність досягає 6,0-39,3% [14-16].

**Вибір типу сфінктерзберігаючого хірургічного втручання і його вплив на результати онкологічного лікування у хворих на середньо-нижньоампулярний рак прямої кишки II-III стадії захворювання.**

У зв'язку з ростом захворюваності на дану нозологічну патологію та невтішними онкологічними результатами лікування, існує актуальна потреба постійних дискусій і пошуку варіантів лікування серед онкологічної спільноти. Стало аксіомою, що саме комплексне лікування може покращити результати лікування. Так, за рекомендаціями NCCN Version 1.2022 [7], прийнята стратегія тотальної неoad'ювантної терапії при даній локалізації раку; ведуться пошуки удосконалення II-го етапу комплексного лікування, а саме хірургічного лікування з розглядом різних чинників впливу на результати лікування. Розглядаючи один із типів сфінктерзберігаючого втручання – низьку передню резекцію Bonjer HJ, et al. [140] – досліджували типи доступу (лапароскопічний з відкритим) з вивченням їх впливу на 30-денні хірургічні ускладнення та віддалені онкологічні результати лікування дистального раку прямої кишки. З

дослідження COLOR II, яке включало 1044 пацієнти з 30 лікарень, яким проведені операції (699 у групі лапароскопічної хірургії та 345 у групі відкритої хірургії): через 3 роки частота локорегіонарних рецидивів склала 5,0% у двох групах, безрецидивна виживаність – 74,8% у групі лапароскопічної хірургії та 70,8% – у групі відкритої хірургії. Загальне виживання відповідно склало 86,7% до 83,6%. Японські автори у 2022 році також наводять онкологічні результати в залежності від типу доступу – лапароскопічного чи відкритого. Вказують, що частота збереження анального сфінктера була вищою у лапароскопічній групі (60,0%), ніж у відкритій групі (53,3%) ( $P = 0,037$ ). Статистично значущої різниці в частоті виникнення рецидивів, метастазів, 3-річної безрецидивної та загальної виживаності не виявили [102, 141]. Обговорюються питання виконання етапів операцій, а саме – високої чи низької перев'язки нижньої мезентеріальної артерії та рівня лімфодисекції. Отримані результати дозволили зробити висновок, що рівень перев'язки нижньої мезентеріальної артерії не мав впливу на частоту неспроможності анастомозу, і не було суттєвої різниці в онкологічних результатах між низькою та високою її перев'язкою [104, 150, 142, 143]. Тим не менше, в одному метааналізі, який включав 3119 пацієнтів у п'яти когортах, були об'єднані результати, що засвідчили значну перевагу у загальній виживаності серед пацієнтів з високою перев'язкою нижньої мезентеріальної артерії порівняно з низькою [144]. При ефективній тотальній неoad'ювантній терапії рекомендується NCCN виконання трансанального видалення пухлини, але норвезькими авторами було діагностовано десять місцевих рецидивів (9,5%), які виникли менше ніж за 11 місяців після трансанального видалення пухлини у порівнянні з 3,4% місцевих рецидивів після виконання традиційної TME. Рецидиви мали відмінності від рецидивів, які виникають після традиційної TME, а саме: швидкий мультимодальний ріст у порожнині малого тазу та бічних стінках

[89, 90, 145]. Тому було призупинено виконання трансанальних операцій з призначенням аудиту.

Ми представили хірургічний досвід комплексного лікування нижньо-середньоампулярного раку прямої кишки, здійснивши аналіз безпосередніх та онкологічних результатів після виконання трьох типів (НПР, ІСР, ЧАР) сфінктерзберігаючих операцій. На нашу думку, в сучасній літературі не обґрунтовано забутий тип операції – ЧАР. Так, звичайно, на сьогодні у даному втручанні залишилася лише ідея Р. Kraske, G. Turner, V.Black. Досягнення в онкологічній науці, ретельне виконання тотальної мезоректотомії (ТМЕ), впровадження сучасного обладнання, інструментів, лапароскопічних чи роботизованих технологій, удосконалення етапів її виконання з бережним відношенням до анального сфінктеру дало можливість її адаптувати і адекватно використовувати. Підставою для застосування саме ЧАР стало отримання позитивного ефекту від неoad'ювантного етапу лікування, у пацієнтів чоловічої статі при вузькому тазі, жировій мезоректумі, високому індексі маси тіла, передній локалізації великої пухлини, розміщенні пухлини ближче 30мм до зубчатої лінії без розповсюдження на діафрагму таза та зовнішній анальний сфінктер, значними післяпроменевими змінами дистальної ділянки прямої кишки.

Представлені онкологічні результати комплексного лікування 442 хворих II/III стадією раку нижньо-середньоампулярного відділів прямої кишки, яким на другому етапі комплексного лікування виконані три типи сфінктерзберігаючих хірургічних втручань. Результати засвідчили, що кожен із типів має свої конкретні покази і при адекватному їх застосуванні дає можливість до персоналізованого підходу хірургічного лікування даної категорії хворих. Дослідження виявило потребу у необхідності виділяти у структурі післяопераційних ускладнень групу з типовими ускладненнями для використаних типів операції, що дає можливість їх правильно оцінити. Частота виникнення рецидивів і метастазів серед досліджуваних груп була



в межах 5,42%-8,41% та 16,2-23,76% відповідно, що потребує покращення, але слід враховувати категорію пацієнтів. Було визначено, що рецидиви і метастази біля 90% випадків виникали в перші два роки післяопераційного періоду. У кожного десятого хворого при виявленні рецидиву, якщо він не піддавався ефективному комплексному лікуванню через 3-6 місяців діагностували метастази і в продовж 9 місяців констатували смерть. Рецидиви і метастази мали пряму кореляцію на безрецидивну виживаність, яка, за даними дослідження, лише після 3 років стабілізувалася, незважаючи на тип проведеного хірургічного лікування. Дослідження не виявило статистично значимого впливу типу сфінктерзберігаючої операції на загальну виживаність.

### **Трансанальна інтубація у питанні вибору способу профілактики НА.**

Порушення питання профілактики, ранньої діагностики, вибору лікувальної тактики при НА у хворих на дистальний рак прямої кишки активно дискутується і ще впродовж довгого часу буде залишатися актуальним. На даний час розглядаються різні підходи задля зменшення частоти виникнення НА, але значного прогресу не знайдено. У представленому дослідженні запропонована методика постановки і видалення ТАІ з обґрунтуванням терміну її перебування. Результати порівнювали з використанням традиційного методу запобігання НА накладанням ДС. На жаль, який має ряд суттєвих недоліків: збільшує тривалість оперативного втручання, може викликати параколомічний дерматит чи грижу, кишкову непрохідність, інвагінацію кишки через ДС, а для її закриття потрібна повторна операція з наркозом, які можуть призвести до ускладнень [146-148]. Рекомендована альтернатива – трансанальна трубка для зниження внутрішньопросвітного тиску на проксимальному боці та лінії анастомозу для зменшення кількості неспроможності [149-152]. Проведеним дослідженням було встановлено, що впродовж третьої доби післяопераційного періоду у просвіті ободової

кишки формується пневмо-гідроудар ( $\geq 15$  кПа) тому, для упередження його дії на лінію анастомозу, виконували ТАІ з декомпресією привідної петлі кишки перед анастомозом. Видалення трансанальної інтубаційної трубки проводили через  $88,2 \pm 6,3$  годин після операції за методикою, яка забезпечила подальші регулярні випорожнення. Запропонована методика скоротила перебування ТАТ майже на половину терміну, який рекомендований [25-28] з кращими результатами у частоті виникнення НА [153,154], а саме у групі пацієнтів, які отримали неоад'ювантну ХПТ.

НА виявили значно менше у групі з ТАІ чим у групі з ДС: (5 (5,75%) проти 21 (16,66%)) (OR, 0,36; 95% CI, 0,13-1,00;  $p = 0,051$ ; AUC, 0,61; 95% CI, 0,54-0,68), але за ступенем важкості «С», що потребували повторних операцій була аналогічною (7 (5,55%) з ДС проти 4 (4,59%) з ТАІ. У 3 (2,38%) пацієнтів з групі ДС на  $54,6 \pm 7,4$  добу при амбулаторному обстеженні було діагностовано НА, яку означили Р – пізня неспроможність, при обстеженні за протоколом дослідження, вони були спершу віднесені у групу без НА. Вважаємо, що при розширенні вибірки пацієнтів оперованих на рак прямої кишки у групі ДС кількість Р НА може бути значно більшою. На даний час не з'ясована інформація про терміни їх виникнення, не виключено, що їх можна буди віднести до А ступеня НА, який не діагностований на сьому добу. Є потреба у дослідженні причин їх виникнення, а саме: післяпроменеві зміни в кишці, реологічні та функціональні зміни відключено сегменту кишки, мікробний фактор з впливом на захисні властивості слизової, тощо.

Потреба у невідкладних повторних операціях при С ступені НА та при ступенях А, В та Р проведення ендоскопічних, хірургічних малоінвазивних маніпуляції вимагає додаткових медичних та фінансових ресурсів, тривалого часу їх виконання, щоб досягти можливості закриття ДС і покращити якість життя пацієнта.

Тому, який метод профілактики НА обере хірург базується на доопераційному та інтраопераційному обстеженні. Перевагу у накладанні

ДС слід віддавати пацієнтам чоловічої статі, так як серед жіночої статі ризик його виникнення значно нижчий (OR, 0.41; 95% CI, 0,16-1,04;  $p = 0,062$ ; AUC, 0,61; 95% CI, 0,54-0,67), вік хворого не мав впливу ( $p = 0,189$ ), ІМТ – ( $p = 0,693$ ) на вибір способу профілактики НА. При формуванні лінії анастомозу  $< 60$  мм до зубчатої лінії отримали статистично високий ризик виникнення анастомозу (OR, 1,012; 95% CI, 1,007-1,017;  $p < 0,001$ ; AUC, 0,82; 95% CI, 0,76-0,87).

### **Лабораторні біомаркери в діагностиці НА та їх прогностичне значення.**

При дослідженні було систематизовано лабораторні показники сироваткових маркерів гострої фази запальної відповіді, які рутинно виконуються в хірургічних стаціонарах. Маючи з літературних джерел інформацію про результати використання загально клінічних: WBC; NEU; LYM; PLT [163-167] та імуноферментних: CRP; PCT [168-172] маркерів, саме на них була сконцентрована увага.

За результатами наших досліджень було виявлено, що CRP, PCT, NEU, LYM, PLT, NLR мали статистично достовірні показники у діагностиці В та С ступеня НА, але у діагностиці А та D були малоінформативними. Діагностика НА потребує використання комплексного підходу з залучення клінічних, променевих, сонографічних, ендоскопічних та визначення лабораторних маркерів запального процесу. Застосовані методи діагностики повинні бути рутинними, результаті отримані швидко і мати діагностичну цінність. Dulk M., et al. [173] підтверджують вищенаведене твердження представивши дані з п'яти голландських центрів (модифікована оцінка DULK), що базується на клінічному стані пацієнта, наявності болю у животі, що не локалізується в рані, рівні С-реактивного білка та частоті дихання, прийшли до висновку, що діагностика НА залишається важкою і потребує всебічного вивчення. Paliogiannis, P., et al. [166] в дослідженні оцінили на 4 добу серію показників запальних процесів у діагностиці НА. Наведені середні

значення індексів IQR NEU, LYM, NLR були близькими до наших за винятком показника PLT, який у них 240 (182-306), а у нас при діагностиці В класу НА – 453 (446-512), а при С класі – 462 (448-554), що також підтверджено площею під кривою ROC при діагностики В та С класів НА, а саме: критерій  $PLT > 334 \times 10^3/\text{мм}^3$  (AUC: 0,981, чутливість: 100,0%, специфічність: 91,9%). Важливість досліджуваних біомаркерів підтверджує Nora, I., et al. [164], які вважають, що співвідношення нейтрофілів і лімфоцитів та тромбоцитів і лімфоцитів є значущими предикторами не лише ускладнень, але і генералізації злоякісних новоутворень шлунково-кишкового тракту і можуть бути ключовими для спостереження за пацієнтами, яким проведене хірургічне лікування.

Результати лікування будь-якого хірургічного ускладнення залежить від вчасної діагностики, Dulk et al., [174] представили дані, що затримки у діагностиці НА у дві доби призводить до зростання летальності з 24% до 39%, тому нами зроблена спроба дослідити біомаркери які хоча б за добу прогнозували виникнення у пацієнта НА особливо важкого ступеня В чи С, які потребують вчасного призначення медикаментозної терапії, проведення хірургічних маніпуляцій чи повторного оперативного втручання. Проведений нами пошук виявив три лабораторних показника LYM, PLT і NLR, які мали статистично достовірне значення за 24 години до виникнення НА у порівнянні без виникнення. Побудована трифакторна модель на виділених ознаках адекватна (хі-квадрат = 39,2 при 3-ох ступенях свободи,  $p < 0,001$ ), проведений аналіз, що дало можливість сформувати індекс (Prog) прогнозування ризику виникнення неспроможності В чи С за 24 години за формулою:

$$\text{Prog} = -3,32 \cdot X_1 + 0,011 \cdot X_2 + 0,57 \cdot X_3 \quad (1)$$

А побудована ROC-крива засвідчила про дуже добру узгодженість моделі, AUC = 0,84 (95% ВІ 0,78-0,88). При порозі прийняття рішення  $\text{Prog}_{\text{crit}} = 2,23$  чутливість моделі становить 80% (95% СІ 51,9%-95,7%), специфічність – 74,2% (67,6%-80,2%).

Таким чином, вважаємо, що пошук предикторних маркерів потребує всебічного вивчення і дослідження, але лише у комплексному алгоритмі діагностики вони мають свою цінність. Чим раніше буде визначена підозра у виникненні НА тим ефективніше проведена рання діагностика та своєчасно вибрана лікувальна тактика у залежності від ступеня важкості НА.

## ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлено теоретичне обґрунтування та наукове вирішення актуального питання сучасної онкології – покращення результатів онкологічного лікування хворих нижньо-середньоампулярного раку прямої кишки, II-III стадії захворювання шляхом обґрунтування вибору типу хірургічного втручання, розробка та удосконалення способів профілактики неспроможності низького коло-ректального анастомозу, визначення ефективності існуючих та впровадження швидко результативних чинників ранньої діагностики неспроможності.

Дисертаційним дослідженням визначені типи сфінктерзберігаючих операцій (НПР, ЧАР, ІСР), які були виконані у хворих з дистальним раком прямої кишки після проведення курсу НХПТ, визначені чинники впливу на вибір типу операцій, ускладнення, особлива увага приділена важкому ускладненню – неспроможності низького колоректального анастомозу, оцінені клінічні результати запропонованого способу його профілактики, розроблені критерії швидкої ранньої лабораторної діагностики та запропонований трьохфакторний предиктор неспроможності, оцінені онкологічні результати досліджуваних, визначені напрямки подальших наукових досліджень.

1. Визначені відмінності між типами сфінктерзберігаючих операцій, які виконані у хворих на II-III стадію дистального раку прямої кишки після проведення НХПТ, щодо показань – відстані пухлини до зубчастої лінії ( $p < 0,001$ ), методики – частоти накладання превентивної стоми ( $p < 0,001$ ) та наслідків – показника післяопераційних ускладнень IIIв-IVа ступеня важкості ( $p = 0,003$ ); безрецидивної виживаності ( $p = 0,046$ ) та ризику прогресування основного захворювання ( $p = 0,02$ ).
2. Доведено, що ЧАР залишається важливою опцією серед типів сфінктерзберігаючого хірургічного лікування дистального раку прямої кишки з локалізацією пухлини на відстані  $> 20$  мм -  $< 60$  мм,

не потребує накладання превентивної стоми, а у порівнянні з НПР має кращий показник післяопераційних ускладнень 8,1% проти 16,9%, низький ризик прогресування захворювання  $HR = 1,7$  (95% CI 1,1-2,6); кращу безрецидивну виживаність ( $p = 0,037$ ) без доведеного впливу на загальну виживаність ( $p = 0,320$ ).

3. Вперше виявлено формування і факт дії пневмо-гідроудару кишкового вмісту на лінію анастомозу в період 78-90 годин післяопераційного періоду з показником 13,98 ( 10,67-15,76) кПа.
4. Вперше запропонований спосіб профілактики НА шляхом виконання ТАІ з розробленою технікою застосування та методикою екстубації, який, у порівнянні з накладеною дивертивною стомою мав кращі результати у запобіганні цього ускладнення ( $p = 0,051$ ).
5. Доведено, на показниках AUC розрахованих за допомогою кривих ROC, що лабораторні предиктори (CRP, PCT, NEU, LYM, PLT, NLR) є статистично значущі в діагностиці НА В та С ступеня важкості і не мали діагностичної цінності при А та Р ступенях.
6. Вперше запропоновано індекс прогнозування (Prog) виникнення НА за 24 години до його клінічної діагностики, достовірність обґрунтована трьохфакторним показником з порогом  $Prog_{crit} = 2.23$  та формулою розрахунку:

$$Prog = -3,32 * X1 + 0,011 * X2 + 0,57 * X3 \quad (1)$$

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Отримані дані дають підстави оперуючому хірургу обрати прогнозовано онкологічно кращий тип сфінктерзберігаючої операції з рекомендованого спектру радикальних резекцій на основі представленої їх ефективності при лікуванні дистального раку прямої кишки після проведеної НХПТ.

2. Виконання трансанальної інтубації, як етапу хірургічного втручання, зменшить частоту виникнення НА, зменшить кількість виконання повторних операцій, знизить післяопераційну летальність і витрати на перебування хворого в стаціонарі.

3. Визначення лабораторних маркерів (CRP, PCT, NEU, LYM, PLT, NLR) на третю та п'яту добу післяопераційного періоду у комплексі з клінічними даними допоможе вчасно відкорегувати діагностично - лікувальну тактику ведення хворого, планувати виписку із стаціонару.

4. Післяопераційне ведення хворих з формуванням низького коло - ректального анастомозу має включати моніторинг запропонованого індексу прогнозування (Prog) виникнення НА, що допоможе вчасно відкоригувати діагностичний алгоритм ранньої діагностики цього ускладнення.

5. Розроблені положення та рекомендації дослідження слід використовувати у практичній роботі відділень онкохірургії, хірургії лікувально-профілактичних закладів України, у навчальних програмах спеціалізації з онкології, онкохірургії, цтклах тематичного удосконалення та безперервному професійному навчанню у вищих медичних навчальних закладах.



## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394–424.  
<https://doi.org/10.3322/caac.21492>
2. Huyna Sung, Jacques Ferlay, Rebecca L Siegel et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-249. <https://doi.org: 10.3322/caac.21660>
3. Федоренко З.П., Гулак Л.О., Михайлович Ю.Й. та ін. Рак в Україні, 2019 – 2020, захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. Бюлетень Національного канцер-реєстру України № 22. Київ – 2021. С. 134. [ncr.ukraine@gmail.com](mailto:ncr.ukraine@gmail.com)
4. Zaborowski A, Stakelum A, Winter DC. Systematic review of outcomes after total neoadjuvant therapy for locally advanced rectal cancer. *Br J Surg.* 2019;106(8):979–987. <https://doi.org/10.1002/bjs.11171>
5. Bosset JF, Collette L, Calais G, Mineur L, Maingon P, Radosevic-Jelic L et al. .; EORTC Radiotherapy Group Trial 22921. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 1114–1123.
6. Sauer R, Liersch T, Merkel S, Fietkau R, Hohenberger W, Hess C et al. . Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: results of the German CAO/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years. *J Clin Oncol* 2012; 30: 1926–1933.
7. NCCN Guidelines Version 1.2022 Rectal Cancer.  
[https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/rectal.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal.pdf)
8. Prokip Gordiichuk, Mykola Gordiichuk Overview of discussions and decision-making on total neoadjuvant therapy of distal rectal cancer / *Exp Oncol* 2022; 44 (3): 178–185  
DOI: [10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-44-no-3.18497](https://doi.org/10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-44-no-3.18497)
9. Heald RJ, Ryall RD. Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet* 1986;1:1479-1482
10. Xiao-Tong Wang, De-Gang Li, Lei Li, Fan-Biao Kong, Li-Ming Pang, Wei Mai. Meta-Analysis of Oncological Outcome After Abdominoperineal Resection or Low Anterior Resection for Lower Rectal Cancer. *Pathology*

- & Oncology Research. 2015;(21):19–27. doi: <https://doi.org/10.1007/s12253-014-9863-x>
11. Chambers W, Khan A, Waters R, Lindsey I, George B, Mortensen N, Cunningham C. Examination of outcome following abdominoperineal resection for adenocarcinoma in Oxford. *Color Dis.* 2010;12(12):1192–1197. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1318.2009.01939.x>
  12. Campos-Lobato LF, Alves-Ferreira PC, Lavery IC, Kiran RP. Abdominoperineal resection does not decrease quality of life in patients with low rectal cancer. *Clin (Sao Paulo).* 2011; 66(6):1035–1040. doi:10.1590/S1807-59322011000600019
  13. Kim JC, Yu CS, Lim SB, Kim CW, Kim JH, Kim TW. Abdominoperineal resection and low anterior resection: comparison of long-term oncologic outcome in matched patients with lower rectal cancer. *Int J Color Dis.* 2013;28(4):493–501. <https://doi.org/10.1007/s00384-012-1590-8>
  14. Jestin P, Pahlman L, Gunnarsson U. Risk factors for anastomotic leakage after rectal cancer surgery: a case–control study. *Colorectal Dis.* 2008; 10(7):715–721
  15. Law WI, Chu KW, Ho JW et al. Risk factors for anastomotic leakage after low anterior resection with total mesorectal excision. *Am J Surg.* 2000; 179(2):92–96
  16. Peeters KC, Tollenaar RA, Marijnen CA et al. Risk factors for anastomotic failure after total mesorectal excision of rectal cancer. *Br J Surg.* 2005; 92(2):211–216
  17. Nesbakken A, Nygaard K, Lunde OC. Outcome and late functional results after anastomotic leakage following mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg.* 2001; 88(3):400–404
  18. Boccola MA, Buettner PG, Rozen WM et al. Risk factors and outcomes for anastomotic leakage in colorectal surgery: a single-institution analysis of 1576 patients. *World J Surg.* 2011; 35(1):186–195
  19. Kang CY, Halabi WJ, Chaudhry OO et al. Risk factors for anastomotic leakage after anterior resection for rectal cancer. *JAMA Surg.* 2013; 148(1):65–71
  20. Law WL, Choi HK, Lee YM et al. Anastomotic leakage is associated with poor long-term outcome in patients after curative colorectal resection for malignancy. *J Gastrointest Surg.* 2007; 11(1):8–15
  21. Tan WS, Tang CL, Shi L et al. Meta-analysis of defunctioning stomas in low anterior resection for rectal cancer. *Br J Surg* 2009; 96(5):462–472

22. Huser N, Michalski CW, Erkan M et al Systematic review and meta-analysis of the role of defunctioning stoma in low rectal cancer surgery. *Ann Surg* 2008; 248(1):52–60
23. Shogan BD, Carlisle EM, Alverdy JC, Umanskiy K Do we really know why colorectal anastomoses leak? *J Gastrointest Surg* 2013; 17:1698–1707
24. Wong NY, Eu KW A defunctioning ileostomy does not prevent clinical anastomotic leak after a low anterior resection: a prospective, comparative study. *Dis Colon Rectum* 2005; 48:2076–2079
25. Xiao L, Zhang WB, Jiang PC et al Can transanal tube placement after anterior resection for rectal carcinoma reduce anastomotic leakage rate? A single-institution prospective randomized study. *World J Surg* 2011; 35(6):1367–1377.
26. Kim MK, Won DY, Lee JK et al Comparative study between transanal tube and loop ileostomy in low anterior resection for mid rectal cancer: a retrospective single center trial. *Ann Surg Treat Res* 2015; 88(5):260–268
27. Zhao WT, Hu FL, Li YY et al Use of a transanal drainage tube for prevention of anastomotic leakage and bleeding after anterior resection for rectal cancer. *World J Surg* 2013; 37(1):227–232.
28. Nishigori, H., Ito, M., Nishizawa, Y. et al. Effectiveness of a Transanal Tube for the Prevention of Anastomotic Leakage after Rectal Cancer Surgery *World J Surg.* 2014; 38:1843–1851
29. Su'a BU, Mikaere HL, Rahiri JL, Bissett IB, Hill AG. Systematic review of the role of biomarkers in diagnosing anastomotic leakage following colorectal surgery. *Br J Surg.* 2017;104:503–12.
30. Mik M, Dziki L, Berut M, Trzcinski R, Dziki A. Neutrophil to lymphocyte ratio and C-reactive protein as two predictive tools of anastomotic leak in colorectal cancer open surgery? *Dig Surg.* 2018;35:77–84.
31. Madonia M, Paliogiannis P, Solinas T, Mangoni AA, Carru C, Zinellu A. Neutrophil to lymphocyte ratio and muscular invasion in early-stage bladder cancer: a meta-analysis. *Eur J Oncol.* 2018;23:65–71.
32. Lan H, Zhou L, Chi D, Zhou Q, Tang X, Zhu D, Yue J, Liu B. Preoperative platelet to lymphocyte and neutrophil to lymphocyte ratios are independent prognostic factors for patients undergoing lung cancer radical surgery: a single institutional cohort study. *Oncotarget.* 2017;8:35301–10
33. Vaughan-Shaw PG, Rees JR, King AT. Neutrophil lymphocyte ratio in outcome prediction after emergency abdominal surgery in the elderly. *Int J Surg.* 2012;10:157–62.

34. Miyakita H, Sadahiro S, Saito G, Okada K, Tanaka A, Suzuki T. Risk scores as useful predictors of perioperative complications in patients with rectal cancer who received radical surgery. *Int J Clin Oncol*. 2017;22:324–31.
35. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394–424.  
<https://doi.org/10.3322/caac.21492>
36. Ethan B, Ludmir MD, Manisha Palta MD, et al. Total neoadjuvant therapy for rectal cancer: An emerging option. *Cancer*. 2017; 123(9): 1497-1506.  
<https://doi.org/10.1002/cncr.30600>
37. Lakkis Z, Manceau G, Bridoux V, et al. Management of rectal cancer: the 2016 French guidelines. *Colorectal Dis*. 2017;19(2):115–122.  
<https://doi.org/10.1111/codi.13550>
38. Berho M, Narang R, Van Koughnett JA, Wexner SD. Modern multidisciplinary perioperative management of rectal cancer. *JAMA Surg*. 2015;150(3):260–266. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2014.2887>
39. Garcia-Aguilar J, Chow OS, Smith DD, et al. Effect of adding mFOLFOX6 after neoadjuvant chemoradiation in locally advanced rectal cancer: a multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2015; 16: 957- 966.
40. Bujko K, Wyrwicz L, Rutkowski A, et al. Long-course oxaliplatin-based preoperative chemoradiation versus 5 × 5 Gy and consolidation chemotherapy for cT4 or fixed cT3 rectal cancer: results of a randomized phase III study. *Ann Oncol*. 2016; 27: 834- 842.
41. Gao YH, Lin JZ, An X, et al. Neoadjuvant sandwich treatment with oxaliplatin and capecitabine administered prior to, concurrently with, and following radiation therapy in locally advanced rectal cancer: a prospective phase 2 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014; 90: 1153- 1160.
42. Sclafani F, Brown G, Cunningham D, et al. PAN-EX: a pooled analysis of 2 trials of neoadjuvant chemotherapy followed by chemoradiotherapy in MRI-defined, locally advanced rectal cancer. *Ann Oncol*. 2016; 27: 1557- 1565.
43. Nilsson PJ, van Etten B, Hospers GA, et al. Short-course radiotherapy followed by neo-adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer—the RAPIDO trial [serial online]. *BMC Cancer*. 2013; 13: 279.
44. The Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland. Operable rectal cancer: survey of current practice and proposed phase III trial.

Available at: <http://www.acpghi.org.uk/content/uploads/2014/07/CREATE-Survey-2014.pdf>. Accessed August 30, 2016.

45. Habr-Gama A, Sabbaga J, Gama-Rodrigues J, et al. Watch and wait approach following extended neoadjuvant chemoradiation for distal rectal cancer: are we getting closer to anal cancer management? *Dis Colon Rectum*. 2013; 56: 1109- 1117.
46. Habr-Gama A, Perez RO, Sao Juliao GP, et al. Consolidation chemotherapy during neoadjuvant chemoradiation (CRT) for distal rectal cancer leads to sustained decrease in tumor metabolism when compared to standard CRT regimen [serial online]. *Radiat Oncol*. 2016; 11: 24.
47. Fernandez-Martos C, Garcia-Albeniz X, Pericay C, et al. Chemoradiation, surgery and adjuvant chemotherapy versus induction chemotherapy followed by chemoradiation and surgery: long-term results of the Spanish GCR-3 phase II randomized trial. *Ann Oncol*. 2015; 26: 1722- 1728.
48. Chua YJ, Barbachano Y, Cunningham D, et al. Neoadjuvant capecitabine and oxaliplatin before chemoradiotherapy and total mesorectal excision in MRI-defined poor-risk rectal cancer: a phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2010; 11: 241- 248.
49. Dewdney A, Cunningham D, Tabernero J, et al. Multicenter randomized phase II clinical trial comparing neoadjuvant oxaliplatin, capecitabine, and preoperative radiotherapy with or without cetuximab followed by total mesorectal excision in patients with high-risk rectal cancer (EXPERT-C). *J Clin Oncol*. 2012; 30: 1620- 1627.
50. Perez K, Safran H, Sikov W, et al. Complete neoadjuvant treatment for rectal cancer: the Brown University Oncology Group CONTRE study [published online ahead of print November 4, 2014]. *Am J Clin Oncol*. doi: 10.1097/COC.000000000000149.
51. Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Trial Evaluating 3-Year Disease Free Survival in Patients With Locally Advanced Rectal Cancer Treated With Chemoradiation Plus Induction or Consolidation Chemotherapy and Total Mesorectal Excision or Non-Operative Management (NCT02008656). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02008656>. Accessed August 30, 2016.
52. Deng Y, Chi P, Lan P, et al. Modified FOLFOX6 with or without radiation versus fluorouracil and leucovorin with radiation in neoadjuvant treatment of locally advanced rectal cancer: initial results of the Chinese FOWARC

- multicenter, open-label, randomized 3 arm phase III trial. *J Clin Oncol*. 2016; 34: 3300- 3307.
53. Smith JJ, Chow OS, Gollub MJ, et al. Organ preservation in rectal adenocarcinoma: a phase II randomized controlled trial evaluating 3-year disease-free survival in patients with locally advanced rectal cancer treated with chemoradiation plus induction or consolidation chemotherapy, and total mesorectal excision or nonoperative management [serial online]. *BMC Cancer*. 2015; 15: 767.
  54. Cercek A, Roxburgh CSD, Strombom P, Smith JJ, Temple LKF, Nash GM et al. . Adoption of total neoadjuvant therapy for locally advanced rectal cancer. *JAMA Oncol* 2018; 4: e180071.
  55. Golo D, But-Hadzic J, Anderluh F, Breclj E, Edhemovic I, Jeromen A et al. . Induction chemotherapy, chemoradiotherapy and consolidation chemotherapy in preoperative treatment of rectal cancer – long-term results of phase II OIGIT-01 Trial. *Radiol Oncol* 2018; 52: 267–274.
  56. Yu X, Wang QX, Xiao WW, Chang H, Zeng ZF, Lu ZH et al. . Neoadjuvant oxaliplatin and capecitabine combined with bevacizumab plus radiotherapy for locally advanced rectal cancer: results of a single-institute phase II study. *Cancer Commun (Lond)* 2018; 38: 24.
  57. Kasi A., Abbasi S., Handa S., et al. Total Neoadjuvant Therapy vs Standard Therapy in Locally Advanced Rectal Cancer A Systematic Review and Meta-analysis *JAMA Netw Open*. 2020 Dec; 3(12):e2030097. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.30097
  58. Ngan SY, Burmeister B, Fisher RJ, et al. Randomized trial of short-course radiotherapy versus long-course chemoradiation comparing rates of local recurrence in patients with T3 rectal cancer: Trans-Tasman Radiation Oncology Group trial 01.04. *J Clin Oncol* 2012;30:3827-33. doi: [10.1200/JCO.2012.42.9597](https://doi.org/10.1200/JCO.2012.42.9597)
  59. Latkauskas T, Pauzas H, Gineikiene I, et al. Initial results of a randomized controlled trial comparing clinical and pathological downstaging of rectal cancer after preoperative short-course radiotherapy or long-term chemoradiotherapy, both with delayed surgery. *Colorectal Dis* 2012;14:294-8. doi: [10.1111/j.1463-1318.2011.02815.x](https://doi.org/10.1111/j.1463-1318.2011.02815.x)
  60. Pettersson D., Lörinc E., Holm T., et al. Tumour regression in the randomized Stockholm III Trial of radiotherapy regimens for rectal cancer. *Br J Surg*. 2015; 102: 972-978)
  61. Petrelli F, Sgroi G, Sarti E, et al. Increasing the interval between neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery in rectal cancer: A meta-

- analysis of published studies. *Ann Surg* 2016;263:458-64. doi: [10.1097/SLA.0000000000000368](https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000000368)
62. Humayun W.A., Khokhar M.A., Yaqub S. et.al. Randomized control trial to assess radiological and pathological response after neo adjuvant concomitant chemo radiotherapy vs. sequential short course radiotherapy (SCRT) followed by chemotherapy in locally advanced rectal cancer (LARC). *Annals of Oncology* 32 (5), S536, Sep., 2021 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.08.917>
  63. Zhao N, Lin CJ, Wang F, Lin C. Short-course or long-course radiation therapy as a part of a neoadjuvant regimen for stage II & III rectal adenocarcinoma? *Chin J Cancer Res* 2019;31(6):849-852 <https://doi.org/10.21147/j.issn.1000-9604.2019.06.01>
  64. Cohen B.G., Hay J., Barzi A. Cost-Effectiveness of Short-Course Radiotherapy Compared to Long-Course Chemoradiotherapy in the Treatment of Stage Iii Rectal Cancer Patients from the US Societal Perspective. *Value in Health*, 21(1), S32, may 01, 2018.
  65. Alliance for Clinical Trials in Oncology. PROSPECT: Chemotherapy Alone or Chemotherapy Plus Radiation Therapy in Treating Patients With Locally Advanced Rectal Cancer Undergoing Surgery (NCT01515787). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01515787> . Accessed August 30, 2016.
  66. Glynne-Jones R, Hava N, Goh V, et al. Bevacizumab and Combination Chemotherapy in Rectal Cancer Until Surgery (BACCHUS): a phase II, multicentre, open-label, randomised study of neoadjuvant chemotherapy alone in patients with high-risk cancer of the rectum [serial online]. *BMC Cancer*. 2015; 15: 764.
  67. NCCN Guidelines Version 1.2022 Rectal Cancer. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/rectal.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal.pdf)
  68. Nagtegaal ID, van de Velde CJ, Marijnen CA, van Krieken JH, Quirke P (2005) Low rectal cancer: a call for a change of approach in abdominoperineal resection. *J Clin Oncol* 23(36):9257–9264. doi:10.1200/JCO.2005.02.9231
  69. Miles WE. A method of performing abdomino-perineal excision for carcinoma of the rectum and of the terminal portion of the pelvic colon (1908). *CA Cancer J Clin*. 1971 Nov-Dec;21(6):361-4. doi: 10.3322/canjclin.21.6.361. PMID: 5001853
  70. Read T. E., Kodner I. J. Proctectomy and coloanal anastomosis for rectal cancer. *Archives of Surgery*, 1999, v. 134, № 6, p. 670-677.

71. Tytherleigh M. G., McC Mortensen N. J. Options for sphincter preservation in surgery for low rectal cancer. *British Journal of Surgery*, 2003, v. 90, № 8, p. 922-933.
72. Di Betta E., D'Hoore A., Filez L. et al. Sphincter saving rectum resection is the standard procedure for low rectal cancer. *International journal of colorectal disease*, 2003, v. 18, № 6, p. 463-469.
73. Dixon CF. Anterior Resection for Malignant Lesions of the Upper Part of the Rectum and Lower Part of the Sigmoid. *Ann Surg.* 1948 Sep;128(3):425-42. doi: 10.1097/00000658-194809000-00009.
74. Gordon P. H. Principles and practice of surgery for the colon, rectum, and anus. / by Philip H. Gordon, Santhat Nivatvongs... 3rd ed., 2003, p. 1330
75. Parks AG. Transanal technique in low rectal anastomosis. *Proc R Soc Med.* 1972 Nov;65(11):975-6. PMID: 4565861; PMCID: PMC1644685
76. (13)Dr F. Lazorthes, P. Fages, P. Chiotasso, J. Lemozy, E. Bloom. Resection of the rectum with construction of a colonic reservoir and colo-anal anastomosis for carcinoma of the rectum. *British Journal of Surgery*, 1986, Volume 73, Issue 2, p. 136-138. <https://doi.org/10.1002/bjs.1800730222>
77. R Schiessel, J Karner-Hanusch, F Herbst, B Teleky, M Wunderlich, Intersphincteric resection for low rectal tumours, *British Journal of Surgery*, Volume 81, Issue 9, September 1994, p. 1376–1378. <https://doi.org/10.1002/bjs.1800810944>
78. Turnbull RB Jr, Cuthbertson A. Abdominorectal pull-through resection for cancer and for Hirschsprung's disease: delayed posterior colorectal anastomosis. *Cleve Clin Q.* 1961;28:109-115. doi: 10.3949/ccjm.28.2.109
79. Cutait DE, Figliolini FJ. A new method of colorectal anastomosis in abdominoperineal resection. *Dis Colon Rectum.* 1961;4(5):335-342. doi: 10.1007/BF02627230
80. Biondo S, Trenti L, Espín E, et al.. Post-surgical complications and mortality after two-stage coloanal anastomosis using the Turnbull-Cutait procedure. *Cir Esp.* 2012;90(4):248-253. doi: 10.1016/j.ciresp.2011.12.006
81. Hallet J, Bouchard A, Drolet S, et al.. Anastomotic salvage after rectal cancer resection using the Turnbull-Cutait delayed anastomosis. *Can J Surg.* 2014;57(6):405-411. doi: 10.1503/cjs.001014
82. Patsouras D, Yassin NA, Phillips RKS. Clinical outcomes of colo-anal pull-through procedure for complex rectal conditions. *Colorectal Dis.* 2014;16(4):253-258. doi: 10.1111/codi.12532



83. Fixot K, Galifet M, Scherrer M-L, Germain A, Bresler L. Abdominoperineal pull-through resection with delayed coloanal anastomosis as treatment option for complex recto-urinary fistulas. *Int J Colorectal Dis.* 2014;29(3):407-409. doi: 10.1007/s00384-013-1787-5
84. Bianco F, Belli A, De Franciscis S, Falato A, Romano GM. “Scarless” and no-stoma surgery for low rectal cancer: the laparoscopic pull-through delayed “high” colo-anal anastomosis. *Updates Surg.* 2016;68(1):99-104. doi: 10.1007/s13304-016-0358-z
85. Sage P-Y, Trilling B, Waroquet P-A, Voirin D, Girard E, Faucheron J-L. Laparoscopic delayed coloanal anastomosis without diverting ileostomy for low rectal cancer surgery: 85 consecutive patients from a single institution. *Tech Coloproctol.* 2018;22(7):511-518. doi: 10.1007/s10151-018-1813-2
86. Hallet J, Milot H, Drolet S, Desrosiers E, Grégoire RC, Bouchard A. The clinical results of the Turnbull-Cutait delayed coloanal anastomosis: a systematic review. *Tech Coloproctol.* 2014;18(6):579-590. doi: 10.1007/s10151-014-1132-1
87. Portale G, Popesc GO, Parotto M, Cavallin F. Delayed colo-anal anastomosis for rectal cancer: pelvic morbidity, functional results and oncological outcomes: a systematic review. *World J Surg.* 2019;43(5):1360-1369. doi: 10.1007/s00268-019-04918-y
88. Biondo S, Trenti L, Espin E, Bianco F, Barrios O, Falato A, De Franciscis S, Solis A, Kreisler E; TURNBULL-BCN Study Group. Two-Stage Turnbull-Cutait Pull-Through Coloanal Anastomosis for Low Rectal Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg.* 2020 Aug 1;155(8):e201625. doi:0.1001/jamasurg.2020.1625. Epub 2020 Aug 19.
89. Norwegian Colorectal Cancer group. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av kreft i tykktarm og endetarm. Helsedirektoratet: Oslo, 2017.
90. Penna M, Hompes R, Arnold S, Wynn G, Austin R, Warusavitarne J et al.; International TaTME Registry Collaborative. Incidence and risk factors for anastomotic failure in 1594 patients treated by transanal total mesorectal excision: results from the International TaTME Registry. *Ann Surg* 2019; 269: 700–711.
91. Jeong SY, Park JW, Nam BH, et al. Open versus laparoscopic surgery for mid-rectal or low-rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy (COREAN trial): survival outcomes of an open-label, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2014;15:767-774

92. Grinnell R. S. Lymphatic block with atypical and retrograde lymphatic metastasis and spread in carcinoma of the colon and rectum. *Annals of Surgery*, 1966, v. 163, № 2, p. 272-280.
93. Williams N. S., Dixon M. F. Johnston D. Reappraisal of the 5 cm rule of distal excision for carcinoma of the rectum: a study of distal intramural spread and of patients' survival. *British Journal of Surgery*, 1983, v. 70, № 3, p. 150-154.
94. Bujko K., Rutkowski A., Chang G. J. et al. Is the 1-cm rule of distal bowel resection margin in rectal cancer based on clinical evidence? A systematic review. *Annals of surgical oncology*, 2012, v. 19, № 3, p. 801-808.
95. Fitzgerald T. L., Brinkley J. Zervos E. E. Pushing the envelope beyond a centimeter in rectal cancer: oncologic implications of close, but negative margins. *Journal of the American College of Surgeons*, 2011, v. 213, № 5, p. 589-595.
96. Pahlman L, Bujko K, Rutkowski A, Michalski W. Altering the therapeutic paradigm towards a distal bowel margin of < 1 cm in patients with low-lying rectal cancer: a systematic review and commentary. *Colorectal Dis*. 2013;15(04):e166–e174.
97. André T, Shiu KK, Kim TW, et al.. Pembrolizumab in microsatellite-instability-high advanced colorectal cancer. *N Engl J Med* 2020;383:2207–2218.
98. Conroy T, Bosset JF, Etienne PL, et al.. Neoadjuvant chemotherapy with FOLFIRINOX and preoperative chemoradiotherapy for patients with locally advanced rectal cancer (UNICANCER-PRODIGE 23): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22:702–715.
99. Erlandsson J, Holm T, Pettersson D, et al.. Optimal fractionation of preoperative radiotherapy and timing to surgery for rectal cancer (Stockholm III): a multicentre, randomised, non-blinded, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2017;18:336–346.
100. Jin J, Tang Y, Hu C, et al.. Multicenter, randomized, phase III trial of short-term radiotherapy plus chemotherapy versus long-term chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer (STELLAR). *J Clin Oncol* 2022;40:1681–1692.
101. Marco MR, Zhou L, Patil S, et al.. Consolidation mFOLFOX6 chemotherapy after chemoradiotherapy improves survival in patients with locally advanced rectal cancer: final results of a multicenter phase II trial. *Dis Colon Rectum* 2018;61:1146–1155.

102. Hida K, Okamura R, Sakai Y et al. Open versus laparoscopic surgery for advanced low rectal cancer: a large, multicenter, propensity score matched cohort study in Japan. *Ann. Surg.* 2018; 268: 318–24.
103. Guo Y, Wang D, He L, Zhang Y, Zhao S, Zhang L, Sun X, Suo J. Marginal artery stump pressure in left colic artery-preserving rectal cancer surgery: a clinical trial. *ANZ J Surg.* 2017;87(7–8):576–581. doi: 10.1111/ans.13032.
104. Yang X, Ma P, Zhang X, Wei M, He Y, Gu C, Deng X, Wang Z. Preservation versus non-preservation of left colic artery in colorectal cancer surgery: an updated systematic review and meta-analysis. *Medicine.* 2019;98(5):e13720. doi: 10.1097/MD.00000000000013720.
105. Fan YC, Ning FL, Zhang CD, Dai DQ. Preservation versus non-preservation of left colic artery in sigmoid and rectal cancer surgery: A meta-analysis. *Int J Surg (London, England)* 2018;52:269–277. doi: 10.1016/j.ijssu.2018.02.054.
106. Mari GM, Crippa J, Cocozza E, Berselli M, Livraghi L, Carzaniga P, Valenti F, Roscio F, Ferrari G, Mazzola M, et al. Low ligation of inferior mesenteric artery in laparoscopic anterior resection for rectal Cancer reduces genitourinary dysfunction: results from a randomized controlled trial (HIGHLOW trial) *Ann Surg.* 2019;269(6):1018–1024. doi: 10.1097/SLA.0000000000002947.]
107. Saito N, Sugito M, Ito M et al Oncologic outcome of intersphincteric resection for very low rectal cancer. *World J Surg.* 2009; 33(8):1750–1756.
108. Han F, Li H, Zheng D et al. A new sphincter-preserving operation for low rectal cancer: ultralow anterior resection and colorectal/coloanal anastomosis by supporting bundling-up method. *Int J Colorectal Dis* 2010; 25(7):873–880
109. Vakalopoulos K.A., Daams F., Wu Z., Timmermans L., Jeekel J.J., Kleinrensink G.J., van der Ham A., Lange J.F. Tissue adhesives in gastrointestinal anastomosis: a systematic review. *J Surg Res.* 2013;180(2):290–300.
110. Yamada K, Ogata S, Saiki Y et al Functional results of intersphincteric resection for low rectal cancer. *Br J Surg* 2007; 94(10):1272–1277
111. Denost Q, Laurent C, Capdepon M et al. Risk factors for fecal incontinence after intersphincteric resection for rectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 2011; 54(8):963–968

112. Sauer R, Becker H, Hohenberger W et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med*. 2004; 351(17):1731–1740
113. Weiser MR, Quah HM, Shia J et al. Sphincter preservation in low rectal cancer is facilitated by preoperative chemoradiation and intersphincteric dissection. *Ann Surg*. 2009; 249(2):236–242
114. Schmidt O, Merkel S, Hohenberger W Anastomotic leakage after low rectal stapler anastomosis: significance of intraoperative anastomotic testing. *Eur J Surg Oncol*. 2003; 29(3):239–243
115. Vignali A, Fazio VW, Lavery IC et al. Factors associated with the occurrence of leaks in stapled rectal anastomoses: a review of 1,014 patients. *J Am Coll Surg*. 1997; 185(2):105–113
116. Takayuki A., Masashi T., Seiichiro Y., et al. Risk factors for anastomotic leakage following intersphincteric resection for very low rectal adenocarcinoma. *J Gastrointest Surg* 2010; (14):104-11.
117. Kang C.Y., Halabi W.J., Chaudhry O.O. et al. Risk Factors for Anastomotic Leakage After Anterior Resection for Rectal Cancer. *JAMA Surg*. 2013;148(1):65–71. DOI: 10.1001/2013.jamasurg.2
118. Park J.S., Choi G.S., Kim S.H. et al. Multicenter analysis of risk factors for anastomotic leakage after laparoscopic rectal cancer excision: the Korean laparoscopic colorectal surgery study group. *Ann Surg*. 2013;257:665–71.
119. Hirst N.A., Tiernan J.P., Millner P.A. et al. Systematic review of methods to predict and detect anastomotic leakage in colorectal surgery. *Colorectal Disease*. 2014;16(2):95–109.
120. Asteria C.R., Gagliardi G., Pucciarelli S. et al. Anastomotic leaks after anterior resection for mid and low rectal cancer: survey of the Italian of Colorectal Surgery. *Tech. Coloproctol*. 2008;12(2):103–10. DOI: 10.1007/s10151-008-0407-9
121. Moran B.J. Predicting the risk and diminishing the consequences of anastomotic leakage after anterior resection for rectal cancer. *Acta Chir. Iugosl*. 2010;57(3):47–50.
122. Vermeer T.A., Orsini R.G., Daams F., Nieuwenhuijzen G.A., Rutten H.J. Anastomotic leakage and presacral abscess formation after locally advanced rectal cancer surgery: Incidence, risk factors and treatment. *Eur J Surg Oncol*. 2014;40(11):1502–9.
123. Giaccaglia V., Salvi P.F., Cunsolo G.V. et al. Procalcitonin, as an early biomarker of colorectal anastomotic leak, facilitates enhanced recovery after surgery. *J Crit Care*. 2014;29(4):528–32.

124. Pedersen T., Roikjær O., Jess P. Increased levels of Creactive protein and leukocyte count are poor predictors of anastomotic leakage following laparoscopic colorectal resection. *Dan Med J.* 2012;59(12):A4552.
125. den Dulk M., Marijnen C.A., Collette L., Putter H., Pålman L., Folkesson J., Bosset J.F., Rödel C., Bujko K., van de Velde C.J. Multicentre analysis of oncological and survival outcomes following anastomotic leakage after rectal cancer surgery. *Br J Surg.* 2009;96(9):1066–75.
126. Rack RJ Advantages of an indwelling rectal tube in anterior resection and anastomosis for lesions involving the terminal portion of the colon. *Dis Colon Rectum* 1966; 9(1):42–48
127. Guenaga K.F., Matos D., Wille-Jørgensen P. Mechanical bowel preparation for elective colorectal surgery. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011;7;(9):CD001544. DOI: 10.1002/14651858.CD001544.pub4
128. Leung J.M., Dzankic S. Relative importance of preoperative health status versus intraoperative factors in predicting postoperative adverse outcomes in geriatric surgical patients. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2001;49:1080–5.
129. Komen N., Slieker J., Willemsen P. et al. APPEAL Study Group. Acute phase proteins in drain fluid: a new screening tool for colorectal anastomotic leakage? The APPEAL study: analysis of parameters predictive for evident anastomotic leakage. *Am J Surg.* 2014;208(3):317–23.
130. Jafari M.D., Wexner S.D., Martz J.E. et al. Perfusion assessment in laparoscopic Left-Sided/Anterior resection (PILLAR II): A Multi-Institutional Study. *J. Am. Coll Surg.* 2015;220(1):82–92.
131. Gouya H., Oudjit A., Leconte M. et al. CT antegrade colonography to assess proctectomy and temporary diverting ileostomy complications before early ileostomy takedown in patients with low rectal endometriosis. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2012;198:98–105.
132. Rondelli F., Bugiantella W., Vedovati M.C. et al. To drain or not to drain extraperitoneal colorectal anastomosis? A systematic review and metaanalysis. *Colorectal Dis.* 2014;16:35–42.
133. Kulu Y, Ulrich A, Bruckner T, Contin P, Welsch T, Rahbari NN, Buchler MW, Weitz J, International Study Group of Rectal C Validation of the international study group of rectal cancer definition and severity grading of anastomotic leakage. *Surgery.* 2013;153(6):753–761. doi: 10.1016/j.surg.2013.02.007. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
134. Rahbari NN, Weitz J, Hohenberger W, Heald RJ, Moran B, Ulrich A, Holm T, Wong WD, Tiet E, Moriya Y, Laurberg S, den Dulk M, van de

- Velde C, Buchler MW. Definition and grading of anastomotic leakage following anterior resection of the rectum: a proposal by the International Study Group of Rectal Cancer. *Surgery*. 2010;147(3):339–351. doi: 10.1016/j.surg.2009.10.012. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
135. Klupp F, Schuler S, Kahlert C, Halama N, Franz C, Mayer P, Schmidt T, Ulrich A. Evaluation of the inflammatory markers CCL8, CXCL5, and LIF in patients with anastomotic leakage after colorectal cancer surgery. *Int J Colorectal Dis*. 2020; 35(7): 1221–1230.
136. Jung S.H., Yu C.S., Choi P.W. et al. Risk factors and oncologic impact of anastomotic leakage after rectal cancer surgery. *Dis Colon Rectum* 2008;51(6):902–8. PMID: 18408971. DOI: 10.1007/s10350-008-9272-x
137. Lin J.K., Yueh T.Ch., Chang S.C. et al. The influence of fecal diversion and anastomotic leakage on survival after resection of rectal cancer. *J Gastrointest Surg* 2011;15(12):2251–61. PMID: 22002413. DOI: 10.1007/s11605-011-1721-5.
138. Ptok H., Marusch F., Meyer F. et al. Impact of anastomotic leakage on oncological outcome after rectal cancer resection. *Br J Surg* 2007;94(12):1548–54. PMID: 17668888. DOI: 10.1002/bjs.5707
139. Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software ‘EZR’ for medical statistics. *Bone Marrow Transplant*. 2013;48:452–458.
140. Bonjer HJ, Deijen CL, Abis GA, et al. A randomized trial of laparoscopic versus open surgery for rectal cancer. *N Engl J Med* 2015; 372:1324–1332.
141. Zhang Ch, Cui M, Xing J. et al.. Oncological results in rectal cancer patients with a subcentimetre distal margin after laparoscopic-assisted sphincter-preserving surgery. *ANZ Journal of Surgery*. 2022;92(6):1454-1460. doi: 10.1111/ans.17503.
142. Fujii S, Ishibe A, Ota M, Suwa H, Watanabe J, Kunisaki C, Endo I. Short-term and long-term results of a randomized study comparing high tie and low tie inferior mesenteric artery ligation in laparoscopic rectal anterior resection: subanalysis of the HTLT (high tie vs. low tie) study. *Surg Endosc*. 2019;33(4):1100–1110. doi: 10.1007/s00464-018-6363-1.
143. Yuwen Luo,<sup>1,2</sup> Rongjiang Li,<sup>3</sup> Deqing Wu,<sup>2</sup> Jun Zeng,<sup>3</sup>. Long-term oncological outcomes of low anterior resection for rectal cancer with and without preservation of the left colic artery: a retrospective cohort study. *BMC Cancer*. 2021; 21: 171. doi: 10.1186/s12885-021-07848-y.
144. Singh D, Luo J, Liu XT, Ma Z, Cheng H, Yu Y, Yang L, Zhou ZG. The long-term survival benefits of high and low ligation of inferior mesenteric artery in colorectal cancer surgery: a review and meta-

- analysis. *Medicine*. 2017;96(47):e8520.  
doi: 10.1097/MD.00000000000008520.
145. Peacock O, Chang GJ. Is the learning curve the Achilles heel of surgical innovation? —arguments against TaTME. *Ann Laparosc Endosc Surg* 2020; 5:45
146. Cho SH, Lee IK, Lee YS, Kim MK. The usefulness of transanal tube for reducing anastomotic leak in mid rectal cancer: compared to diverting stoma. *Ann Surg Treat Res*. 2021 Feb;100(2):100-108.  
<https://doi.org/10.4174/astr.2021.100.2.100>
147. Floodeen H, Hallböök O, Hagberg LA, Matthiessen P. Costs and resource use following defunctioning stoma in low anterior resection for cancer: a long-term analysis of a randomized multicenter trial. *Eur J Surg Oncol* 2017;43:330–336.
148. McDermott FD, Heeney A, Kelly ME, Steele RJ, Carlson GL, Winter DC. Systematic review of preoperative, intraoperative and postoperative risk factors for colorectal anastomotic leaks. *Br J Surg* 2015;102:462–479.
149. Lee SY, Kim CH, Kim YJ, Kim HR. Impact of anal decompression on anastomotic leakage after low anterior resection for rectal cancer: a propensity score matching analysis. *Langenbecks Arch Surg* 2015;400:791–796.
150. Zhao WT, Li NN, He D, Feng JY. Transanal tube for the prevention of anastomotic leakage after rectal cancer surgery: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg* 2017;41:267–276.
151. Goto S, Hida K, Kawada K, Okamura R, Hasegawa S, Kyogoku T, et al. Multicenter analysis of transanal tube placement for prevention of anastomotic leak after low anterior resection. *J Surg Oncol* 2017;116:989–995.
152. Wang FG, Yan WM, Yan M, Song MM. Comparison of anastomotic leakage rate and reoperation rate between transanal tube placement and defunctioning stoma after anterior resection: a network meta-analysis of clinical data. *Eur J Surg Oncol* 2019;45:1301–1309.
153. Ma T, Zhong Q, Cao W, Qin Q, Meng X, Wang H, et al. Clinical anastomotic leakage after rectal cancer resection can be predicted by pelvic anatomic features on preoperative MRI scans: a secondary analysis of a randomized controlled trial. *Dis Colon Rectum* 2019;62:1326–1335.
154. Ito, T.; Obama, K.; Sato, T.; Matsuo, K.; Inoue, H.; Kubota, K.; Tamaki, N.; Kami, K.; Yoshimura, N.; Shono, T.; et al. Usefulness of Transanal Tube Placement for Prevention of Anastomotic Leakage Following

- Laparoscopic Low Anterior Resection: Transanal Tube Prevents AL Following LLAR. *Asian J. Endosc. Surg.* 2017, 10, 17–22.
155. Strangio G., Zullo A., Ferrara E.C., Anderloni A., Carlino A., Jovani M., Ciscato C., Hassan C., Repici A. Endo-sponge therapy for management of anastomotic leakages after colorectal surgery: A case series and review of literature. *Dig Liver Dis.* 2015 Jun; 47 (6): 465–9.  
<https://doi.org/10.1016/j.dld.2015.02.007>
156. Verlaan T., Bartels S.A., van Berge Henegouwen M.I., Tanis P.J., Fockens P., Bemelman W.A. Early, minimally invasive closure of anastomotic leaks: a new concept. *Colorectal Dis.* 2011 Nov; 13 Suppl 7: 18–22.  
<https://doi.org/10.1111/j.1463-1318.2011.02775.x>.
157. Nerup N., Johansen J.L., Alkhefagie G.A., Maina P., Jensen K.H. Promising results after endoscopic vacuum treatment of anastomotic leakage following resection of rectal cancer with ileostomy. *Dan Med J.* 2013 Apr; 60 (4): A4604.
158. Arezzo A., Miegge A., Garbarini A., Morino M. Endoluminal vacuum therapy for anastomotic leaks after rectal surgery. *Tech Coloproctol.* 2010 Sep; 14(3): 279–81. <https://doi.org/10.1007/s10151-010-0569-0>.
159. Chen Y.S., Bo X.B., Gu D.Y., Gao W.D., Sheng W.Z., Zhang B. Outcomes of laparoscopic abdominoperineal resection in low rectal cancer using different pelvic drainages. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2015;16 (1): 153–5.
160. Lorentzen T., Nolsøe C., Skjoldbye B. Ultrasound-guided drainage of deep pelvic abscesses: experience with 33 cases. *Ultrasound Med Biol.* 2011 May; 37 (5): 723–8. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2011.02.004>.
161. Michaels AL, Mullen MG, Guidry CA, Krebs ED, Turrentine FE, Hedrick TL, Friel CM. Unplanned reoperation following colorectal surgery: indications and operations. *J Gastrointest Surg.* 2017;21:1480–5.
162. Wang S, Liu J, Wang S, Zhao H, Ge S, Wang W. Adverse effects of anastomotic leakage on local recurrence and survival after curative anterior resection for rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg.* 2017;41:277–84.
163. Mik, M.; Dziki, L.; Berut, M.; Trzcinski, R.; Dziki, A. Neutrophil to Lymphocyte Ratio and C-Reactive Protein as Two Predictive Tools of Anastomotic Leak in Colorectal Cancer Open Surgery. *Dig. Surg.* 2017, 35, 77–84.
164. Nora, I.; Shridhar, R.; Huston, J.; Meredith, K. The accuracy of neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio as a marker for gastrointestinal malignancies. *J. Gastrointest. Oncol.* 2018, 9, 972–978.



165. Walker, P.A.; Kunjuraman, B.; Bartolo, D.C.C. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts anastomotic dehiscence. *ANZ J. Surg.* 2018, 88, E573–E577
166. Paliogiannis, P.; Deidda, S.; Maslyankov, S.; Paycheva, T.; Farag, A.; Mashhour, A.; Misiakos, E.; Papakonstantinou, D.; Mik, M.; Losinska, J.; et al. Blood cell count indexes as predictors of anastomotic leakage in elective colorectal surgery: A multicenter study on 1432 patients. *World J. Surg. Oncol.* 2020, 18, 1–8. <https://doi.org/10.1186/s12957-020-01856-1>
167. Tan F, Xu K, Qi X, Gao P, Liu M, Yao Z, Zhang N, Yang H, Zhang C, Xing J, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio as an Early Predictor of Symptomatic Anastomotic Leakage in Patients after Rectal Cancer Surgery: A Propensity Score-Matched Analysis. *Journal of Personalized Medicine.* 2023; 13(1):93. <https://doi.org/10.3390/jpm13010093>
168. Reynolds, I.S.; Boland, M.R.; Reilly, F.; Deasy, A.; Majeed, M.H.; Deasy, J.; Burke, J.P.; McNamara, D.A. C-Reactive Protein as a Predictor of Anastomotic Leak in the First Week after Anterior Resection for Rectal Cancer. *Colorectal Dis.* 2017, 19, 812–818.
169. Ahmadi Amoli, H.; Mahmoudabadi, H.; Ghorbani, S.; Hajebi, R.; Rahimpour, E.; Vaghef Davari, F. Exclusion of Anastomosis Leakage after Colorectal Surgery Using C-Reactive Protein: A Retrospective Study. *Iran. Red Crescent Med. J.* 2022, 24, e1467. [Google Scholar]
170. Qi X-Y, Tan F, Liu M-X, et al. Serum and peritoneal biomarkers for the early prediction of symptomatic anastomotic leakage in patients following laparoscopic low anterior resection: A single-center prospective cohort study. *Cancer Reports.* 2023;6(4):e1781. doi:10.1002/cnr2.1781
171. Ho YM, Laycock J, Kirubakaran A, Hussain L, Clark J. Systematic use of the serum C-reactive protein concentration and computed tomography for the detection of intestinal anastomotic leaks. *ANZ J Surg.* 2020;90(1–2):109–112.
172. Xie H, Yuan G, Huang S, et al. The prognostic value of combined tumor markers and systemic immune-inflammation index in colorectal cancer patients. *Langenbecks Arch Surg.* 2020;405(8):1119–1130.
173. den Dulk M, Witvliet MJ, Kortram K, Neijenhuis PA, de Hingh IH, Engel AF, van de Velde CJ, de Brauw LM, Putter H, Brouwers MA, Steup WH. The DULK (Dutch leakage) and modified DULK score compared: actively seek the leak. *Colorectal Dis.* 2013 Sep;15(9):e528–33. doi: 10.1111/codi.12379. PMID: 24199233.
174. den Dulk M, Noter SL, Hendriks ER, Brouwers MA, van der Vlies CH, Oostenbroek RJ, Menon AG, Steup WH, van de Velde CJ. Improved

diagnosis and treatment of anastomotic leakage after colorectal surgery.  
Eur J Surg Oncol. 2009 Apr;35(4):420-6. doi: 10.1016/j.ejso.2008.04.009.  
Epub 2008 Jun 27. PMID: 18585889.

**ДОДАТКИ**

**ДОДАТОК А**

Список опублікованих праць за темою дисертації

## Статті у наукових фахових виданнях:

1. Gordiichuk, Mykola, Transanal Intubation for Preventing Colorectal Anastomotic Failure, International Journal of Surgical Oncology, 2024, 5562420, 6 pages, 2024. <https://doi.org/10.1155/2024/5562420>
2. Mykola Gordiichuk, Stanislav Myasoyedov Laboratory predictors for diagnosing the colorectal anastomotic leakage / Exp Oncol 2024; 46 (2): 1–8
3. Gordiichuk, Prokip; Gordiichuk, Mykola Outcomes of the distal rectal cancer treatment depending on the type of sphincter-sparing surgery / IJS Oncology 2023; 8 (3): 21-26| DOI: [10.1097/IJ9.0000000000000115](https://doi.org/10.1097/IJ9.0000000000000115)  
[https://journals.lww.com/ijsoncology/Fulltext/9900/Outcomes\\_of\\_the\\_distal\\_rectal\\_cancer\\_treatment.3.aspx](https://journals.lww.com/ijsoncology/Fulltext/9900/Outcomes_of_the_distal_rectal_cancer_treatment.3.aspx)
4. Prokip Gordiichuk, Mykola Gordiichuk Overview of discussions and decision-making on total neoadjuvant therapy of distal rectal cancer / Exp Oncol 2022; 44 (3): 178–185  
DOI: [10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-44-no-3.18497](https://doi.org/10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-44-no-3.18497)  
<https://exp-oncology.com.ua/index.php/Exp/article/view/2022-3-2/2022-3-2>
5. [A view on the problem of providing oncological aid during the war in Ukraine](#) Prokip Gordiichuk, Oleksandr Kliusov, Mykola Gordiichuk, Andrii Kondratenko, Olga Ponomarova, Tamara Grushynska, Artem Kliusov, Ivan Chervynskyy Contemp Oncol (Pozn) 2022; 26 (3): 191–195  
DOI: <https://doi.org/10.5114/wo.2022.120442>
6. Гордійчук М.П. Сучасні погляди на проблему неспроможності колоректальних анастомозів / Klinichna khirurgiia. 2021; 88(3-4):87-92. DOI: <https://doi.org/10.26779/2522-1396.2021.3-4.87>  
<https://hirurgiya.com.ua/index.php/journal/article/view/930/871>

7. Гордійчук П.І., Гордійчук М.П., Гринчук С.О. Категорії місцево-роширеного раку прямої кишки / Практична онкологія – 2019. Том 2, № 2, С. 54-56. doi: <http://dx.doi.org/10.22141/2663-3272.2.2.2019.176033> <http://www.mif-ua.com/archive/issue-34790/>
8. Гордійчук П.І., Кошель К.В., Гордійчук М.П., Манжура А.О., Гринчук С.О. Хірургічне лікування раку середньо- та нижньоампулярного відділів прямої кишки / Практична онкологія – 2019. Том 2, № 2, С. 57-59. doi: <http://dx.doi.org/10.22141/2663-3272.2.2.2019.176033> <http://www.mif-ua.com/archive/issue-34790/>

Патенти на винахід:

9. Гордійчук М.П. Патент на винахід [UA] № 126033 С2 Спосіб трансанальної інтубації для запобігання неспроможності колоректального анастомозу у хворих, оперованих на рак прямої кишки/ МПК А61В17/11, А61М25/14 Оpubл. 03.08.2022, Бюл. N 31. <https://sis.ukrpatent.org/uk/search/detail/1700643/>
10. Гордійчук П. І., Гордійчук М. П. Патент на винахід [UA] № 121360 С2 Спосіб формування екстракорпорального низького колоректального анастомозу / МПК А61В 17/11 Заявл. 25.02.19; Оpubл. 12.05.20; Бюл. N 9. <https://sis.ukrpatent.org/uk/search/detail/1433223/>

Тези доповідей:

11. P. Gordiichuk, M. Gordiichuk Proctectomy in complex treatment for the lower-ampular rectal cancer / Surgery, Gastroenterology and Oncology. 2018. Vol. 23 (Supplement I): S68-69. <https://www.sgo-iasgo.com/archive>
12. Гордійчук П. І., Кошель К. В., Гордійчук М. П. Інтрасфінктерна резекція – операція вибору у лікуванні низького нижньоампулярного раку прямої кишки / Клін. хірургія – 2018. Том 85, № 11.3 – С. 70-71. <http://ir.librarynmu.com/bitstream.pdf>

13. Гордійчук М.П. Вплив пандемії COVID-19 на хірургічну тактику при лікуванні хворих на дистальний рак прямої кишки / Матеріали XIV з'їзд онкологів та радіологів України ( Київ, 30 вер. – 2 жовт 2021 р.): Київ, 2021. – С 109-111.  
<https://drive.google.com/file/d/1cXp4wg3QfMlShvCj8Fashrj5zUSdPYfk/view>
14. Гордійчук П.І., Ключов О.М., Кошель К.В., Гордійчук М.П. з співа. Десятирічний досвід хірургічного лікування середньо-, нижньоампулярного раку прямої кишки / Матеріали XIV з'їзд онкологів та радіологів України ( Київ, 30 вер. – 2 жовт 2021 р.): Київ, 2021. – С 111-113.  
<https://drive.google.com/file/d/1cXp4wg3QfMlShvCj8Fashrj5zUSdPYfk/view>
15. Гордійчук П.І., Кошель К.В., Гордійчук М.П., Коваленко І.А. Персоналізація етапів комплексного лікування хворих на дистальний рак прямої кишки / Матеріали XIV з'їзд онкологів та радіологів України ( Київ, 30 вер. – 2 жовт 2021 р.): Київ, 2021. – С 113-114.  
<https://drive.google.com/file/d/1cXp4wg3QfMlShvCj8Fashrj5zUSdPYfk/view>
16. Гордійчук М. П. Пошук методу запобігання неспроможності анастомозу при хірургічному лікуванні раку прямої кишки / Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «YOUNG SCIENCE 3.0», 26 березня 2021 року, м. Київ. – С. 20-22.  
<https://dspace.uzhnu.edu.ua/jspui/bitstream.....pdf>
17. Гордійчук П. І., Кошель К. В., Гордійчук М. П. Перспективи та зауваження щодо повної неоад'ювантної терапії дистального раку прямої кишки / Клінічна хірургія 2022; 89 (9-10, додаток): 16 –17  
<http://hirurgiya.com.ua>
18. Гордійчук М. П. Вибір способу формування екстракорпорального

колоанального анастомозу / Клінічна хірургія 2022; 89 (9-10, додаток): 15 –16 <http://hirurgiya.com.ua>

19. Гордійчук М. П. Онкологічні результати сфінктерзберігаючих хірургічних втручань при лікуванні дистального раку прямої кишки /Матеріали науково-практична конференція з міжнародною участю «Індивідуалізація лікування злоякісних пухлин грудної залози та інших локалізацій» 01 грудня 2023року смт. Сатанів. – С. 123-128.