

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ОНКОЛОГИИ ИМЕНИ Н.Н. ПЕТРОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

СИДОРОВА

Александра Николаевна

**ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ ДИСЕКЦИЯ В ПОДСЛИЗИСТОМ СЛОЕ
В ЛЕЧЕНИИ РАННЕГО РАКА ТОЛСТОЙ КИШКИ**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Клименко Василий Николаевич
доктор медицинских наук, профессор

Санкт-Петербург – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
Глава 1 СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ РАННЕГО РАКА ТОЛСТОЙ КИШКИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)...	14
1.1 Эпидемиология рака толстой кишки. Ранний рак толстой кишки	14
1.2 Макроскопические характеристики раннего рака толстой кишки	16
1.3 Факторы риска лимфогенного метастазирования при раннем раке толстой кишки	18
1.4 Особенности диагностики раннего рака толстой кишки	23
1.4.1 Эндоскопическая диагностика	23
1.4.2 Диагностика регионарного и отдаленного метастазирования	29
1.5 Хирургическое лечение раннего рака толстой кишки	30
1.6 Эндоскопическая диссекция в подслизистом слое в лечении раннего рака толстой кишки	32
1.6.1 Показания к эндоскопической диссекции в подслизистом слое	33
1.6.2 Осложнения эндоскопической диссекции в подслизистом слое при лечении раннего рака толстой кишки	34
1.6.3 Радикальность и отдаленные результаты эндоскопической диссекции в подслизистом слое в лечении раннего рака толстой кишки	37
Глава 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	39
2.1 Обследование пациентов и стадирование раннего рака толстой кишки	42
2.1.1 Методика эндоскопического исследования	42
2.1.2 Диагностика регионарного и отдаленного метастазирования	46

2.2 Методика выполнения эндоскопической диссекции	
в подслизистом слое	47
2.3 Методика морфологического исследования	49
2.4 Наблюдение пациентов основной группы в послеоперационном	
периоде	50
2.5 Характеристика клинических групп	53
2.5.1 Характеристика пациентов основной и контрольной групп	
исследования	54
2.5.2 Макроскопическая характеристика опухолей толстой кишки	
в исследуемых группах	56
2.5.3 Характеристика оперативных вмешательств	
в контрольной группе	60
2.6 Статистическая обработка данных	62
Глава 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ	64
3.1 Результаты лечения пациентов основной группы	64
3.1.1 Непосредственные результаты эндоскопической диссекции	
в подслизистом слое в лечении раннего рака толстой кишки	65
3.1.2 Отдаленные результаты наблюдения в основной группе	72
3.2 Результаты лечения пациентов контрольной группы	73
3.2.1 Непосредственные результаты лечения пациентов	
контрольной группы	73
3.2.2 Отдаленные результаты наблюдения пациентов контрольной	
группы	77
3.3 Сравнительный анализ результатов эндоскопического	
и хирургического лечения раннего рака толстой кишки	79
Глава 4 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	
СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ	85
4.1 Анализ радикальности эндоскопической диссекции в подслизистом	
слое в лечении раннего рака толстой кишки	85

4.2 Осложнения эндоскопической диссекции в подслизистом слое, их анализ и пути профилактики	86
4.3 Отдаленные результаты наблюдения в основной группе и их анализ ...	89
4.4 Показания к выполнению эндоскопической диссекции в подслизистом слое при раннем раке толстой кишки	89
4.4.1 Анализ результатов предоперационного и окончательного патоморфологического исследования пациентов основной группы.....	89
4.4.2 Анализ влияния локализации, размера и макроскопического типа опухоли на глубину инвазии раннего рака толстой кишки.....	95
4.4.3 Показания к выполнению эндоскопической диссекции в подслизистом слое при раннем раке толстой кишки	97
4.5 Оценка влияния факторов риска на регионарное метастазирование раннего рака толстой кишки	100
4.6 Алгоритмы диагностики и лечения пациентов с ранним раком толстой кишки	109
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	114
ВЫВОДЫ	119
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	121
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	123
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	124
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	125

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Международным Агентством по изучению рака установлено, что в 2020 году было выявлено более 1,9 миллиона новых случаев рака толстой кишки и более 935 тысяч летальных исходов, что вывело данную патологию на третье место в структуре заболеваемости и второе место в структуре смертности среди онкологических заболеваний в мире [60]. В России заболеваемость раком толстой кишки занимает лидирующую позицию (12,2%), наравне с раком молочной железы (12,1%) в структуре заболеваемости среди обоих полов. Показатель заболеваемости на 100 тысяч населения составил 28,21 для ободочной кишки и 20,46 для прямой кишки, ректосигмоидного соединения и ануса, при этом, стоит отметить, что с 2011 по 2019 год отмечался устойчивый ежегодный прирост этого показателя [2]. Выживаемость пациентов с раком толстой кишки напрямую зависит от стадии заболевания, при выявлении опухоли I стадии, 5-ти летняя выживаемость достигает 94%, в то время как при выявлении опухоли III и IV стадии эти показатели не превышают 72% и 18,7% соответственно [15]. В России за 2021 год было зарегистрировано 18 452 впервые выявленных случаев рака ободочной кишки и 15 341 случай рака прямой кишки, ректосигмоидного соединения и ануса, при этом, только половина из них I-II стадии – 50,4% и 49,5% соответственно [3].

Традиционным методом лечения ранних стадий рака толстой кишки является хирургическая резекция органа, которая позволяет удалить первичную опухоль и произвести регионарную лимфаденэктомию, что с онкологической точки зрения представляет собой наиболее радикальный объем операции. Вместе с тем, стандартное хирургическое вмешательство достаточно травматично и сопровождается высокой частотой интраоперационных и послеоперационных осложнений различного характера (до 20-35%) [6, 47, 59, 102, 119, 131]. Кроме

того, оперативные вмешательства на толстой кишке могут приводить к серьезному временному или постоянному снижению качества жизни, связанному с вышеупомянутыми осложнениями, или с формированием колостомы, в том числе и постоянной [6, 100, 131].

В настоящее время активно ведется разработка и изучение морфологических признаков рака толстой кишки, позволяющих спрогнозировать риски поражения регионарных лимфатических узлов. К наиболее изученным из них относятся дифференцировка и гистологический тип опухоли, глубина инвазии подслизистого слоя, лимфоваскулярная инвазия и степень почкования опухоли (tumor budding) [5, 12, 65, 115]. Выделение группы раннего рака толстой кишки с низким риском лимфогенного метастазирования, позволило внедрить новые методы щадящего малоинвазивного лечения без удаления органа и регионарного лимфатического коллектора с сохранением принципов онкологической безопасности. Вместе с тем, несмотря на стремительное развитие эндоскопических и лучевых методов исследования, частота нераспознанных очагов карциномы толстой кишки, особенно в крупных, латерально-распространяющихся, нодулярных аденомах на дооперационном этапе остается высокой и достигает 40% [9, 63]. Одним из щадящих методов, который позволяет удалять опухоли толстой кишки единым блоком, является эндоскопическая диссекция в подслизистом слое (ЭДПС). Отсутствие фрагментации операционного препарата при ЭДПС способствует высокому качеству патоморфологического исследования с возможностью изучения всех факторов риска лимфогенного метастазирования, и, как следствие, позволяет оценить радикальность лечения как в случае верифицированной аденокарциномы, так и в случае нераспознанного рака в аденоме, а при необходимости, сформулировать показания к резекции кишки с лимфодиссекцией. Так как внедренная в клиническую онкологическую практику методика ЭДПС является новой, есть необходимость оценки ее радикальности, уточнения показаний к ней, более детальное изучение ее осложнений и путей их профилактики. Также, важным остается вопрос факторов риска регионарного метастазирования при раннем раке

толстой кишки. Таким образом, все вышесказанное подтверждает необходимость и целесообразность проведения исследования, целью которого является определение значимости эндоскопической диссекции в подслизистом слое в лечении раннего рака толстой кишки.

Степень разработанности темы исследования

В клинических рекомендациях Российской Федерации по лечению рака прямой и ободочной кишки, отсутствует единообразие в показаниях к выполнению эндоскопической диссекции в подслизистом слое [1, 7], а крупные исследования по изучению эффективности и безопасности метода при раннем раке толстой кишки в большей мере принадлежит иностранным авторам, что делает актуальным оценку собственного отечественного материала использования эндоскопической диссекции в подслизистом слое в онкологической практике. Отсутствие безупречных методов достоверного предоперационного стадирования первичной опухоли и поражения лимфатического коллектора оставляет применение малоинвазивных органосохраняющих методов лечения предметом дискуссии. Кроме того, разноречивыми и не однозначными являются подходы к лечению крупных аденом толстой кишки, риск малигнизации в которых является существенным. Потребность проведения данного исследования определяется необходимостью выяснения оптимального подхода к лечению пациентов с ранним раком толстой кишки и аденомами с скрытой малигнизацией на основании собственного материала и внедрения его в клиническую практику специализированных учреждений.

Цель исследования

Оптимизация подходов к радикальному лечению больных ранним раком толстой кишки с помощью метода эндоскопической диссекции в подслизистом слое.

Задачи исследования

1. Оценить радикальность эндоскопического лечения раннего рака толстой кишки методом диссекции в подслизистом слое с учетом факторов риска лимфогенного метастазирования.
2. Изучить осложнения ЭДПС при лечении раннего рака толстой кишки и пути их профилактики.
3. Уточнить показания к эндоскопическому лечению раннего рака толстой кишки методом диссекции в подслизистом слое.
4. Произвести сравнительную оценку непосредственных и отдаленных результатов ЭДПС и стандартных хирургических методов при лечении раннего рака толстой кишки.
5. Разработать алгоритмы диагностики и лечения больных ранним раком толстой кишки для обеспечения оптимального пути применения ЭДПС в радикальном лечении данной патологии.

Научная новизна исследования

Выполненная работа явилась комплексным исследованием, предложившим научно обоснованные пути решения актуальной задачи клинической онкологии – оптимизации подходов к лечению раннего рака толстой кишки на основании использования современного, высокотехнологичного метода ЭДПС. На репрезентативном клиническом материале выполнена оценка радикальности эндоскопического лечения раннего рака толстой кишки методом диссекции в подслизистом слое с учетом факторов риска лимфогенного метастазирования, определены показания к ЭДПС, дана научно обоснованная оценка значимости эндоскопической диссекции при лечении раннего рака толстой кишки. Доказана малая инвазивность ЭДПС, предложены и апробированы в клинике рациональные алгоритмы диагностики и лечения больных ранним раком толстой кишки, что несомненно оптимизирует подходы к применению ЭДПС при лечении данного

заболевания. Доказано, что аденомы с высоким риском малигнизации, в частности латерально-распространяющиеся образования гранулярно-смешанного и негранулярного типов, особенно с псевдодепрессией и крупными экзофитными участками, размерами более 3 см, ямочным и микрососудистым рисунком, характерным для малигнизации, подлежат лечению путем ЭДПС.

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты проведенного исследования с высокой степенью доказательности обосновывают преимущество использования ЭДПС в лечении раннего рака толстой кишки с низким риском лимфогенного метастазирования, демонстрируют высокую онкологическую радикальность и малоинвазивность методики, ее относительную безопасность и преимущества перед классическими хирургическими вмешательствами с сохранением онкологических стандартов. Выполнена оценка влияния морфологических факторов риска рака толстой кишки на выявление метастазов в лимфатических узлах. На основании полученных данных были разработаны показания к выполнению подслизистой диссекции, а также разработаны алгоритмы диагностики и лечения раннего рака толстой кишки путем ЭДПС, внедрен в онкологическую практику способ ЭДПС в лечении аденом толстой кишки с высоким риском малигнизации. Опыт использования эндоскопической диссекции в подслизистом слое, позволяет рекомендовать данную медицинскую технологию к широкому применению в онкологических учреждениях практического здравоохранения.

Методология и методы исследования

Настоящая диссертационная работа является ретроспективным контролируемым исследованием, оценивающим непосредственные и отдаленные результаты лечения раннего рака толстой кишки методом эндоскопической диссекции в подслизистом слое и хирургической резекцией с лимфодиссекцией.

В качестве нулевой гипотезы принималось утверждение о том, что онкологическая адекватность лечения раннего рака толстой кишки с низким риском лимфогенного метастазирования методом классической хирургической резекции выше метода эндоскопической диссекции в подслизистом слое, а также, что отсутствуют различия в безопасности применения этих методов. Основную группу исследования составили 165 человек, которым была выполнена эндоскопическая диссекция в подслизистом слое в период с 2014 по 2020 гг. В контрольную группу включено 70 пациентов, которым было выполнено стандартное хирургическое вмешательство с 2005 по 2020 гг. по поводу раннего рака толстой кишки. На основании анализа медицинской документации, видеозаписей диагностических исследований и оперативных вмешательств, данных динамического наблюдения, а также очных осмотров и телефонных звонков, выполнена оценка непосредственных и отдаленных результатов лечения.

Положения, выносимые на защиту

1. Эндоскопическая диссекция в подслизистом слое является методом выбора при лечении раннего рака толстой кишки с низким риском лимфогенного метастазирования, а также аденом толстой кишки с высоким риском малигнизации.

2. Применение эндоскопической диссекции в подслизистом слое при раннем раке толстой кишки, способствует снижению количества осложнений, сокращению периода медицинской и социальной реабилитации и сохранению высокого уровня жизни пациентов после проведенного лечения.

3. Онкологическая адекватность результатов ЭДПС по радикальности сопоставимы с таковыми, при выполнении хирургических вмешательств в лечении раннего рака толстой кишки с низким риском лимфогенного метастазирования.

Степень достоверности

Достоверность результатов данного диссертационного исследования подтверждается достаточным количеством наблюдений, удовлетворяющим необходимым условиям. В ходе работы использованы современные методы диагностики, лечения, и статистического анализа данных 235 пациентов с ранним раком толстой кишки: 165 в основной, которым выполнялась ЭДПС и 70 в контрольной группе стандартных хирургических резекций.

Апробация диссертации

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на LXXXI, LXXXII, LXXXIII, LXXXIV ежегодной итоговой научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины» (Санкт-Петербург, 1-23 апреля 2020, 1-29 апреля 2021, 1-29 апреля 2022, 1-28 апреля 2023); Онкологическом форуме «Белые ночи» (Санкт-Петербург, 3-8 июля 2023); Международном молодежном медицинском конгрессе «Санкт-Петербургские научные чтения» (Санкт-Петербург, 4-6 декабря 2019, 7-9 декабря 2022); конгрессе Российского общества Рентгенологов и радиологов (Санкт-Петербург, 8-10 ноября 2023); научно-практической конференции «Ранняя диагностика и тактика ведения заболеваний ЖКТ с точки зрения междисциплинарного подхода» (Ижевск, 1-2 декабря 2023). Публикации охватывают все разделы работы.

Публикация результатов исследования

По материалам диссертации опубликовано 10 печатных работ, из которых 3 статьи, среди них 2 в рецензируемых журналах, входящих в перечень рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования Российской Федерации для публикации основных научных результатов диссертаций.

Внедрение результатов

Результаты настоящего исследования внедрены в работу научного отделения нейроонкологии и эндоскопии (акт внедрения от 07.05.2024 г.) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

Кроме того, разработанные в ходе исследования алгоритмы и показания к проведению ЭДПС вошли в состав методических рекомендаций по эндоскопической диагностике, лечению и наблюдению пациентов с эпителиальными новообразованиями толстой кишки, 2022 г. (Современная онкология. 2023; 25 (1):5-14.)

Личный вклад автора

Автор самостоятельно осуществляла планирование и формирование дизайна исследования, отбор пациентов и распределение их в группы сравнения. Лично осуществляла работу с медицинской документацией, сбор анамнестических данных и данных периода наблюдения, в том числе в ходе телефонных звонков и личного общения; регистрацию, формирование базы данных, статистическую обработку и анализ полученных сведений. Автор принимала непосредственное участие в предоперационной эндоскопической диагностике пациентов с ранним раком толстой кишки, формулировании показаний к ЭДПС и, в дальнейшем участвовала, или лично выполняла эндоскопическую диссекцию в подслизистом слое, наблюдала за течением послеоперационного периода. Автором лично подготовлены и опубликованы результаты проведенного исследования. На основании результатов диссертационной работы, автором сформулированы алгоритмы диагностики и лечения, выводы и практические рекомендации.

Соответствие диссертации паспорту научных специальностей

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия («медицинские науки»).

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 140 страницах и состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы. Список литературы состоит из 141 источников, из которых 12 источников отечественных авторов, 129 – зарубежных. Диссертационная работа содержит 24 таблицы, иллюстрирована 20 рисунками.

Глава 1

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ РАННЕГО РАКА ТОЛСТОЙ КИШКИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Эпидемиология рака толстой кишки. Ранний рак толстой кишки

По оценкам Международного Агентства по изучению рака в 2020 году было выявлено более 1,9 миллиона новых случаев заболевания и более 935 тысяч летальных исходов от рака толстой кишки, что вывело данное заболевание на третье место в структуре заболеваемости и второе место в структуре смертности среди онкологических заболеваний в мире [60]. В России рак толстой кишки занимает лидирующую позицию (12,2%), наравне с раком молочной железы (12,1%) в структуре заболеваемости среди обоих полов [2]. Так, в настоящее время в нашей стране показатель заболеваемости на 100 тысяч населения составил 28,21 для ободочной кишки и 20,46 для прямой кишки, ректосигмоидного соединения и ануса, при этом, стоит отметить, что с 2011 по 2019 год отмечался устойчивый ежегодный прирост этого показателя в обеих группах, в 2020 году цифры снизились на фоне пандемии COVID-19, а в 2021 году вновь начали расти [2, 3, 10, 11]. Выживаемость пациентов с раком толстой кишки напрямую зависит от стадии заболевания, так, при выявлении опухоли на I стадии, 5-ти летняя выживаемость достигает 94%, в то время как при выявлении опухоли на III и IV стадии эти показатели не превышают 72% и 18,7% соответственно [15]. В России за 2021 год было зарегистрировано 18 452 впервые выявленных случаев рака ободочной кишки и 15 341 случай рака прямой кишки, ректосигмоидного соединения и ануса, при этом, только половина из них на I-II стадии – 50,4% и 49,5% соответственно [3]. Злокачественные новообразования толстой кишки выявляются во всех возрастных группах населения, однако,

наиболее распространены среди пожилых людей: для рака ободочной кишки средний возраст впервые установленного диагноза составил 68,1 лет, для рака прямой кишки – 66,1 лет соответственно [3].

Термин «ранний рак» отражает не длительность развития или существования карциномы, а то, что первичная опухоль локализуется в слизистом или подслизистом слоях стенки кишки. Впервые данный термин был опубликован в Японской классификации рака толстой кишки в 1997 году, однако сохраняет свое обозначение и актуальность в рамках последнего 3го издания классификации от 2019 года и определяет глубину распространения опухоли в границах слизистого и подслизистого слоев (Tis-T1 по классификации TNM), без учета наличия или отсутствия метастазов [70]. При этом, термины «ранний рак» и «рак ранней стадии» не являются синонимами, так как в последнем случае речь идет о I-II стадиях рака толстой кишки. В руководстве европейского общества онкологов (ESMO) в 2017 году, а также в Российских клинических рекомендациях 2022 г. данное понятие также соответствует карциномам, локализованным в пределах слизистого и подслизистого слоев толстой кишки, однако уточняется, что не должно быть поражения регионарных лимфатических узлов и отдаленных метастазов, а также факторов высокого риска лимфогенного метастазирования [1, 7, 116].

Истинную распространенность именно раннего рака толстой кишки оценить достаточно затруднительно, в особенности на дооперационном этапе. В статистических выкладках чаще всего речь идет о распространенности I стадии рака (куда относится все опухоли T1-T2N0M0) [27], или рака ранних стадий, включающих любую глубину поражения кишечной стенки без отдаленных метастазов, однако, истинный ранний рак составляет лишь небольшую часть этих опухолей. В России распространенность рака I стадии для ободочной кишки составила 13,6%, а для прямой кишки – 14,3% из выявленных в 2021 году [3]. В 2004 году R. Nascimbeni et al. проанализировали результаты хирургического лечения 7 543 пациентов с колоректальным раком в рамках одного центра, при этом T1 аденокарцинома была выявлена только у 650 из них (8,6%) [92].

Наиболее частый (до 90%) путь развития спорадической аденокарциномы толстой кишки – трансформация аденомы в рак [8, 17]. По данным популяционного исследования, в рамках скрининга, у 18,5% пациентов 45-49 лет и у 32,5% пациентов 50-75 лет были выявлены аденоматозные новообразования [37, 124], однако, по данным, основанным на результатах аутопсий, этот показатель может достигать 66% [120].

Наряду с теорией канцерогенеза «аденома-карцинома» стоит теория развития аденокарциномы «de novo» в ходе которой развитие злокачественной опухоли происходит на неизменной слизистой без этапа формирования аденомы [89]. До сих пор существование этого пути канцерогенеза является предметом дискуссии, главным образом в силу того, что отсутствие аденоматозной ткани-предшественника в небольших и плоских злокачественных образованиях может быть связано также и с тем, что злокачественная трансформация уничтожила любые остатки плоской или углубленной небольшой аденомы [33]. Рак «de novo» характеризуется неэкзофитным типом роста, меньшими размерами и частой инвазией в подслизистую оболочку, ввиду этого реже выявляется на этапе раннего рака [89].

1.2 Макроскопические характеристики раннего рака толстой кишки

Макроскопические характеристики раннего рака толстой кишки, оцениваются по общепринятой Парижской эндоскопической классификации опухолевых поражений желудочно-кишечного тракта, которая впервые была предложена в 2002 году и доработана в 2005 [137]. Согласно ей, ранний рак относится к типу 0 – поверхностным новообразованиям. В свою очередь тип 0 подразделяется на три подкласса: полиповидные, непалиповидные и углубленные. Полиповидные новообразования возвышаются над окружающей слизистой более чем на 2,5 мм, к ним относятся образования на ножке (0-Ip)

и на широком основании (0-Is). Неполиповидные (плоские) подразделяются на плоско-приподнятые (0-IIa), плоские (0-IIb), плоско-углубленные (0-IIc). Углубленные представлены язвенным типом (0-III). Отмечено, что плоские и углубленные типы образований более часто связаны с малигнизацией, в том числе и с инвазивными формами рака [56, 95]. В отдельную категорию выделены опухоли с преимущественно латеральным типом роста и имеющие более 10 мм в диаметре. К ним применяется термин «латерально-распространяющиеся опухоли (lateral spread tumor – LST)». Данные опухоли разделены на подклассы: гранулярные (LST-G), которые включают гомогенный (LST-G-H) и нодулярно-смешанный (LST-G-NM) типы, и негранулярные LST (LST-NG), которые включают плоско-приподнятый (LST-NG-FE) и псевдодепрессивный (LST-NG-PD) подтипы [95]. Выделение опухолей этой группы имеет большое значение, так как они имеют высокую частоту малигнизации, удаление их представляет повышенную техническую сложность, а метод резекции до сих пор является предметом дискуссии [25]. Отмечено, что частота малигнизации латерально-стелющихся опухолей зависит от макроскопического подтипа и размера, что имеет важную роль на этапе предоперационной диагностики. В 2008 г. Kudo et al. сравнили 1 029 латерально-распространяющихся образований в группах по размеру 10-19 мм, 20-29 мм и более 30 мм и заключили, что чем крупнее новообразование, тем выше частота выявления в них карциномы с инвазией подслизистого слоя (4,4%, 13,1% и 20% соответственно), при этом LST гранулярного смешанно-нодулярного типа (7,1%, 20,4% и 38% соответственно размерным группам) и LST негранулярного псевдодепрессивного типа (12,5%, 32,4% и 83,3% соответственно) чаще других подтипов были ассоциированы с наличием инвазивного рака [95]. Эти данные были также подтверждены в рамках метаанализа, проведенного R.M.M. Vogie et al. в 2018 году, где общая частота малигнизации (Tis, T1) составила 45,2%, а частота T1 рака – 8,5%, при этом наиболее часто инвазия подслизистого слоя выявлялась в LST-NG-PD (19,8-43,4%), далее в LST-G-NM (5,9-15,1%), и затем в LST-NG-FE и LST-G-H (2,1-7,8%

и 0,1-1,0%). Также соблюдалась и прямая зависимость от размеров новообразования (10-19 мм, 4,6%; 20-29 мм, 9,2%; ≥ 30 мм, 16,5%) [25].

Выделение раннего рака в особую группу опухолей стало актуальным в связи с развитием возможностей ранней диагностики, изучением его природы и условий метастазирования и поиском возможности применения малоинвазивных методов лечения. Классическим подходом к лечению локализованных форм рака толстой кишки является хирургическая резекция органа с выполнением регионарной лимфодиссекции, однако высокая травматичность данных операций и частое развитие временного или постоянного снижения качества жизни в послеоперационном периоде, заставляет искать новые методы щадящего малоинвазивного лечения с сохранением принципов онкологической безопасности. Сдерживающим фактором для применения этих методов является невозможность лимфатической диссекции, что ограничивает их применение в группе опухолей с высоким риском лимфогенного метастазирования.

1.3 Факторы риска лимфогенного метастазирования при раннем раке толстой кишки

По данным ряда исследований, [90, 124] в том числе с проведением мультифакторного анализа, размер аденомы являлся основным статистически-значимым фактором риска развития карциномы, с повышением частоты малигнизации до 46% в аденомах более 2 см. Другими, статистически значимыми факторами риска, были возраст пациента старше 64 лет и мужской пол. Наличие дисплазии тяжелой степени в аденоме в 34,5% случаев было сопряжено с малигнизацией.

Цилиндрический эпителий с интраэпителиальной дисплазией высокой степени без инвазии собственной пластинки в Японии называется интрамукозальной карциномой, в то время как в Западных странах – дисплазией

высокой степени, и не включен в раковый регистр [45]. Аденокарцинома, в том числе и низкодифференцированные ее типы, ограниченная слизистой оболочкой практически никогда не ассоциирована с поражением лимфатических узлов, а сведения о регионарном метастазировании после местного иссечения внутрислизистого рака толстой кишки носят единичный характер и не систематизированы [58, 62, 110]. Учитывая незначительный потенциал метастазирования, NCCN в рекомендациях по лечению рака прямой и ободочной кишки, вовсе не относят интраэпителиальные карциномы к злокачественным новообразованиям [21, 117].

Ранний рак толстой кишки с инвазией подслизистого слоя имеет риск поражения лимфатических узлов порядка 8-15%, при этом, оценка глубины инвазии подслизистого слоя кишки является одним из основополагающих факторов прогнозирования риска метастазирования опухоли и оценки эффективности локального иссечения [84, 101].

Для образований на ножке глубину инвазии классифицируют по Haggitt (1985 г.), согласно чему, выделяют 4 уровня инвазии подслизистого слоя: 1 – в пределах головки полипа; 2 – в пределах шейки полипа; 3 – в пределах ножки полипа; 4 – глубже уровня ножки, не достигая мышечной оболочки стенки, при этом именно 4-й уровень глубины инвазии был ассоциирован с высоким риском лимфогенного распространения опухоли [111]. Эти данные были подтверждены в исследовании F. Varel et al. (2019), которые показали частоту метастатического поражения лимфатических узлов в 2,4% случаев при Haggitt 1-2 уровня и в 13,0% для Haggitt 3-4 уровня [65]. Для образований на широком основании R. Kikuchi et al. (1995) разработали полуколичественную классификацию, где sm1 уровень означает глубину инвазии подслизистого слоя до 0,2-0,3 мм, sm2 – до 2/3, sm3 – инвазию опухолью всего подслизистого слоя [83]. В исследовании R. Kikuchi et al. отмечена четкая зависимость поражения лимфатических узлов от глубины инвазии подслизистого слоя: 2%, 8% и 23% в соответствии с sm1, sm2 и sm3 уровнем. Однако, для большей части опухолей, удаленных эндоскопическим путем, деление подслизистой основы на три части не применимо, ввиду

отсутствия в резецированном фрагменте собственного мышечного слоя, в связи с этими ограничениями, была предложена количественная классификация с четким микрометрическим разделением подслизистого слоя на sm1 – до 500 мкм, sm2 – 500-1000 мкм, sm3 – глубже 1000 мкм [133]. По данным проведенного мультицентрового исследования, К. Kitajima et al. (2004), демонстрирует нулевой риск лимфогенного метастазирования при инвазии опухоли в подслизистый слой менее чем на 1000 мкм (sm1-sm2) и отсутствии лимфоваскулярной инвазии, и появление метастазов в регионарных лимфатических узлах в 12,5% карцином, инвазирующих в более глубокие участки подслизистого слоя (sm3) [39]. Многочисленные исследования, в том числе популяционные и метаанализы, определяют глубину подслизистой инвазии как важный фактор для прогнозирования лимфогенного метастазирования, при этом уровень 1000 мкм от мышечной пластинки слизистой оболочки принимается как точка отсечения для определения глубокой инвазии [39, 104, 134]. Однако, часть исследователей, в том числе и Российских [12], отмечают недостаточную предиктивную ценность глубины инвазии в условиях отсутствия других факторов риска [41]. В мультицентровом исследовании К. Kitajima et al. (2004) показали частоту лимфогенного метастазирования на уровне 1,3% при наличии глубокой инвазии подслизистого слоя, как единственного фактора риска. Примечательно, что в Японских клинических рекомендациях [71] используется деление T1 карцином на T1a опухоли, с глубиной инвазии подслизистого слоя до 1000 мкм, и T1b опухоли – с инвазией подслизистого слоя более чем на 1000 мкм. Российские клинические рекомендации [1, 7] придерживаются классификации R. Kikuchi et al. (1995), а в Европейских [78] и Американских рекомендациях [21, 117] деление глубины инвазии подслизистого слоя вовсе отсутствует, учитывается только классификация TNM (AJCC, 8-е издание) [27].

С наличием инвазии подслизистого слоя сопряжен риск поражения лимфатических и кровеносных капилляров (LVI, lymphovascular invasion – лимфоваскулярная инвазия). Так, наличие инвазии лимфатических сосудов подслизистого слоя [относительный риск (ОР) = 5,2, 95% доверительный интервал

(ДИ): 4,0-6,8 и в значительно меньшей степени венозной инвазии (ОР =2,2; 95% ДИ: 1,4-3,2) [104] и перинеуральной инвазии [99] являются одними из самых сильных предикторов поражения лимфатических узлов при раннем колоректальном раке, поэтому важно тщательно оценить их наличие и указывать в протоколе патоморфологического исследования [5, 104].

Еще одним фактором прогнозирования лимфогенного метастазирования является гистологический тип удаляемой опухоли, а также степень ее дифференцировки. Специфические формы аденокарциномы, такие как крибриформная, микропапиллярная, а также муцинозная и перстневидноклеточная, встречаются достаточно редко, однако T1 карциномы этих подтипов имеют более высокий риск метастазирования в лимфатические узлы по данным ряда публикаций [87, 104]. Низкая дифференцировка T1 карциномы, также относится к факторам неблагоприятного прогноза [64, 65, 104].

Еще одним, из недавно предложенных гистологических признаков оценки неблагоприятного прогноза колоректального рака, является почкование опухоли (tumor budding – Bd). Под этим термином понимается процесс отсеивания единичных опухолевых клеток, или их мелких групп (кластеров) (менее 4 клеток) в области инвазивного фронта опухоли [115]. Tumor budding 2 и 3 степени признан независимым неблагоприятным фактором лимфогенного метастазирования [5, 65, 104] и включен в Европейские, Российские и Японские рекомендации по лечению рака толстой кишки как обязательный, для оценки радикальности локального лечения ранней карциномы [1, 7, 71, 116].

В некоторых исследованиях отмечалось, что биологические особенности рака толстой кишки могут различаться в зависимости от локализации: карциномы прямой кишки демонстрировали большую частоту поражения лимфатических узлов и местного рецидива, в том числе и после эндоскопической резекции по сравнению с опухолями ободочной кишки [79, 98]. Однако К. Ichimasa et al. (2017) и R. Nascimbeni et al. (2002) опровергли эти данные, не обнаружив статистически значимых различий в группах опухолей ободочной и прямой

кишки, заключив, что локализация новообразования как таковая не является фактором риска лимфогенного метастазирования [36, 93].

В ряде публикаций отмечается прямая зависимость увеличения риска поражения лимфатических узлов в зависимости от размера карциномы. В исследовании D. Ramai et al. (2021) в унивариативном и мультивариативном анализе 692 пациентов показано увеличение частоты поражения лимфатических узлов в опухолях более 1 см: при размере 1-1,9 см в 3 раза (ОШ 2,92, ДИ: 1,71-4,97, $p < 0,001$), 2-2,9 см в 2 раза (ОШ 2,00, ДИ: 1,05-3,77, $p = 0,034$), при размере более 3 см в 3 раза (ОШ 2,68, ДИ: 1,43-5,01, $p = 0,002$) [106]. Вместе с тем, на более масштабном исследовании J. Song et al. (2022) произведенном на 2 697 пациентах, достоверная разница между опухолями менее и более 2 см в отношении риска метастазирования, отсутствовала [68]. Учитывая разноречивые литературные данные о соотношении размера и частоты лимфогенного метастазирования раннего рака толстой кишки, затруднительно использовать этот критерий в качестве основополагающего при стратификации рисков локального иссечения. Ряд исследователей, отмечающих более частое развитие T1 карциномы в крупных новообразованиях, предлагают применять для них моноблочное удаление [97, 135]. Кроме того, опухоли, проходящие по пути развития последовательности аденома-карцинома могут иметь крупный доброкачественный аденоматозный компонент, и лишь небольшой фокус карциномы, а рак *de novo*, как отмечалось выше, в основном имеет размеры менее 1 см, однако, крайне агрессивную природу и высокий риск метастазирования уже на ранних этапах.

При планировании местного иссечения раннего рака прямой кишки, ряд авторов рекомендует ограничение размера в 3 см для применения методики трансанальной эндоскопической микрохирургии, так как это повышает шанс успешности данного хирургического вмешательства, снижает риск фрагментации опухоли и неполного удаления [46, 140]. По данным других исследований, эта методика с успехом выполнялась и для крупных образований, при этом имела преимущество по сравнению с петлевой эндоскопической резекцией, не позволявшей удалить такую опухоль единым блоком [19].

1.4 Особенности диагностики раннего рака толстой кишки

1.4.1 Эндоскопическая диагностика

Эндоскопы с высокой четкостью изображения (High-Definition), функцией виртуальной хромоскопии и оптическим увеличением позволяют существенно повысить выявляемость и точность диагностики рака толстой кишки на ранней стадии [4, 43, 53, 69]. HD-качество изображения, по данным рандомизированного исследования P. Roeland et al. (2019), позволило повысить частоту выявления плоских образований в целом (8,2% против 3,8%) и раннего рака в частности (2,6% против 0,5%).

Различными производителями эндоскопического оборудования была предложена функция оптического усиления изображения, основанная на подаче ограниченного спектра света с короткой длиной волны (зеленый и синий спектр). Свет этого спектра проникает поверхностно в слизистую оболочку, позволяя добиться более четкой визуализации структур кровеносных сосудов и желез. Технология оптического увеличения позволяет получить детальное изображение структур слизистой с увеличением до 136 раз.

Благодаря применению технологии узкого спектра света, изолированно и в сочетании с оптическим увеличением, были изучены особенности изменения структуры рельефа и микрососудистого русла при формировании аденомы и аденокарциномы в слизистой толстой кишки. На основании этих данных был разработан ряд классификаций структурных изменений, позволяющих прогнозировать гистологический тип и глубину инвазии опухоли.

В 1996 году S. Kudo et al. (1996) разработали классификацию ямочного рисунка слизистой толстой кишки с применением витальной хромоскопии в сочетании с оптическим 100-кратным увеличением. В ходе исследования оценивалась форма образования, размер ямок, регулярность их расположения,

наличие безжелезистых зон. Необходимо отметить, что I и II типы ямочного рисунка были характерны для неопухолевых изменений, тогда как III, III_s, IV соответствовали новообразованиям с низким риском злокачественности, а V тип выявлялся при аденокарциномах, совпадение диагноза было отмечено в 81,5% случаев, при этом Vi тип ямочного рисунка был более характерен для аденом с дисплазией высокой степени и интрамукозальных карцином, а Vn тип для карцином с инвазией подслизистого слоя [43, 80].

В ходе изучения особенностей структуры слизистой в опухолевых поражениях толстой кишки, было выявлено, что микрососудистый рисунок также имеет характерные изменения в зависимости от морфологического типа и степени дисплазии. В 2005 году Y. Sano et al. разработали классификацию изменений микрососудистого русла в колоректальных новообразованиях, выделив 3 типа: 1 тип, характерный для гиперпластических и зубчатых образований; 2 тип, выявляемый в аденоматозных новообразованиях характеризовался разной по интенсивности, но регулярной микрокапиллярной сетью; 3 тип характеризовался нерегулярным микрососудистым рисунком, его деформацией, ветвистостью или полной утратой, при этом, 3a тип соответствовал карциномам без глубокой инвазии, а 3b карциномам с глубокой инвазией подслизистого слоя [96]. Чувствительность, специфичность, положительная прогностическая ценность (ППЦ) и отрицательная прогностическая ценность (ОПЦ) классификации для дифференцировки опухолевых и неопухолевых изменений составили: 98,9%, 85,7%, 98,2% и 90,9% соответственно; для оценки отсутствия глубокой инвазии подслизистого слоя: 98,9%, 86,1%, 97,8% и 92,5% [114]. I. Puig et al. в 2019 году оценили возможности применения узкого спектра света для прогнозирования глубокой инвазии в 2136 поверхностных карциномах и получили следующие результаты: чувствительность – 58,4%; специфичность – 96,4%; ППЦ – 41,6% и ОПЦ – 98,1% [14].

В дальнейшем были разработаны классификации, комплексно оценивающие структурные изменения ямочного, микрососудистого рисунка и другие характеристики образования, такие как макроскопический тип и цвет

поверхности. На основании сочетания этих признаков, классификации позволяют прогнозировать наличие и отсутствие злокачественных изменений и глубину инвазии. Среди наиболее распространенных представлены классификация NICE (NBI International Colorectal Endoscopic) [139] и CONECCT (COlorectal NEoplasia Endoscopic Classification to Choose the Treatment) [132], разработанные для использования в узком спектре света без увеличения, и JNET (Japan NBI Expert Team) [91] для сочетания увеличительной и узкоспектральной эндоскопии. Чувствительность, специфичность, положительная прогностическая ценность (ППЦ) и отрицательная прогностическая ценность (ОПЦ) классификации NICE для дифференцировки опухолевых и неопухолевых изменений составили: 99,1%, 57,7%, 95,4% и 88,2% соответственно; для оценки отсутствия глубокой инвазии подслизистого слоя: 98,6%, 66,7%, 94,7% и 88,9% [114].

Системный обзор и метаанализ, проведенные Y. Zhang et al. (2020), включили 19 227 новообразований в рамках 31 исследования. Чувствительность и специфичность классификации JNET для характеристики поверхностной карциномы (интрамукозальная карцинома, дисплазия высокой степени и карцинома с инвазией в поверхностные слои подслизистого слоя) (2b тип) составили 0,56 (95% ДИ: 0,47-0,64), 0,91 (95% ДИ: 0,79-0,96) а для аденокарциномы с глубокой инвазией (3 тип) 0,51 (95% ДИ: 0,42-0,61), 1,00 (95% ДИ: 1,00-1,00) [44]. Классификация CONECCT показала высокую чувствительность (100%) в прогнозировании подслизистой инвазии карциномы, специфичность, ППЦ и ОПЦ составили 26,2%, 11,6% и 100% соответственно [132].

Общая диагностическая точность комплексного эндоскопического исследования по данным И.А. Карасева и соавторов (2013) при раннем раке толстой кишки составила 89,6%. Стоит отметить, что в приведенном исследовании с высокой заявленной точностью [4] классификации были применены в основном к новообразованиям небольшого размера (менее 20 мм) и плоского типа. Однако, в исследованиях, где изучалась ценность классификации на более крупных образованиях (более 20 мм), разного макроскопического типа,

в том числе с крупными экзофитными узлами – результаты были более разноречивые [14, 132]. I. Puig et al. (2019) на примере новообразований более 10 мм продемонстрировали достаточно высокую специфичность классификации NICE в выявлении инвазивной карциномы (96,4% (95% ДИ, 95,5-97,2)), однако чувствительность составила 58,4% (95% ДИ, 47,5-68,8), ППЦ 41,6% (95% ДИ, 32,9-50,8), а ОПЦ 98,1% (95% CI, 97,5-98,7). При этом, исследователи отмечают, что макроскопический нодулярно-смешанный тип ($p < 0,001$), или образования на ножке ($p < 0,007$), наличие изъязвления ($p = 0,026$) или зоны депрессии ($p < 0,001$), повлияли на точность идентификации [14]. В исследовании T. Ishigaki et al. (2020) было отмечено, что только 34% T1 LST-NG псевдоуглубленного типа продемонстрировали соответствующий ямочный рисунок ($V_i \setminus V_n$ по классификации Kudo) [135]. A N.G. Burgess et al. (2017) в проспективном исследовании продемонстрировали высокий риск подслизистой инвазии в нодулярно-смешанных LST (более 10%), даже при отсутствии нарушенной структуры поверхности [126].

Вариабельность эффективности эндоскопической оценки поверхности опухоли зависит также и от расположения фокусов малигнизации в новообразовании. Так, в опухолях нодулярно-смешанного типа очаги малигнизации могут быть скрыты в глубине массива узлового компонента, что наблюдалось в 84% LST-G-NM по данным T. Uraoka et al. (2006). В негранулярных новообразованиях в 72% случаев участок карциномы располагался в области депрессии, а в 28% мультифокально, или в области лимфоидных фолликулов [138].

Таким образом, при небольших размерах и достаточной визуализации всей поверхности новообразования, эндоскопические методы диагностики с высокой точностью могут определить патоморфологический тип опухоли и глубину инвазии карциномы, однако при массивных, нодулярно-смешанных или негранулярных образованиях, падает чувствительность методики, но сохраняется специфичность. Этот факт может отражаться на различиях в дооперационном и послеоперационном патоморфологическом исследовании, ввиду недостаточно

прицельной биопсии при отсутствии визуально-измененного участка, что было отмечено исследователями [22, 128]. J. Hong et al. (2022) продемонстрировал различия между дооперационной и послеоперационной гистологической картиной с утяжелением диагноза в 17,6% случаев [103]. J. Hwang et al. (2022) также продемонстрировал расхождение патоморфологических заключений в 44,1%, в 29,7% диагноз был утяжелен, при этом в 16,5% доброкачественных характер новообразования был опровергнут [63]. Оба исследователя отмечали крупные размеры образований как независимый фактор риска гистологической недооценки на предоперационном этапе.

С.В. Чернышов с соавторами (2022) при исследовании раннего рака прямой кишки в 41% случаев по предоперационной гистологической оценке верифицировали опухоль как аденому. Предоперационная морфологическая диагностика не только самой малигнизации, но и ее гистологического типа имеет ограничения. Так, диагностическая ценность щипцевой биопсии для выявления участков муцинозной аденокарциномы в колоректальных опухолях по данным S. Xiao et al. (2021) была крайне ограничена и не превышала 36,5%.

Для оценки T-критерия опухоли, особенно при локализации в прямой кишке и ректосигмоидном соединении, важное значение имеет внутрисветное ультразвуковое исследование, которое в ряде случаев позволяет определить глубину поражения кишечной стенки, а также выявить подозрительные в отношении вторичных изменений лимфатические узлы. Согласно систематическому обзору M.L. Malmstrom et al. (2016), чувствительность и специфичность эндоскопической ультрасонографии для T1 опухолей прямой кишки и ректосигмоидном соединении, составили 0,90 (95% ДИ: 0,66-0,98) и 0,98 (95% ДИ: 0,94-0,996) соответственно, что позволяет выбирать эту методику для стадирования раннего рака толстой кишки. Метаанализ, проведенный S.R. Puli et al. (2009), определил чувствительность данного метода для T1 карцином на уровне 87,8% (96% ДИ 85,3-90%), специфичность – 98,3% (95% ДИ 97,8-98,7%).

Альтернативной методикой является эндоректальное ультразвуковое исследование, которое также показывает высокую чувствительность и специфичность. Так, T. Akasu et al. (2000) оценивают ЭРУЗИ, как высокоточный метод для оценки поверхностной инвазии карциномы. Чувствительность метода при T1sm1 и/или T1sm2 составила 99%, а специфичность 74%. Вместе с тем, D. Mondal et al. (2014), отмечают недостаточно точную оценку степени инвазии подслизистой основы, но высокую диагностическую точность ЭРУЗИ в целом, в отношении T1 карцином. Частота гиподиагностики ЭРУЗИ для T1 опухолей толстой кишки составляет от 15% до 20%, гипердиагностики – 12,5% [88, 127].

Для оценки глубины инвазии рака толстой кишки применяются также лучевые методы диагностики. Так, 1,5 Тесла МРТ малого таза при опухолях прямой кишки не позволяет достоверно отличить аденому от T1 карциномы, а T1 карциному от T2 [107]. По данным ряда исследований, в том числе метаанализа, чувствительность МРТ для оценки инвазии собственной мышечной оболочки составила от 42% до 94%, специфичность от 69% до 98,3%, при этом чувствительность метода была сопоставима с эндосонографией, а специфичность значительно ниже, с тенденцией МРТ к гипердиагностике [18, 20, 23]. В исследовании В.Р. Chan et al. (2019) МРТ, в сравнении с эндоУЗИ, также не показала преимуществ в стадировании раннего рака по T-критерию. Также, необходимо отметить, что мультиспиральная компьютерная томография с точки зрения выявления и стадирования ранней первичной опухоли толстой кишки, демонстрирует достаточно низкую чувствительность – 53,85% [141].

Таким образом, на основании представленного литературного обзора по дооперационной диагностике глубины инвазии стенки при раке толстой кишки, можно заключить, что идеального метода инструментальной диагностики на данный момент не отмечено, а вариантами выбора являются: эндоскопический осмотр с высоким разрешением изображения (High-Definition), функцией виртуальной хромоскопии и оптическим увеличением, инструментальной пальпацией и прицельной биопсией; при локализации опухоли в прямой кишке

и ректосигмоидном соединении – проведение внутривидеоскопического ультразвукового исследования.

1.4.2 Диагностика регионарного и отдаленного метастазирования

Для оценки регионарного лимфатического коллектора при раке толстой кишки на дооперационном этапе используется мультиспиральная компьютерная томография с внутривенным контрастированием, при локализации опухоли в прямой кишке и ректосигмоидном отделе, наряду с КТ, важную роль имеют данные МРТ и эндосонографии. Так, точность определения N-статуса по данным КТ, составляет от 59% до 71%, а чувствительность и специфичность выявления метастатического поражения печени – 85% и 97% соответственно [108], что свидетельствует о достаточно высокой эффективности в диагностике отдаленного и умеренной в диагностике регионарного распространения. МРТ в определении поражения регионарных лимфатических узлов показывает разноречивые, и, в некоторых исследованиях, невысокие результаты в отношении чувствительности (от 66% до 75-77%), специфичности (от 75% до 98%) и диагностической точности (60-65% до 39-95%) [20]. Чувствительность и специфичность эндосонографии в определении N-статуса при раке толстой кишки по данным M.L. Malmstrom et al. (2016) составили 0,59 (95% ДИ: 0,31-0,82) и 0,78 (95% ДИ: 0,68-0,86) соответственно. В исследовании В.Р.Н. Chan et al. (2019) МРТ, в сравнении с эндоскопическим УЗИ, имеет сходные показатели по общему критерию N-статуса при раке прямой кишки, однако, обеспечивает высококонтрастное изображение с высоким разрешением в большом поле зрения, позволяя оценить все структуры таза, что позволяет исключить как экстрамуральную инвазию первичной опухоли, так и поражение регионарных лимфатических узлов всего таза, а не только параректальных.

1.5 Хирургическое лечение раннего рака толстой кишки

Традиционным методом лечения ранних стадий рака толстой кишки является хирургическая резекция органа, которая позволяет не только удалить первичную опухоль, но и произвести регионарную лимфаденэктомию, что с онкологической точки зрения является наиболее радикальным типом вмешательства. Несмотря на развитие малоинвазивных методик и продолжающиеся исследования по выделению групп малого риска, хирургические методики с лимфодиссекцией по-прежнему являются актуальными и распространенными в рутинной практике.

При локализации рака в прямой кишке стандартом лечения является резекция с тотальной мезоректумэктомией (ТМЭ) [1]. Эта методика в отношении T1 рака прямой кишки продемонстрировала частоту местного рецидива 6%, а пятилетнюю выживаемость 90% [136]. По данным исследования С.В. Чернышова с соавторами (2022) трехлетняя выживаемость при раннем раке с инвазией подслизистого слоя в группе ТМЭ составила 96%, местный рецидив в полости малого таза 1,8%. Однако, не смотря на высокую онкологическую результативность, операции на прямой кишке сопряжены с риском серьезных послеоперационных осложнений, снижением качества жизни и послеоперационной летальности. Показатель смертности в послеоперационном периоде, по данным ряда исследователей, составляет 2-7% [47, 61, 119]. Риски осложнений при хирургических вмешательствах на прямой кишке связаны с техническими трудностями формирования анастомозов в узком пространстве, близостью зоны вмешательства к запирательному аппарату, большому количеству симпатических и парасимпатических нервных путей. Вследствие этого, частота значимых послеоперационных осложнений достигает 20-30%, включая несостоятельность шва анастомоза, его рубцовую стриктуру, нарушение мочеполовой функции, фертильности, развития синдрома низкой передней резекции, включающего анальную инконтиненцию, императивные позывы и

учащение дефекации [6, 59, 119]. Кроме того, оперативные вмешательства на толстой кишке, и, в большей степени, на прямой, сопряжены с потенциальной возможностью формирования колостомы или илеостомы, которая, в зависимости от клинической ситуации, может носить временный или постоянный характер, что безусловно отражается на качестве жизни пациентов [100, 131]. Необходимо также отметить, что внедрение лапароскопических методик выполнения тотальной мезоректумэктомии не привело к снижению частоты осложнений, а показало лишь сопоставимые результаты с открытыми вмешательствами [48].

При хирургических вмешательствах на ободочной кишке показатели смертности достигают 6%, а послеоперационных осложнений – 35% [102, 131]. М. Kim et al. (2022) продемонстрировали отсутствие летальности и частоту осложнений 18,4% в группе лапароскопических вмешательств при раннем колоректальном раке, общая частота выживаемости за период наблюдения составила 87,4%, а в группе эндоскопически-удаленных опухолей – 91,5%. Частота прогрессирования в эндоскопической и лапароскопических группах составили 1,6% и 2% соответственно, в эндоскопической группе у 1 пациента (0,8%) было также зарегистрировано сочетание местного рецидива с общим прогрессированием заболевания [134]. Данное исследование продемонстрировало лучшие краткосрочные результаты и сравнимые отдаленные результаты эндоскопических и лапароскопических операций при раннем колоректальном раке. Учитывая вышеописанные, довольно значимые риски развития осложнений, снижения качества жизни в послеоперационном периоде, возникла необходимость поиска новых, менее инвазивных методов лечения данной патологии. Данными вариантами явились органосберегающие методики локального иссечения раннего рака толстой кишки путем эндоскопической резекции слизистой и эндоскопической диссекции в подслизистом слое.

1.6 Эндоскопическая диссекция в подслизистом слое в лечении раннего рака толстой кишки

Эндоскопическая петлевая резекция слизистой является достаточно простой в освоении методикой, однако, она практически не применима для моноблочного удаления крупных новообразований размером более 20 мм. Пофрагментарная эндоскопическая петлевая резекция слизистой значительно повышает риск местного рецидива (по данным исследования A.S. Dhillon et al. (2021) – до 20% против 3% после эндоскопического удаления единым блоком, а по данным A. Michielan et al. (2023) – до 29%), а также влечет за собой невозможность адекватного патоморфологического стадирования опухоли, что делает ее неприемлемой для раннего рака [118, 121].

С целью преодоления ограничений эндоскопической резекции слизистой, в конце 1990-х годов Японскими учеными был разработан метод эндоскопической диссекции в подслизистом слое (ЭДПС) для лечения раннего рака желудка [94]. Впоследствии, методика стала применяться не только для лечения опухолей желудка, но и других отделов пищеварительного тракта. ЭДПС позволяла удалять крупные поверхностные опухоли в пределах здоровых тканей единым блоком, что повысило качество послеоперационного гистологического исследования и снизило риски местного рецидива, тем самым сделав методику возможной для применения не только для лечения доброкачественных, но и злокачественных опухолей [86, 73]. Для проведения ЭДПС в толстой кишке на первом этапе выполняется инъекция раствора в подслизистый слой стенки кишки и по периферии опухоли. С этой целью могут применяться различные стерильные растворы, однако, предпочтение отдается растворам повышенной вязкости (раствор гидроксиэтилкрахмала, гиалуроновая кислота), которые позволяют формировать стойкую подушку. В последующем, при помощи специализированного ножа с использованием ЭХВЧ-аппарата, выполняется окаймляющий разрез слизистой до подслизистого слоя, с формированием отступа

от края опухоли. При помощи специального прозрачного колпачка, закрепленного на дистальном конце эндоскопа, и электроножа, ткани подслизистого слоя натягиваются и рассекаются. Опухоль удаляется вместе с подлежащим подслизистым слоем [35].

1.6.1 Показания к эндоскопической диссекции в подслизистом слое

Согласно Клиническим рекомендациям МЗ РФ (2022) показаниями к органосохраняющему лечению, включающему ЭДПС, при раке прямой кишки 0-I стадии (Tis–T1sm1N0M0) являются: размеры опухоли <3 см; поражение не более 30% окружности кишки; подвижность образования; умеренно- или высокодифференцированная аденокарцинома. Для раннего рака ободочной кишки ограничения по размеру не указываются. При выявлении после эндоскопического удаления факторов неблагоприятного прогноза, выполняют резекцию соответствующего участка ободочной кишки. Факторы неблагоприятного прогноза, при котором выполняется ТМЭ: дифференцировка $\geq G3$; поражение краев резекции; лимфатическая, сосудистая инвазия; IV уровень инвазии по Haggitt (вовлечение подслизистой оболочки толстой кишки) для опухолей на «ножке» или $> pT1sm1$ для новообразований на широком основании [1, 7].

Согласно Японскому руководству по лечению рака толстой кишки от 2019 года, показанием к эндоскопическому лечению являются интрамукозальные карциномы и карциномы с поверхностной инвазией любого размера и макроскопического типа, при этом, рекомендуется выполнение эндоскопической диссекции в подслизистом слое во всех случаях, где петлевое удаление единым блоком представляется невозможным [71]. Учитывая то, что на дооперационном этапе невозможно достоверно оценить реальную глубину инвазии опухоли и наличие факторов риска метастатического поражения лимфатических узлов, Японским Гастроэнтерологическим Эндоскопическим Обществом был предложен

ряд показаний для выполнения ЭДПС, который включал не только подтвержденные аденокарциномы, но и аденомы с высоким риском нерадикального удаления и выявления при послеоперационном патоморфологическом исследовании злокачественных участков. К этим показаниям были определены LST негранулярного типа, особенно с псевдодепрессией; ямочным и микрососудистым рисунком, характерным для малигнизации; поверхностная инвазия подслизистого слоя; крупные экзофитные и углубленные опухоли; эпителиальные новообразования с фиброзом подслизистого слоя; очаговые эпителиальные опухоли на фоне воспалительных заболеваний толстой кишки; местный рецидив карциномы после эндоскопической резекции; опухоли, удаление которых петлевым методом единым блоком невозможен [72].

1.6.2 Осложнения эндоскопической диссекции в подслизистом слое при лечении раннего рака толстой кишки

Эндоскопическая диссекция в подслизистом слое в толстой кишке является технически сложной процедурой, что обусловлено в том числе и анатомическими особенностями органа: тонкой стенкой, ограниченным пространством, подвижностью, наличием гаустр и изгибов. Методика используется для лечения крупных и сложных новообразований, в связи с чем присутствует вероятность осложнений, которые разделяются на интраоперационные и послеоперационные, среди них – ранние и отсроченные. К основным интраоперационным, а также ранним послеоперационным осложнениям, относят кровотечение и перфорацию. Кровотечения при проведении ЭДПС развиваются в связи с непосредственным пересечением сосуда и являются обычным явлением. Оно может купироваться самостоятельно или, наиболее часто, контактной коагуляцией кончиком ножа или гемостатическими щипцами [52]. Согласно метаанализу E. Akintoye et al. (2016)

средняя частота интраоперационных кровотечений во время колоректальной ЭДПС – 0,75% (95% [ДИ], 0,31-1,8%) а отсроченного – 2,1% (95% ДИ, 1,6-2,6%), хотя разброс этих цифр достаточно велик, от 0% до 11,9% [34, 74]. Несмотря на то, что интраоперационные кровотечения не являются помехой к продолжению вмешательства, они могут значительно удлинить время операции, ухудшить визуализацию, а излишняя коагуляция может привести к отсроченному некрозу стенки, в связи с чем, во время выполнения ЭДПС, предпочтение отдается превентивной коагуляции сосуда перед его пересечением [72, 130]. Отсроченные кровотечения развиваются после окончания операции, обычно на 2-7 сутки, проявляются в виде мелены или гематохезии со снижением уровня гемоглобина ≥ 2 г/дл или необходимостью гемотрансфузии [72, 74, 122]. К факторам, повышающим риск отсроченного кровотечения после эндоскопической диссекции в подслизистом слое толстой кишки относятся крупные размеры, плоский тип опухоли, выраженная артериальная кровоточивость в процессе операции, расположение в правых отделах толстой кишки, в особенности в слепой, а также, прием антитромботических препаратов и артериальная гипертензия [24, 122]. В ряде исследований, оценивающих эффективность мер для снижения риска отсроченных кровотечений, только превентивная коагуляция и клипирование некровотокающих крупных и перфорантных сосудов, показало свою эффективность [38, 72, 76]. Исследования Н. Ogiyama et al. (2018) и Н. Harada et al. (2017) продемонстрировали эффективность эндоскопического ушивания дефекта слизистой для снижения риска кровотечения, однако, при крупных площадях диссекции, устранить раневую поверхность затруднительно [30, 112].

Перфорация при ЭДПС классифицируется на интраоперационную (диагностируется по эндоскопической картине в виде явного дефекта стенки с визуализацией внутрибрюшинных или забрюшинных тканей или органов) и отсроченную (диагностируется после завершения операции по наличию свободного воздуха или жидкости на обзорной рентгенограмме брюшной полости или компьютерной томографии и клинической картине) [82]. Отсроченные перфорации развиваются преимущественно в первые 14-24 часа после операции

[72]. Частота интраоперационных и послеоперационных перфораций, согласно метаанализу E. Akintoye et al. (2016) составила 4,2% (95% ДИ, 3,5-5,0%) и 0,22% (95% ДИ, 0,11-0,46%) соответственно, при этом цифры варьируются от 1,4% до 20,4% [13, 40, 57].

К факторам риска интраоперационной перфорации относят: крупный размер опухоли, расположение ее в ободочной кишке (особенно в слепой и сигмовидной), наличие фиброза в подслизистом слое, а также недостаточный опыт хирурга [29, 57, 105, 109]. В подавляющем большинстве случаев, нарушение целостности во время ЭДПС не требуют дополнительного хирургического вмешательства и устраняется путем эндоскопического клипирования или ушивания эндоскопической лигатурой в сопровождении с антибиотикотерапией, однако, при невозможности герметичного закрытия дефекта стенки, может потребоваться экстренная хирургическая операция [34, 72].

Еще одним достаточно частым осложнением ЭДПС является коагуляционный синдром (КС), который развивается вследствие ожоговой травмы стенки кишки при эндоскопических электрохирургических операциях. Частота развития КС варьируется от 4,8% до 14,2%, к факторам риска его развития относят крупный размер и продолжительность вмешательства, локализацию в правых отделах ободочной кишки и наличие подслизистого фиброза [16, 123].

Среди поздних послеоперационных осложнений эндоскопической диссекции в подслизистом слое отмечен рубцовый стеноз просвета кишки в области операции. Это осложнение встречается в отдаленном послеоперационном периоде с частотой 0,49% после ЭДПС в толстой кишке, при этом риск повышается до 11-43,8% при диссекции 90% окружности и до 50-71,4% при циркулярных поражениях [81, 125].

1.6.3 Радикальность и отдаленные результаты эндоскопической диссекции в подслизистом слое в лечении раннего рака толстой кишки

В исследовании L. Qu et al. (2021) частота моноблочной и радикальной ЭДПС при раннем раке толстой кишки составила 89,2% и 92,3% соответственно [113]. По данным метаанализа Н. Zhao et al. (2020) частота моноблочного удаления аналогичных опухолей методом ЭДПС составила 95%, а удаление в пределах здоровых тканей зафиксировано в 93,2% [51]. Исследователи L. Fuccio et al. (2017) в своем метаанализе привели цифры общей частоты рецидива опухолей толстой кишки в первый год после ЭДПС – 1,7%: 1,3% в азиатских странах и 3,4% в других регионах [31]. R. Mounzer et al. (2015) продемонстрировали отсутствие разницы в 5-ти летней безрецидивной выживаемости при раннем раке толстой кишки в эндоскопической и хирургической группах (97,6% против 97,5%; $p=0,75$) [50]. В проведенном исследовании К. Kim et al. (2020) по изучению результатов ЭДПС, авторы сравнивали эндоскопическую диссекцию в подслизистом слое и лапароскопическую резекцию в лечении раннего рака толстой кишки, в результате, общая выживаемость составила 91,5% и 87,4% ($p=0,391$), а безрецидивная – 90,4% и 87,4% соответственно ($p=0,614$) [75].

В заключение необходимо отметить, что из представленного обзора литературы по теме применения эндоскопической диссекции в подслизистом слое в лечении раннего рака толстой кишки следует, что данное направление весьма актуально, и в первую очередь, это связано с ростом заболеваемости данной локализации. Применение современных методов диагностики, и первую очередь эндоскопических, способствует увеличению выявляемости ранних форм рака толстой кишки, что актуализировало поиск новых методов лечения данной патологии. Одним из таковых является эндоскопическая диссекция в подслизистом слое, разработанная зарубежными исследователями с целью расширения возможностей эндоскопической хирургии эпителиальных

новообразований. Предпосылками для развития методов локальной резекции раннего рака толстой кишки стали исследования факторов риска поражения лимфатических регионарных коллекторов, продемонстрировавших наличие группы T1 опухолей, имеющий крайне низкий риск как регионарного, так и отдаленного метастазирования. При обзоре тематической литературы установлено отсутствие единых показаний к эндоскопической диссекции при лечении раннего рака толстой кишки и аденом с скрытой малигнизацией, актуальность изучения факторов риска регионарного метастазирования, вида и частоты осложнений при данных операциях, и путей их профилактики. Также, из представленного обзора можно отметить, что не в полной мере представлены эффективность и отдаленные результаты лечения данной патологии методом ЭДПС. Важно также отметить, что значительная часть наработанного опыта по применению эндоскопической диссекции в подслизистом слое в лечении раннего рака толстой кишки принадлежит зарубежным исследователям, в связи с чем с целью получения собственных результатов по данной тематике, было проведено настоящее исследование.

Глава 2

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Представленная работа выполнена на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» (директор – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор Беляев А.М.).

В основу исследования легли ретроспективно изученные данные результатов лечения 235 пациентов с ранним раком толстой кишки, которые были прооперированы в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова». Данные больные разделены на две группы: основную и контрольную. Работа была одобрена на заседании локального этического комитета (выписка № 25 из протокола заседания Комитета по этике при ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России от 24.11.2022). Добровольное информированное согласие на проведение всех необходимых лечебно-диагностических мероприятий было получено в письменном виде от всех пациентов и/или их законных представителей. Основную группу исследования составили 165 человек, которым была выполнена эндоскопическая диссекция в подслизистом слое в период с 2014 по 2020 гг. В контрольную группу включено 70 пациентов, которым было выполнено стандартное хирургическое вмешательство с 2005 по 2020 гг.

Критерии включения пациентов в основную группу исследования:

- пациенты без ограничения по полу и возрасту;
- любой размер и расположение опухоли в толстой кишке;
- отсутствие признаков метастазов в регионарных лимфоузлах (N0) и отдаленных метастазов (M0) по данным предоперационного исследования;
- выполненное эндоскопическое удаление опухоли методом диссекции в подслизистом слое в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова;
- установление факта ранней аденокарциномы на послеоперационном патоморфологическом исследовании (Tis-T1).

Критерии включения пациентов в контрольную группу исследования:

- пациенты без ограничения по полу и возрасту;
- любой размер и расположение опухоли в толстой кишке;
- отсутствие признаков метастазов в регионарных лимфоузлах (N0) и отдаленных метастазов (M0) по данным предоперационного исследования;
- выполненное хирургическое лечение опухоли методом резекции кишки с лимфодиссекцией в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова;
- установление факта ранней аденокарциномы на послеоперационном патоморфологическом исследовании (Tis-T1).

Критерии невключения:

- аденокарцинома толстой кишки pT2-T4;
- плоскоклеточный рак анального канала и прямой кишки;
- проведенное в анамнезе специализированное химиотерапевтическое или радиотерапевтическое лечение в отношении исследуемой опухоли.

Критерии исключения:

- пациенты с синхронными или метасинхронными злокачественными опухолями толстой кишки;
- отказ пациента от дальнейшего наблюдения.

Анализ данных предоперационной диагностики, безопасности оперативного вмешательства, а также отдаленных и непосредственных результатов проводился у всех пациентов основной группы, даже при выявлении на послеоперационном патоморфологическом исследовании факта глубокой инвазии или низкой дифференцировки опухоли, требующих продолжения лечения в объеме резекции кишки с лимфодиссекцией или химиолучевой терапии. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

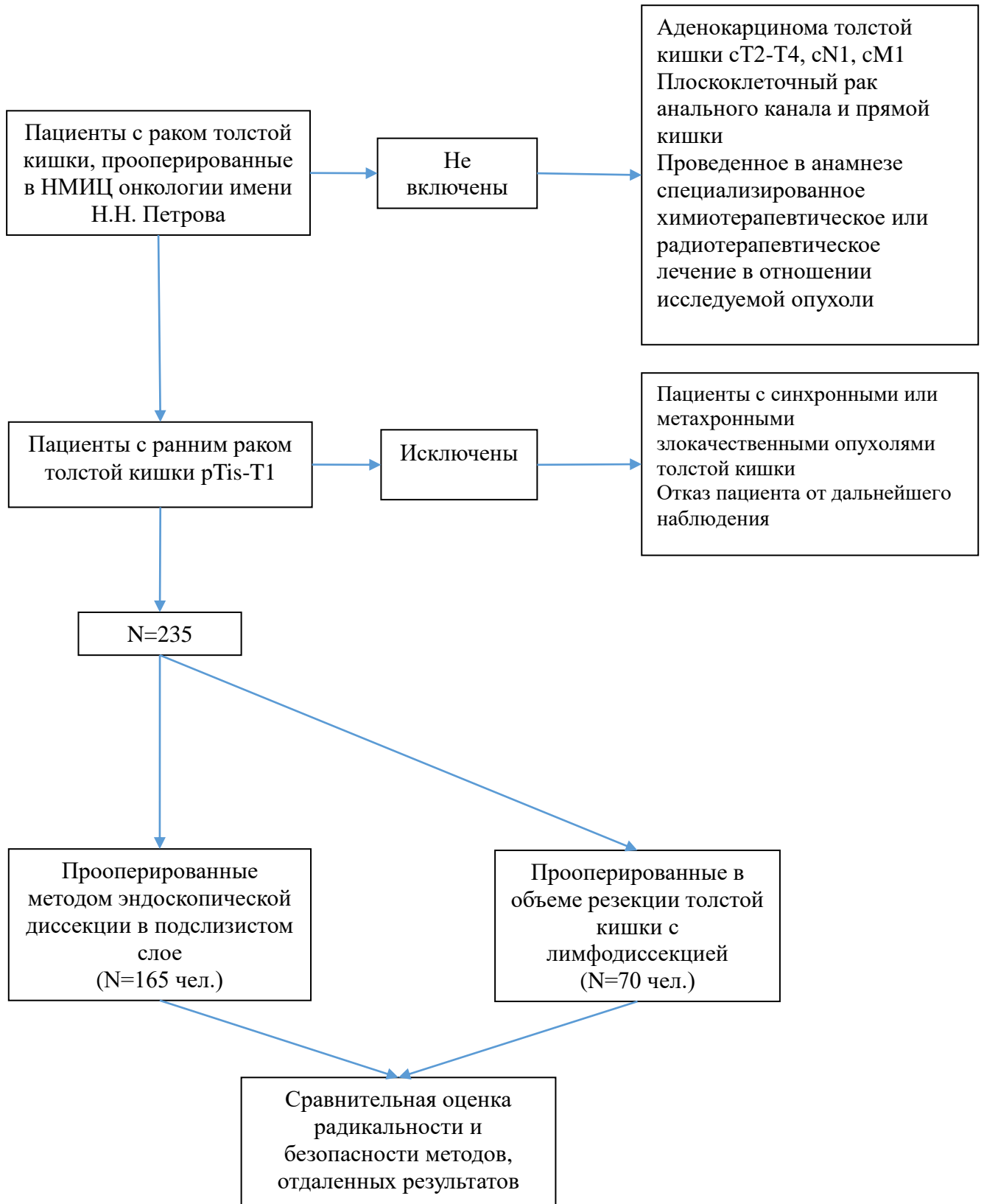


Рисунок 1 – Дизайн исследования

2.1 Обследование пациентов и стадирование раннего рака толстой кишки

Перед началом лечения производился сбор жалоб и анамнеза, в том числе семейного, анализ истории болезни, медицинской документации. Пациентам выполнялось комплексное клинико-рентгенологическое, эндоскопическое и лабораторное исследование, включающее специфические онкомаркеры, клинический, биохимический анализ крови, коагулограмму, определение группы крови и резус-фактора. Оценивался функциональный статус по шкале ECOG с целью переносимости данного оперативного лечения.

2.1.1 Методика эндоскопического исследования

Всем пациентам перед началом лечения выполнялась колоноскопия в условиях адекватной подготовки слизистой толстой кишки в HD-качестве изображения с осмотром опухоли в узкоспектральном режиме (NBI или i-scan OE) для оценки ее структуры, поисков очагов малигнизации и прогнозирования глубины инвазии. Видеоколоноскопия выполнялась в амбулаторных условиях после очистки кишечника методом антеградного лаважа с использованием специализированных слабительных препаратов (препарат выбирался пациентом самостоятельно). При необходимости выполнялась дополнительная очистка слизистой дистиллированной водой с растворенными 5-10 мл (40-80 мг) раствора симетикона при помощи водной помпы (Endo Stars LLC, Россия). Для осуществления комплекса эндоскопической диагностики применялась видеосистема Olympus EVIS EXERA III (Olympus Medical Systems Co., Tokyo, Japan) с эндоскопами 180 или 190 серии или Pentax OPTIVISTA EPK-i7010 (Pentax Co., Tokyo, Japan) в сочетании с эндоскопами серии i10 HD+ или эндоскопами MagniView с функцией оптического увеличения. При выявлении

новообразования, первоначально в белом свете оценивалась его локализация, размер, распространенность по окружности и в просвете кишки (рисунок 2). Макроскопический тип оценивался по Парижской классификации 2005 года и классификации Kudo [95, 137]. При оценке поверхности обращали внимание на нерегулярность окраски, наличие спонтанной кровоточивости, что могло помочь в идентификации фокусов малигнизации.

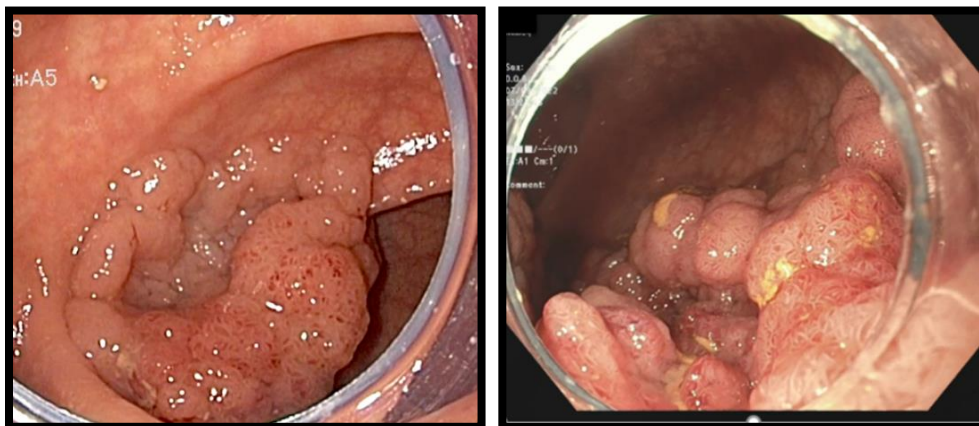


Рисунок 2 – Эндоскопический осмотр опухоли толстой кишки в белом свете

Выполнялась инструментальная пальпация опухоли при помощи щипцов с целью улучшения визуализации, расправления складок слизистой, оценки подвижности новообразования относительно глубоких структур стенки кишки. При отсутствии убедительной смещаемости при опухолях небольшого размера (менее 2 см), выполнялась пробная инъекция физиологического раствора в подслизистый слой в основании опухоли с целью оценки степени адекватности гидросепаровки тканей, как предиктора инвазии опухоли в мышечный слой стенки кишки. После осмотра новообразования в белом спектре света, выполнялась визуализация в узкоспектральном режиме (NBI – Olympus Medical Systems Co., Tokyo, Japan или i-scan OE- Pentax Co., Tokyo, Japan) (рисунок 3).

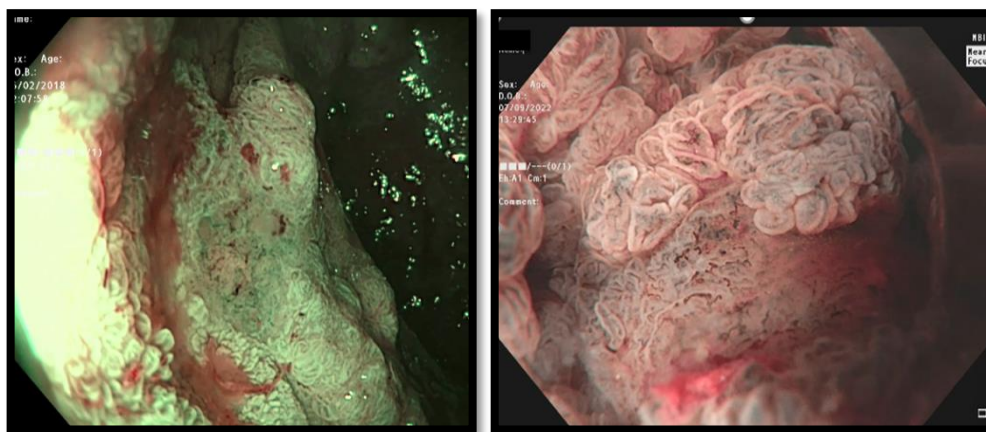


Рисунок 3 – Очаги аденокарциномы в аденоме толстой кишки
(осмотр в узком спектре света)

Оценка рельефа и структуры микрососудистого рисунка оценивались по классификации Kudo [43] и комплексной классификации JNET [91]. Прицельно, из зон наиболее измененного ямочного и микрососудистого рисунка, выполнялась биопсия с последующим патоморфологическим исследованием (рисунок 4).

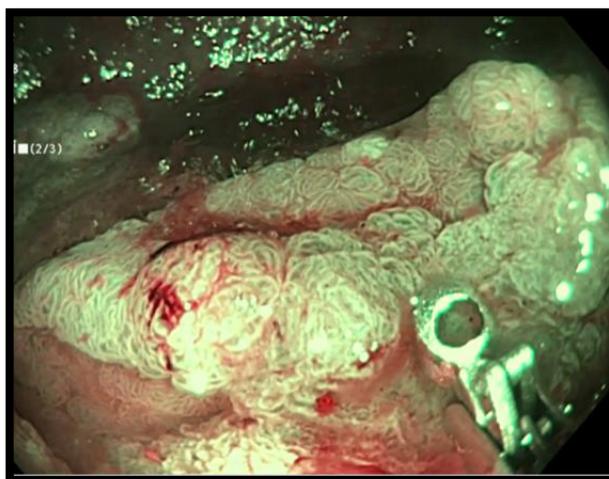


Рисунок 4 – Прицельная биопсия из фокуса аденокарциномы
в аденоме толстой кишки

Для получения фрагментов опухоли использовались биопсийные щипцы однократного применения BF-B0-2323-SP (Endo Stars, LLC, Россия), проведенные через инструментальный канал эндоскопа. Прицельная биопсия

в узкоспектральном режиме позволяет получить морфологическую верификацию опухоли при минимальном количестве биоптатов, что играет роль в случае мелких новообразований и позволяет избежать фиброзирования подслизистого слоя, затрудняющего эндоскопическое удаление. Все полученные фрагменты опухоли помещались в 10% раствор формалина и передавались в патологоанатомическое отделение НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова для морфологической оценки.

При расположении новообразования в прямой кишке и ректосигмоидном отделе в случае сомнительной эндоскопической картины и подозрении на глубокую инвазию, выполнялась эндоскопическая ультрасонография при помощи ультразвукового сканера Noblus (Hitachi Aloka Medical America), видеопроцессора ЕРК-і7000, УЗ-эндоскопа EG-3670URK (Pentax Co., Токуо, Japan). Эндоскоп проводился трансанально и позиционировался в проекции опухоли. Сканирование опухоли выполнялось с частотой 10 МГц. Оценивалась эхогенность новообразования и подлежащего подслизистого слоя, смещаемость слизистой относительно мышечного слоя стенки органа (рисунок 5).

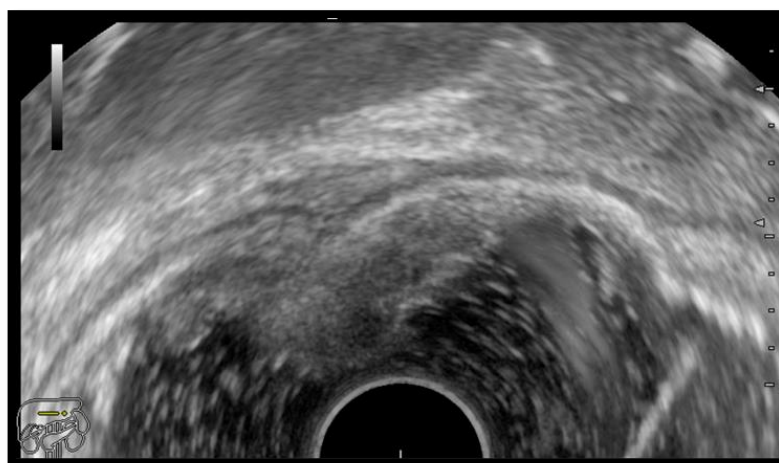


Рисунок 5 – Эндоскопическая ультразвуковая картина раннего рака прямой кишки

Стоит отметить, что при локализации опухоли на гаустре не всегда удавалось достигнуть перпендикулярной плоскости сканирования, что отрицательно сказывалось на информативности исследования. После этого, на частоте 7,5 МГц выполнялся поиск пораженных лимфатических узлов, оценивалась их форма, размер, контур, нарушение кортико-медуллярной структуры. Округлые увеличенные лимфатические узлы со сниженной эхогенностью кортикального слоя, или неоднородной эхоструктурой, а также с отсутствием гиперэхогенного сигнала от зоны ворот, расценивались как метастатические, и в настоящее исследование не включались.

2.1.2 Диагностика регионарного и отдаленного метастазирования

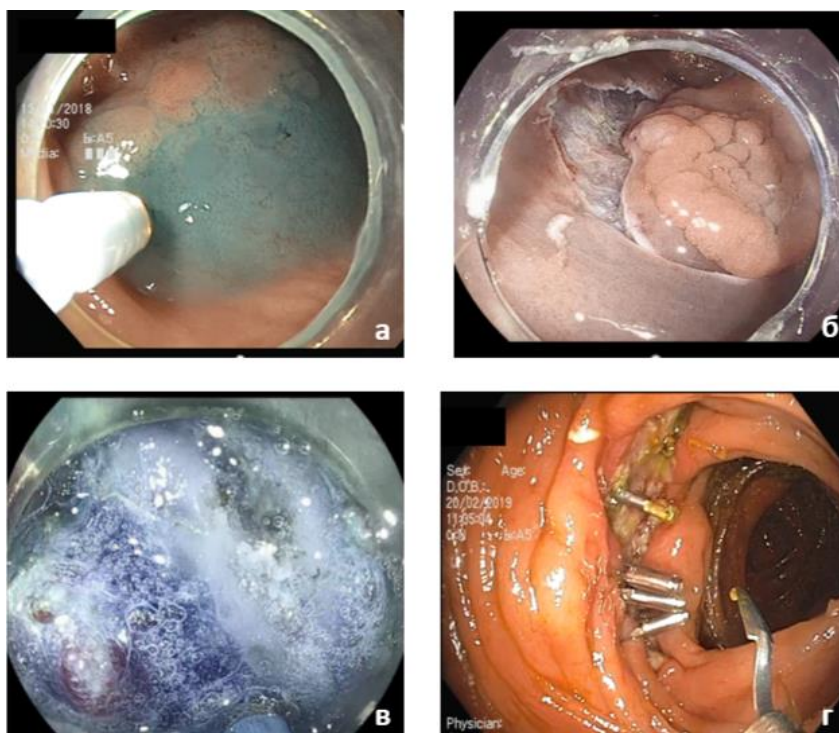
С целью определения регионарного и отдаленного метастазирования всем пациентам основной и контрольной группы на предоперационном этапе выполнялась спиральная компьютерная томография органов грудной и брюшной полости на томографе «Brilliance CT 64» фирмы «Philips» с болюсным контрастным усилением и неионными йодсодержащими препаратами. При наличии у пациента противопоказаний к применению йодсодержащего контраста, выполнялась магнитно-резонансная томография. Для дополнительной оценки первичной опухоли и регионарных лимфатических узлов, при локализации в прямой кишке и ректосигмоидном соединении, выполнялась магниторезонансная томография на МР-томографах Magnetom Aera (Siemens Medical Systems, Германия) и Signa Excite HD (General Electric Healthcare, США) с индукцией магнитного поля 1,5 Тл, в положении пациента лежа на спине с применением 6-канальной поверхностной катушки. Также, регионарное метастазирование части больных оценивалось при выполнении эндоскопической ультрасонографии.

2.2 Методика выполнения эндоскопической диссекции в подслизистом слое

Все пациенты основной группы были информированы о плане операции, возможных осложнениях и вероятности расширения объема вмешательства, в случае невозможности завершения его эндоскопическим путем. Также, пациенты были оповещены о необходимости дополнительных методов лечения в случае выявления факторов риска поражения лимфатических узлов по результатам послеоперационного гистологического исследования. Накануне вмешательства выполнялась очистка толстой кишки при помощи перорального приема слабительного препарата, так, чтобы окончание подготовки находилось в промежутке 5-3 часов до поступления в операционную. Специализированной премедикации не требовалось. Эндоскопическая диссекция в подслизистом слое по поводу новообразования толстой кишки проводилась под внутривенным, эндоларингеальным или эндотрахеальным наркозом, в зависимости от предполагаемой продолжительности вмешательства.

Операции выполнялась с помощью видеосистемы Olympus EVIS EXERA III (Olympus Medical Systems Co., Tokyo, Japan) с эндоскопами 180 серии, или Pentax OPTIVISTA EPK-i7010 (Pentax Co., Tokyo, Japan) в сочетании с эндоскопами серии i10 HD+. Для коагуляции использовался электрохирургический блок ERBE VIO 200D (ERBE Elektromedizin, Германия). Отмывание операционного поля проводилось эндоскопической ирригационной помпой Endomate (Endo Stars LCC, Россия) в сочетании с эндоскопами, оснащенными дополнительным каналом для подачи воды (jet-канал). Все эндоскопические вмешательства выполнялись только в условиях инсуффляции в просвет кишки углекислого газа (использовался инсуффлятор CO₂ Endomate – Endo Stars LCC, Россия). Эндоскопическая диссекция в подслизистом слое выполнялась по стандартной методике, с использованием дистального прозрачного колпачка Finemedix (Finemedix, Korea), создающего оптимальное фокусное расстояние до рассекаемых тканей, и ножа I-тип 2 мм или Q-тип 4 мм (Finemedix, Korea). Ввиду хорошей визуализации границ

эпителиальных новообразований в толстой кишке, дополнительная разметка не выполнялась. После инъекции стерильного коллоидного раствора, окрашенного индиго карминовым с целью снижения риска травматизации мышечного слоя, (рисунок 6, а), эндоскопическим ножом в смешанном режиме электрокоагуляции (режим Endo Cut I), выполнялся окаймляющий разрез слизистой оболочки, отступая от видимого края опухоли 5-10 мм (рисунок 6, б).



а – инъекция раствора в подслизистый слой; б – окаймляющий разрез; в – диссекция в подслизистом слое; г – профилактика послеоперационных осложнений клипированием.

Рисунок 6 – Этапы ЭДПС

Рассекая волокна подслизистого слоя, выполнялось отсечение слизистой оболочки с опухолью от мышечного слоя стенки – этап эндоскопической диссекции (рисунок 6, в). Мелкие сосуды пересекались непосредственно ножом вместе с окружающими волокнами подслизистой основы, более крупные, превентивно коагулировались при помощи щипцов для горячей биопсии (NE6122-G ENDO-FLEX GERMANY) в режиме Soft Coagulation (эффект 5, 60 Вт). Зона эндоскопического вмешательства прицельно отмывалась и осматривалась с целью визуализации кровоточащих сосудов, дефектов и зон излишней коагуляции

мышечного слоя. При кровотечении из крупных сосудов с отчетливой пульсацией, гемостаз, для снижения риска отсроченного кровотечения, усиливался клипированием с помощью клипс Endo Stars E-Clip (Endo Stars LCC, Россия). В случае выявления дефекта мышечного слоя, или участков излишнего термического воздействия, выполнялось сведение мышечных волокон и формирование дубликатуры мышечного слоя эндоклипсами (рисунок 6, г).

2.3 Методика морфологического исследования

Послеоперационный материал в максимально короткие сроки доставлялся в эндоскопическое отделение, где при помощи портновских булавок фиксировался к пенопластовой подложке в растянутом виде (рисунок 7).

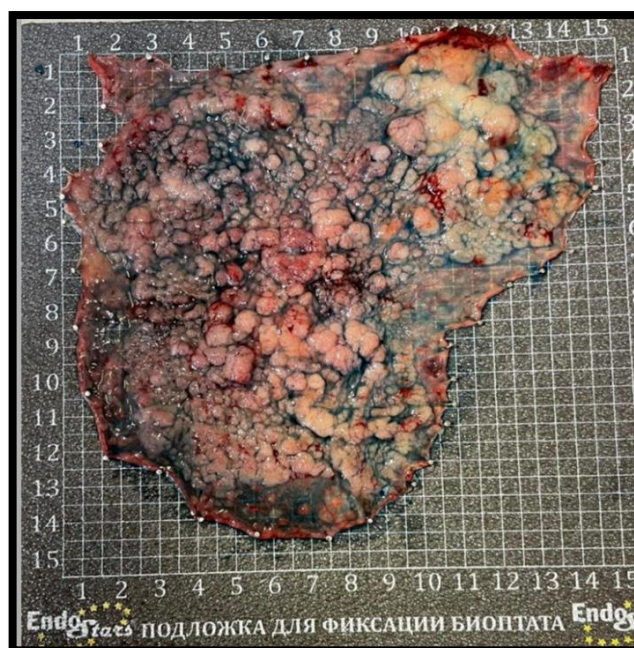


Рисунок 7 – Подготовка удаленной опухоли толстой кишки к патологоанатомическому исследованию

Обращалось внимание на целостность препарата, при деформации и подвороте краев резецированной слизистой, их расправляли чтобы избежать

ложно-положительного края резекции. После фотофиксации и измерения точных размеров опухоли, препарат погружался в 10% раствор нейтрального формалина. В условиях патологоанатомического отделения, после соблюдения сроков фиксации, выполнялась нарезка препарата параллельными линиями с шириной шага 2 мм, затем изготавливались серийные гистологические срезы с последующей окраской гематоксилин-эозином. При патоморфологическом исследовании оценивался макроскопический тип опухоли, ее размеры, целостность препарата, гистологический тип и дифференцировка опухоли, отсутствие опухолевых клеток в вертикальном и горизонтальном краях препарата, глубина инвазии (при инвазии в подслизистую основу глубина оценивалась в микрометрах), степень tumor budding, наличие опухолевых эмболов в кровеносных и лимфатических сосудах. Глубина инвазии в полиповидных новообразованиях оценивалась по классификации Haggitt [111], в дальнейшем для облегчения статистической обработки данных, классификация была соотнесена с Японской [128], где уровень 1 соответствовал глубине инвазии Tis, 2-3 – T1sm1, уровень 4 – T1sm2. Полученные данные отражались в заключении патоморфологического исследования.

2.4 Наблюдение пациентов основной группы в послеоперационном периоде

По окончании операции, пациенты доставлялись в палату отделения абдоминальной онкологии, где проводилось динамическое наблюдение и необходимая терапия. После пробуждения больным разрешалось пить, а на первые сутки употреблять пищу. При неосложненном течении послеоперационного периода, пациенты находились в стационаре 2-3 суток, после чего выписывались с рекомендациями динамического наблюдения.

С целью оценки безопасности сравниваемых методик эндоскопического и хирургического лечения раннего рака толстой кишки, выполнялась регистрация

количества и характера осложнений во время операций, и в послеоперационном периоде – раннем (в течение 30 дней после оперативного вмешательства) и позднем (более 30 дней после операции). Осложнения оценивались согласно шкале послеоперационных осложнений Clavien-Dindo (таблица 1).

Таблица 1 – Шкала градации послеоперационных осложнений Clavien-Dindo

Степень	Определение
I	Любое отклонение от нормального течения послеоперационного периода без необходимости фармакологических, хирургических, эндоскопических и радиологических вмешательств. Допустимыми терапевтическими режимами являются: противорвотные препараты, антипиретики, анальгетики, диуретики, электролиты и физиопроцедуры. Эта степень также включает раневую инфекцию, купированную «у постели больного»
II	Требуется применение препаратов помимо перечисленных для I степени осложнений. Включены также гемотрансфузии и полное парентеральное питание
IIIa	Требуется хирургическое, эндоскопическое или радиологическое вмешательства, без общей анестезии
IIIb	Требуется хирургическое, эндоскопическое или радиологическое вмешательство под общей анестезией
IVa	Жизнеугрожающие осложнения, требующие интенсивной терапии – дисфункция одного органа или неврологические осложнения, включая кровоизлияние в мозг и ишемический инсульт (исключая ТИА). Это может включать в себя требование для механической вентиляции, высокопоточной кислородной терапии, гемофильтрации, вазопрессорной поддержки или непрерывного инвазивного мониторинга

Продолжение таблицы 1

Степень	Определение
IVb	Жизнеопасные осложнения, требующие интенсивной терапии в условиях отделения реанимации – полиорганная дисфункция
V	Смерть пациента

Оценка радикальности выполненного эндоскопического вмешательства основывалась на данных патоморфологического исследования операционного материала. Критериями радикального лечения раннего рака толстой кишки методом ЭДПС принимались: моноблочное удаление опухоли и чистота границ резекции; глубина инвазии подслизистого слоя не более 1000 мкм; дифференцированный гистологический тип; отсутствие лимфоваскулярной инвазии; почкование опухоли 1 степени.

В течении первого года пациентам основной группы рекомендовалось выполнение видеокколоноскопии с частотой 1 раз в 3 месяца, на втором году наблюдения каждые 6 месяцев и далее 1 раз в год до 10 лет.

Компьютерная томография органов брюшной и грудной полости с внутривенным контрастированием рекомендовалась к выполнению с частотой каждые 6 месяцев в течение первых двух лет после операции, далее ежегодно. При локализации опухоли в дистальных отделах толстой кишки пациентам также назначалась магнитно-резонансная томография органов малого таза один раз в 6 месяцев первых два года, затем 1 раз в год первые 10 лет. Для динамического наблюдения в контрольной хирургической группе видеокколоноскопия и лучевые методы диагностики, с целью исключения местного рецидива и метастазирования опухоли, выполнялась в первые 2 года с частотой 1 раз в 6 месяцев, затем 1 раз в год первые 10 лет.

Для оценки отдаленных результатов лечения пациентов с ранним раком толстой кишки использовались следующие категории выживаемости:

1. Общая выживаемость определялась периодом от начала лечения до летального исхода от любой причины.

2. Безрецидивная выживаемость представлялась временем, прошедшим от начала лечения до наступления рецидива заболевания.

3. Опухоль-специфическая выживаемость рассчитывалась как время от момента постановки диагноза до летального исхода на фоне прогрессирования рака толстой кишки.

2.5 Характеристика клинических групп

Общая характеристика клинических групп по полу, возрасту, размерам и локализации опухолей в толстой кишке представлена в таблице 2.

Таблица 2 – Общая характеристика клинических групп

Наименование групп	Основная группа	Группа контроля	p
Количество пациентов, n	165	70	
Возраст, лет	64,03±9,18	65,75±10,26	0,206
Пол (мужчины/женщины)	62/103	33/37	0,171
Размер опухоли, см	3 (2,5;5)	2,5 (2;4)	0,0046
Локализация, n (%):			
– ободочная кишка;	70 (42,4%)	39 (55,7%)	0,06
– прямая кишка и ректосигмоидный отдел	95 (57,6%)	31 (44,3%)	

Из представленной таблицы следует, что общий размер опухолей в основной группе составил 3,0 см, тогда как в контрольной – 2,5 см, локализовались они в основной группе чаще в прямой кишке и ректосигмоидном

отделе, а в контрольной – чаще в ободочной кишке, однако различия локализации не показали статистической значимости. Более детальная характеристика пациентов в группах представлены ниже.

2.5.1 Характеристика пациентов основной и контрольной групп исследования

В основную группу включено 165 пациентов, которым после проведенного обследования, была выполнена эндоскопическая диссекция в подслизистом слое по поводу раннего рака толстой кишки без признаков регионарного и отдаленного метастазирования, как основной этап радикального лечения. В данную группу включены 103 (62,4%) женщины и 62 (37,6%) мужчины в возрасте от 29 до 89 лет (средний возраст $64 \pm 9,2$). Распределение пациентов основной группы по полу и возрасту представлено на рисунке 8.

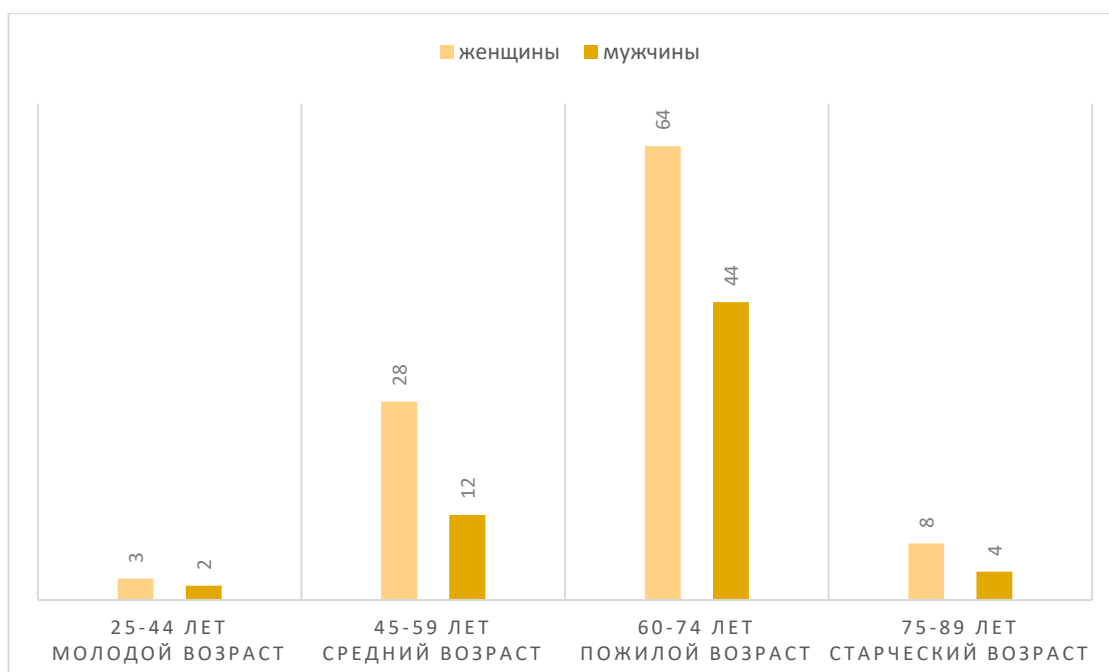


Рисунок 8 – Распределение пациентов основной группы по полу и возрасту

Из представленной диаграммы следует, что основную часть пациентов (106 человек, 64,2%) составили больные пожилого возраста, в большей части женщины.

Контрольную группу составили 70 пациентов, из которых 33 (47,1%) мужчины и 37 (52,9%) женщины, возрастом от 27 до 85 лет (средний возраст $65,7 \pm 10,3$), при этом, большую часть (43 человек, 61,4%) составили больные пожилого возраста. Пациентам контрольной группы, в качестве лечения раннего рака толстой кишки, выполнялась открытая, или лапароскопически-ассистированная резекция толстой кишки с регионарной лимфодиссекцией. Распределение пациентов контрольной группы по полу и возрасту представлено на рисунке 9.

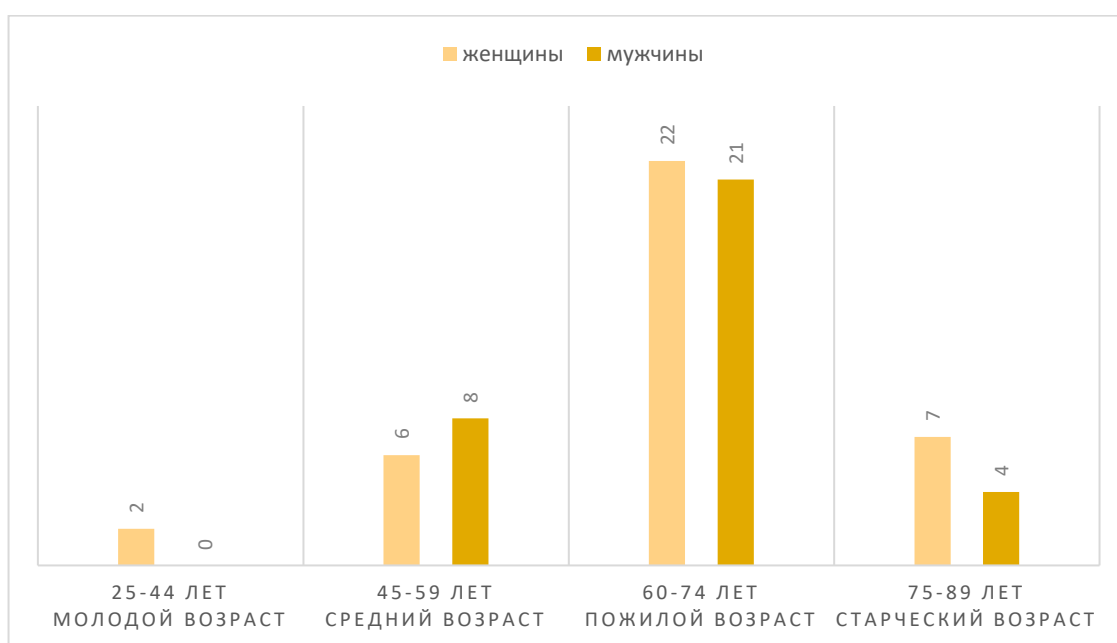


Рисунок 9 – Распределение пациентов контрольной группы по полу и возрасту

Необходимо отметить, что в основной и контрольной группах пациенты значимо не различались по возрасту ($p=0,206$) и полу ($p=0,171$) а большую часть пролеченных пациентов в обеих группах, составили люди пожилого и старческого возраста.

2.5.2 Макроскопическая характеристика опухолей толстой кишки в исследуемых группах

У пациентов основной группы опухоли локализовались в следующих отделах толстой кишки: слепая кишка – 11 (6,7%), восходящая ободочная кишка – 20 (12,1%), поперечная ободочная кишка – 12 (7,3%), нисходящая ободочная кишка – 3 (1,8%), сигмовидная кишка – 24 (14,5%), ректосигмоидный отдел толстой кишки – 18 (10,9%), прямая кишка – 77 (46,7%) (рисунок 10). У 7 пациентов (4,2%) новообразование локализовалось в участках кишки с технически затрудненным доступом, например, в области устья аппендикса или бугиниевой заслонки, или уретеросигмостоме после операции Mainz pouch II. В 9 (5,4%) случаях опухоль была представлена рецидивом после предшествующего местного иссечения аденом или карцином *in situ*. У 6 (3,6%) пациентов новообразование распространялось циркулярно, или субциркулярно в прямой кишке.



Рисунок 10 – Локализация опухоли у пациентов основной группы, %

Из представленной диаграммы следует, что большая часть опухолей локализовалась в дистальных отделах толстой кишки – ректосигмоидном соединении и прямой кишке (57,6%).

В группе контроля расположение раннего рака толстой кишки по отделам кишки было следующим: 7 (10%) в слепой кишке, 7 (10%) в восходящей ободочной кишке, 1 (1,4%) в поперечной ободочной кишке, 4 (5,7%) в нисходящей ободочной кишке, 20 (28,6%) в сигмовидной, 7 (10%) в ректосигмоидном отделе толстой кишки и 24 (34,3%) в прямой кишке (рисунок 11).



Рисунок 11 – Локализация опухоли у пациентов контрольной группы, %.

Представленная диаграмма демонстрирует, что у большинства больных данной группы (44,3%) опухоль локализовалась аналогично основной – в прямой кишке и ректосигмоидном соединении.

По локализациям опухолей группы не продемонстрировали значимого различия ($p=0,06$) (таблица 3).

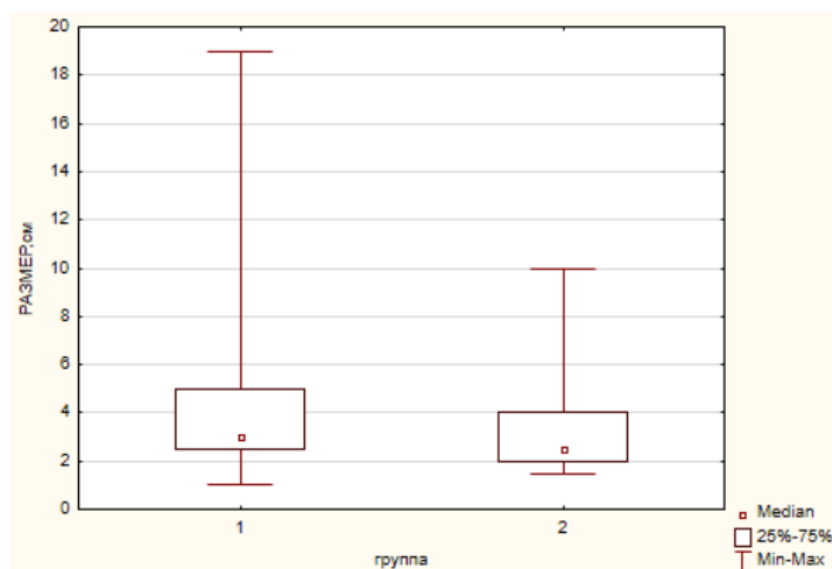
Таблица 3 – Сравнительная характеристика больных основной и контрольной групп по локализации опухоли

Локализация	Основная группа n=165	Контрольная группа n=70
Прямая кишка, n (%)	77 (46,7)	24 (34,3)
Ректосигмоидный отдел, n (%)	18 (10,9)	7 (10)

Продолжение таблицы 3

Локализация	Основная группа n=165	Контрольная группа n=70
Сигмовидная кишка, n (%)	24 (14,5)	20 (28,6)
Нисходящая ободочная кишка, n (%)	3 (1,8)	4 (5,7)
Поперечная ободочная кишка, n (%)	12 (7,3)	1 (1,4)
Восходящая ободочная кишка, n (%)	20 (12,1)	7 (10)
Слепая кишка, n (%)	11 (6,7)	7 (10)

В основной группе размер опухоли варьировал от 1 до 19 см (медианное значение 3 (2,5;5) см); в группе контроля размер образований составил от 1,5 до 10 см (медианное значение 2,5 (2;4) см). При сравнении результатов размера опухолей в группах, необходимо отметить, что группы значительно различаются, с преобладанием размера в основной группе ($p=0,0046$) (рисунок 12).



1 – основная группа; 2 – группа контроля.

Рисунок 12 – Диаграмма размаха распределения размера опухоли по группам

Макроскопически опухоли основной группы, согласно Парижской классификации (2005 г.) и классификации Kudo (2008 г.), были представлены

следующими типами: преимущественно плоский (0-IIa, 0-IIa+IIc) – 5 (3,0%); преимущественно экзофитный на широком основании (0-Is, 0-Is+IIc) – 13 (7,9%); преимущественно экзофитный на узком основании (0-Ip, 0-Isp) – 30 (18,2%); LST-G-H – 15 (9,1%); LST-G-NM – 73 (44,3%); LST-NG-PD – 24 (14,5%); LST-NG-FE – 5 (3,0%) (рисунок 13).

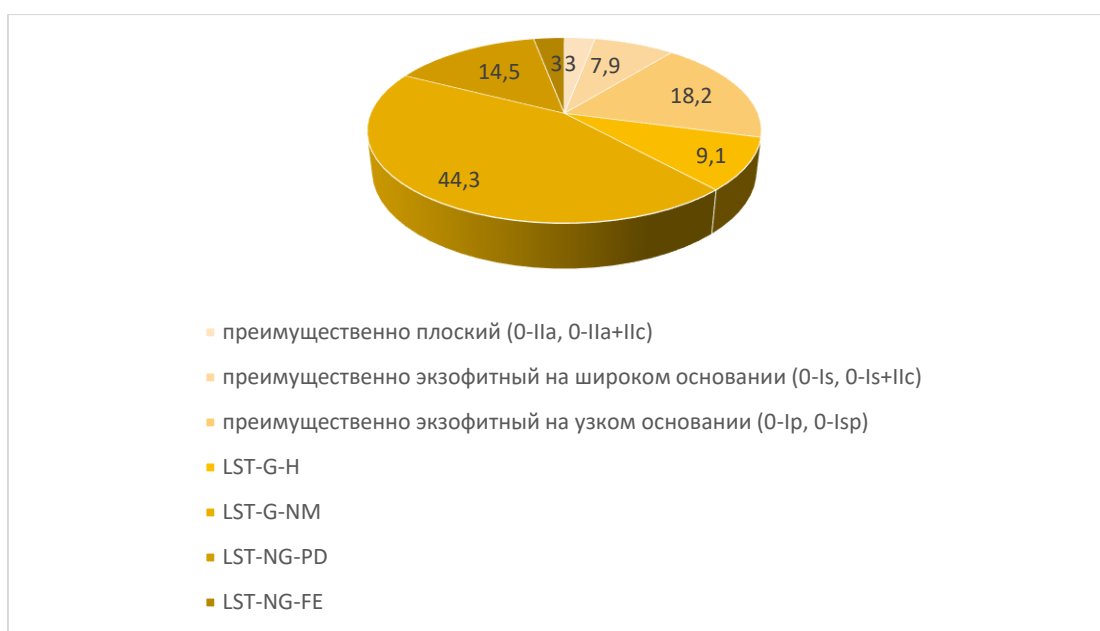


Рисунок 13 – Распределение опухолей основной группы по макроскопическому типу

Таким образом, из представленной диаграммы следует, что подавляющая часть новообразований (70,9%) имела латерально-распространяющийся тип роста.

По данным предоперационного эндоскопического осмотра в HD-качестве с использованием узкого спектра света и оптического увеличения, структура новообразований в группе эндоскопического лечения была оценена следующим образом: 68 (41,2%) предположительно аденоматозного характера без видимых очагов малигнизации; у 84 (50,9%) имелись участки, соответствующие дисплазии высокой степени или карциноме *in situ*; у 13 (7,9%) отмечены очаги, визуально соответствующие инвазии карциномы в подслизистый слой.

По данным предоперационного патоморфологического исследования новообразований основной группы, дифференцированная аденокарцинома

или карцинома *in situ* была подтверждена у 108 (65,5%) пациентов, а у 57 (34,5%) пациентов была гистологически верифицирована аденома с дисплазией низкой степени (Low Grade). В группе контроля дифференцированный тип аденокарциномы был подтвержден у всех пациентов. В основной группе по данным спиральной компьютерной томографии магнитно-резонансной томографии и эндоскопической ультрасонографии не было выявлено вторично-измененных лимфатических узлов. Отдаленные метастазы не были выявлены у всех пациентов как эндоскопической группы, так и группы контроля.

2.5.3 Характеристика оперативных вмешательств в контрольной группе

В группу контроля были включены пациенты, которым в качестве лечения раннего рака была выполнена открытая – 26 (37,1%) или видеоассистированная резекция – 44 (62,9%) толстой кишки с лимфодиссекцией. При локализации опухоли в слепой и восходящей ободочной кишки 14 пациентам (20%) была выполнена правосторонняя гемиколэктомия, из них, 3 открытым способом (4,3%), а 11 – лапароскопически (15,7%); 1 пациенту (1,4%) с опухолью поперечной ободочной кишки была выполнена резекция данного отдела лапаротомным доступом; при локализации опухоли в нисходящем отделе ободочной кишки 4 (5,7%) больным была произведена резекция в объеме левосторонней гемиколэктомии, из которых 2 – лапаротомическим доступом, остальным – лапароскопически; 20 (28,6%) пациентам выполнена резекция сигмовидной кишки по поводу раннего рака этой локализации, из которых 7 (10%) – лапаротомно, а 13 (18,6%) – лапароскопически. При локализации опухолей в прямой кишке и ректосигмоидном отделе были произведены следующие объемы хирургических вмешательств: лапароскопическая передняя резекция прямой кишки – 13 (18,6%) пациентам; низкая передняя резекция прямой кишки – 10 (14,3%), из которых у 5 (7,15%) – лапаротомическим способом, остальным –

видеоассистированно; 1 больному (1,4) лапаротомически выполнена обструктивная резекция прямой кишки; 7 (10%) больным открытым способом произведена экстирпация прямой кишки. Объем хирургического вмешательства у больных контрольной группы представлен в таблице 4.

Таблица 4 – Виды хирургического вмешательства у пациентов контрольной группы

Объем операции	Лапароскопический доступ	Лапаротомический доступ	Всего, n (%)
Экстирпация прямой кишки, n (%)	0	7 (10)	7 (10)
Обструктивная резекция прямой кишки, n (%)	0	1 (1,4)	1 (1,4)
Низкая передняя резекция прямой кишки, n (%)	5 (7,15)	5 (7,15)	10 (14,3)
Передняя резекция прямой кишки, n (%)	13 (18,6)	0	13 (18,6)
Резекция сигмовидной кишки, n (%)	13 (18,6)	7 (10)	20 (28,6)
Левосторонняя гемиколэктомия, n (%)	2 (2,85)	2 (2,85)	4 (5,7)
Резекция поперечной ободочной кишки, n (%)	0	1 (1,4)	1 (1,4)
Правосторонняя гемиколэктомия, n (%)	11 (15,7)	3 (4,3)	14 (20)
Всего, n (%)	44 (62,9)	26 (37,1)	70 (100)

Хирургические полостные вмешательства контрольной группы у 27 (38,6%) больных сопровождались формированием колостомы, после которой, двадцати

(28,6%) из них, через 6-10 недель была выполнена повторная операция с целью восстановления непрерывности кишки, а у 7 пациентов (10%) концевая одноствольная колостома была сформирована пожизненно.

2.6 Статистическая обработка данных

Результаты исследований вводились в электронную базу данных, сформированную в программе Microsoft Excel (Microsoft Office 2017). Статистическая обработка и анализ данных осуществлялись с использованием профессионального статистического пакета IBM SPSS® Statistics v. 21. Для количественных данных выполнялась проверка нормальности результатов с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Количественные переменные, имеющие нормальное распределение, описаны через среднее значение и стандартную ошибку среднего. Показатели, имеющие распределение, отличное от нормального, описаны при помощи медианы, 25 и 75 квартилей. Для описания разных значений категориальных данных, считались абсолютные частоты и проценты от общего количества наблюдений. Обработка категориальных данных проведена с использованием таблиц частот, таблиц сопряженности, критерия Хи-квадрат, или точного критерия Фишера (в случае малого числа наблюдений). Для сравнения влияния методов лечения (в группах) по нормально распределенным данным использованы критерии ANOVA (однофакторный дисперсионный анализ). Для данных, распределение которых отличались от нормального, использовались критерий Манна-Уитни. Все различия считались значимыми при доверительной вероятности не менее 95% (уровень значимости $p < 0,05$). Динамика для нормально распределенных данных по нескольким временным точкам исследована при помощи критерия ANOVA Repeated. Для данных, распределение которых отличаются от нормального, применялся непараметрический критерий Фридмана. Динамика исследовалась во всей совокупности больных и в каждой

группе по отдельности. Для оценки диагностической эффективности методов исследования выполнялся ROC-анализ (Receiver Operator Characteristic, операционная характеристика приемника). В качестве критерия применялась оценка площади под ROC-кривой. При сопоставлении данных с экспертной шкалой, коэффициент площади под кривой, находящийся в интервале 0,9-1,0 считался показателем отличной информативности критерия, 0,8-0,9 – очень хорошей, 0,7-0,8 – хорошей, 0,6-0,7 – средней, 0,5-0,6 – неудовлетворительной. Кроме того, при проведении ROC-анализа, также выполнялся поиск оптимальной точки отсечения как максимума суммы чувствительности и специфичности прогностического критерия.

Глава 3

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

В данной главе представлены результаты лечения 235 пациентов с ранним раком толстой кишки, которые, в зависимости от типа выполненного им лечения, распределены на две группы: основная (165 человек), где выполнялась эндоскопическая диссекция в подслизистом слое, и группа контроля (70 человек), которым проводилась стандартная хирургическая резекция кишки с регионарной лимфаденэктомией. Дана сравнительная оценка непосредственных и отдаленных результатов лечения пациентов обеих групп, включающая: радикальность проведенного лечения; длительность оперативного вмешательства; кровопотерю; осложнения; общую, безрецидивную и опухоль-специфическую выживаемость.

3.1 Результаты лечения пациентов основной группы

В основную группу включено 165 пациентов, которым была выполнена эндоскопическая диссекция в подслизистом слое по поводу раннего рака толстой кишки, из них 103 (62,4%) женщины и 62 (37,6%) мужчины в возрасте от 29 до 89 лет (средний возраст $64 \pm 9,2$). Размер опухолей варьировал от 1 до 19 см (медианное значение 3 (2,5;5) см). В 95 (57,6%) случаях опухоль располагалась в прямой кишке и ректосигмоидном отделе, у 70 (42,4%) пациентов – в ободочной кишке (рисунок 10). У 7 пациентов (4,2%) новообразование локализовалось в участках кишки с технически затрудненным доступом, например, в области устья аппендикса или бугиниевой заслонки, или уретеросигмостоме после операции Mainz pouch II. В 9 (5,4%) случаях опухоль была представлена рецидивом после предшествующего нерадикального иссечения. У 6 (3,6%) пациентов новообразование носило циркулярный или субциркулярный характер.

Макроскопически 70,9% новообразований были представлены латерально-распространяющимся типом (рисунок 13). По данным предоперационного патоморфологического исследования, новообразования основной группы были представлены дифференцированными аденокарциномами или карцинома in situ у 108 (65,5%) пациентов, а у 57 (34,5%) больных была гистологически установлена аденома с дисплазией низкой степени (Low Grade).

3.1.1 Непосредственные результаты эндоскопической диссекции в подслизистом слое в лечении раннего рака толстой кишки

В данной группе пациентов все опухоли были удалены единым блоком, вне зависимости от локализации, трудности доступа, объема поражения окружности, макроскопического типа и размеров новообразований. При оценке затраченного на проведение оперативного вмешательства времени, медиана в группе составила 110 (60-150) минут. При патоморфологическом исследовании, после эндоскопической диссекции, оценивались размер опухоли, чистота горизонтальных и вертикальных границ резекции, гистологический тип и дифференцировка, глубина инвазии подслизистого слоя, лимфоваскулярная инвазия и почкование опухоли, как факторы, влияющие на поражение регионарных лимфатических узлов.

Оценка глубины инвазии подслизистого слоя выполнялась в микрометрах, в связи с чем, были приняты следующие значения: Tis – опухоль в пределах слизистой оболочки не прорастает за пределы мышечной пластинки; T1 – инвазия подслизистого слоя: T1a – инвазия менее 1000 мкм, T1b – инвазия более 1000 мкм. Для оптимизации статистической обработки данных, уровень инвазии для полиповидных аденокарцином Naggett 0 приравнивался к глубине инвазии Tis, а уровень 4 к T1b. По гистологическому типу все опухоли были представлены дифференцированным типом аденокарциномы (аденокарцинома low grade).

В основной группе у 1 (0,6%) пациента был выявлен компонент муцинозной аденокарциномы, при этом, опухоль имела инвазию в подслизистый слой T1b.

Результаты послеоперационного патоморфологического исследования в основной группе по глубине инвазии представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Характеристика послеоперационного патоморфологического исследования по глубине инвазии у больных основной группы (ЭДПС)

Глубина инвазии опухоли	n (%)
pTis	118 (71,5%)
pT1:	47 (28,5%):
pT1a	20 (12,1%)
pT1b	27 (16,4%)
Всего	165 (100%)

Из представленной таблицы следует, что по результатам послеоперационного морфологического исследования уровень допустимой глубины инвазии подслизистого слоя был отмечен у 138 больных, а у 27 его глубина превышала допустимый уровень. Кроме того, в группе пациентов (27) с выявленной инвазией в подслизистом слое более 1000 мкм, у 12 (7,3%) были выявлены клетки аденокарциномы в глубоком крае резекции (RV1).

Степень почкования опухоли (Vd) оценивалась согласно International Tumor Budding Consensus Conference [115]. По результатам морфологического исследования, tumor budding 2-3 степени выявлен у 5 (3%) пациентов: у 1 из них имелось сочетание с лимфоваскулярной инвазией; у 3 – с глубокой инвазией подслизистого слоя; еще у 1 больного был единственным фактором риска.

Лимфоваскулярная инвазия (LVI) выявлена у 5 (3%) пациентов основной группы, при этом, у двух из них, имелось сочетание с глубокой инвазией подслизистого слоя, у одного сочеталась с 3 степенью почкования опухоли, а у двух больных носила изолированный характер.

Таким образом, в основной группе из 165 пациентов, 134 (81,2%) было произведено радикальное лечение, а у остальных 31 (18,8%) имелся один (24 (14,6%)) или сочетание (7 (4,2%)) факторов риска поражения лимфатических узлов, включавшие глубокое поражение подслизистой основы, лимфоваскулярную инвазию или высокую степень tumor budding (таблица 6).

Таблица 6 – Характеристика опухолей основной группы с выявленными факторами риска поражения лимфатических узлов

N	Локализация опухоли	Размер опухоли, см	Глубина инвазии	Гистологический тип	RV1	LVI	Bd	LN
1	НОК	3	T1b	диф. аденокарц.	–	–	1	–
2	СК	2	T1b	диф. аденокарц.	+	–	1	–
3	ПК	2	T1b	диф. аденокарц.	–	–	1	–
4	ПК	3	T1a	диф. аденокарц.	–	+	3	–
5	ПК	3	T1b	диф. аденокарц.	+	–	1	–
6	СК	3	T1b	диф. аденокарц.	+	–	1	–
7	ПК	1	T1a	диф. аденокарц.	–	+	1	+
8	ПК	4	T1b	диф. аденокарц.	+	–	1	–
9	ПОК	4	T1b	misc	+	–	1	–
10	PCO	4	T1b	диф. аденокарц.	+	–	1	–
11	ПК	8	T1b	диф. аденокарц.	+	–	1	–
12	PCO	1,5	T1b	диф. аденокарц.	–	–	1	–
13	ПК	4	T1b	диф. аденокарц.	–	–	2	–
14	ПК	2,5	T1a	диф. аденокарц.	–	+	1	–
15	ПК	2,5	T1b	диф. аденокарц.	–	–	1	–
16	ПОК	1,5	T1b	диф. аденокарц.	–	–	1	–

Продолжение таблицы 6

N	Локализация опухоли	Размер опухоли, см	Глубина инвазии	Гистологический тип	RV1	LVI	Vd	LN
17	ПК	2	T1b	диф. аденокарц.	–	–	1	+
18	СлК	2	T1b	диф. аденокарц.	–	–	3	–
19	ПК	3,5	T1b	диф. аденокарц.	–	–	1	–
20	ПК	12,5	T1b	диф. аденокарц.	+	–	1	–
21	ПК	1,2	T1b	диф. аденокарц.	–	+	1	–
22	ПК	1,2	T1b	диф. аденокарц.	–	–	1	–
23	ВОК	6	T1b	диф. аденокарц.	+	–	3	–
24	СК	6	T1a	диф. аденокарц.	–	–	2	–
25	СК	3	T1b	диф. аденокарц.	+	–	1	–
26	PCO	3	T1b	диф. аденокарц.	–	+	1	–
27	ПК	2,5	T1b	диф. аденокарц.	–	–	1	–
28	ПК	1,7	T1b	диф. аденокарц.	–	–	1	–
29	PCO	5	T1b	диф. аденокарц.	+	–	1	–
30	PCO	4	T1b	диф. аденокарц.	+	–	1	–
31	ПК	12	T1b	диф. аденокарц.	–	–	1	–

Примечание – ПК – прямая кишка; PCO – ректосигмоидный отдел; СК – сигмовидная кишка; НОК – нисходящая ободочная кишка; ПОК – поперечная ободочная кишка; ВОК – восходящая ободочная кишка; СлК – слепая кишка; диф. аденокарц. – дифференцированный тип аденокарциномы; muc – муцинозная аденокарцинома; RV1 – наличие опухоли в вертикальном крае резекции; LVI – лимфоваскулярная инвазия; Vd – степень почкования опухоли; LN – поражение региональных лимфатических узлов.

Больным (31), с выявленными факторами риска поражения регионарных лимфатических узлов, в качестве радикального лечения, было предложено стандартная хирургическая резекция кишки с регионарной лимфодиссекцией. В результате разъяснительной беседы 15 (9,1%) пациентов были прооперированы, из них: в объеме правосторонней гемиколэктомии – 3; резекции сигмовидной кишки – 4; передней резекции прямой кишки – 8 пациентов. По данным окончательного патоморфологического исследования в области ранее выполненной эндоскопической диссекции не было выявлено клеток резидуальной аденокарциномы. Поражение лимфатических узлов, у данной группы (15) больных, было выявлено у двух пациентов: T1a, G1, Bd1, LVI+ и T1b, G1, Bd1, LVI – соответственно. Остальные 16 (9,7%) пациентов с выявленными факторами риска, от предложенного хирургического лечения отказались, впоследствии, двум из них (1,2%) была проведена конформная химиолучевая терапия на очаг в прямой кишке и лимфатические узлы таза в суммарной очаговой дозе 55,0 Гр на фоне радиосенсибилизации химиопрепаратами капецитабин и 5-фторурацил, остальные 14 (8,5%) отказались от какого-либо дальнейшего лечения, однако проходили динамическое наблюдение по общей схеме.

Распределение результатов лечения раннего рака толстой кишки в основной группе эндоскопической диссекции в подслизистом слое представлено на рисунке 14.

В ходе оперативного вмешательства у 8 (4,8%) больных основной группы были отмечены интраоперационные осложнения в виде перфорации стенки толстой кишки (таблица 7). Во всех случаях герметичность кишки была восстановлена при помощи эндоскопических клипс, что не привело к конверсии доступа, изменению тактики вмешательства и не сказалось на течении послеоперационного периода. Кровопотеря в ходе ЭДПС была клинически незначимой во всех случаях.

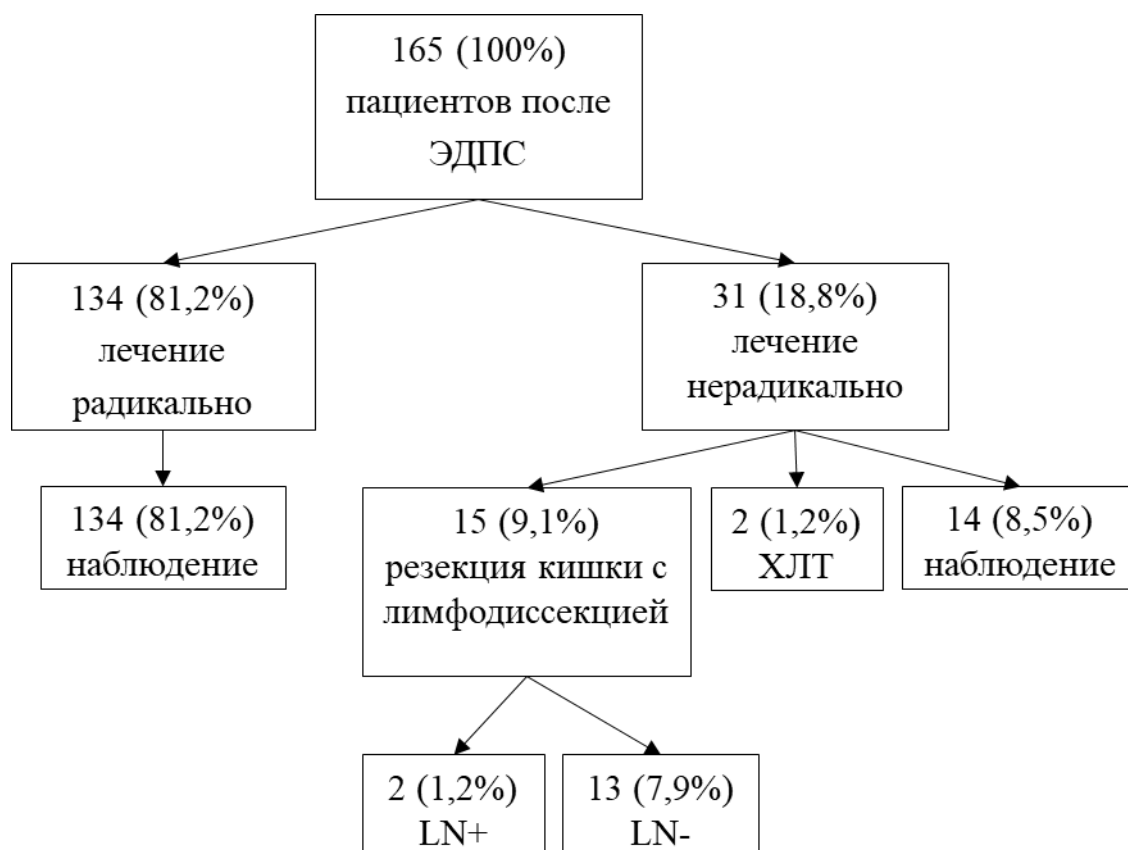


Рисунок 14 – Распределение непосредственных результатов лечения раннего рака толстой кишки в основной группе

Таблица 7 – Осложнения у пациентов основной группы

Тип осложнений	н, (%)	Всего, н, (%)
Интраоперационные:		
– кровотечения;	0	8 (4,85)
– перфорации	8 (4,85)	
Осложнения раннего послеоперационного периода:		
– коагуляционный синдром;	8 (4,85)	14 (8,45)
– кровотечения;	4 (2,4)	
– перфорация	2 (1,2)	
Осложнения позднего послеоперационного периода:		
– рубцовые стенозы	5 (3)	5 (3)
Всего	27 (16,3)	27 (16,3)

Осложнения в раннем послеоперационном периоде отмечены у 14 (8,4%) больных: у 8 (4,8%) был отмечен коагуляционный синдром в виде лейкоцитоза и лихорадки, потребовавшие антибиотикотерапии; у 4 (2,4%) на 1-2 сутки развилось кровотечение из послеоперационного дефекта слизистой и было купировано путем эндоскопического гемостаза клипированием, кровопотеря не была клинически значимой и не потребовала гемотрансфузии; у 2 (1,2%) на первые сутки развилась перфорация стенки поперечной ободочной кишки, устранена путем лапаротомии. Осложнения позднего послеоперационного периода отмечены у 5 (3%) пациентов в виде развития рубцовых стриктур, которые были разрешены путем баллонной дилатации зоны стеноза в амбулаторном порядке. Распределение осложнений раннего послеоперационного периода в основной группе согласно классу осложнений по Clavien-Dindo представлено в таблице 8.

Таблица 8 – Распределение осложнений раннего послеоперационного периода по Clavien-Dindo у пациентов основной группы

Класс осложнений по Clavien-Dindo	Локализация вмешательства		Всего
	прямая кишка	ободочная кишка	
1-2, n (%)	5 (3)	3 (1,8)	8 (4,8)
3a, n (%)	4 (2,4)	0	4 (2,4)
3b, n (%)	0	2 (1,2)	2 (1,2)
4a, n (%)	0	0	0
4b-5, n (%)	0	0	0
Всего, n (%)	9 (5,4)	5 (3)	14 (8,4)

3.1.2 Отдаленные результаты наблюдения в основной группе

Пациенты, после произведенной ЭДПС, в раннем послеоперационном периоде, как правило, не требовали наблюдения в палате реанимации, а также не нуждались в назначении системной противоболевой или антибактериальной терапии. Период ранней активизации больных после ЭДПС начинался через 1-1,5 часов после наркоза. После пробуждения пациентам разрешается пить, принимать пищу (общий стол), передвигаться в пределах отделения. Ранний восстановительный период в среднем составил около 1 суток с момента проведенной операции. При неосложненном течении послеоперационного периода, пациенты на 3-4 сутки выписывались из стационара под наблюдение районного онколога. В отдаленном послеоперационном периоде, пациенты, перенесшие ЭДПС по поводу раннего рака толстой кишки, сохранили привычный уровень и образ жизни, аналогичный дооперационному периоду, в том числе работоспособность.

Отдаленные результаты проведенного лечения пациентов основной группы оценивались на основании динамического наблюдения в послеоперационном периоде, включающего эндоскопический и лучевые методы контроля согласно плану, описанному в параграфе 2.4. Учитывалась общая, безрецидивная и опухоль-специфическая выживаемость. Прогрессирования или местного рецидива рака толстой кишки у этих пациентов не выявлено. Одна пациентка из данной группы умерла более чем через 5 лет после проведенного лечения по причине впервые выявленной и спрессиоровавшей глиобластомы головного мозга. Таким образом, показатель 1-летней и 3-летней общей, безрецидивной и опухоль-специфической выживаемости в основной группе составил 100% (165 пациентов).

3.2 Результаты лечения пациентов контрольной группы

3.2.1 Непосредственные результаты лечения пациентов контрольной группы

Контрольную группу составили 70 пациентов, 33 (47,1%) мужчины и 37 (52,9%) женщин, возрастом от 27 до 85 лет (средний возраст $65,7 \pm 10,3$), которым в качестве лечения раннего рака толстой кишки была выполнена открытая или лапароскопически-ассистированная резекция толстой кишки с регионарной лимфодиссекцией (таблица 4). В 31 (44,3%) случаях новообразование располагалось в прямой кишке и ректосигмоидном отделе, у 39 (55,7%) пациентов – в ободочной кишке (рисунок 11, таблица 3). Размер образований составил от 1,5 до 10 см (медианное значение 2,5 (2;4) см). По гистологическому типу все опухоли являлись дифференцированным типом аденокарциномы (аденокарцинома low grade), у 3 (4,3%) пациентов был выявлен компонент муцинозной аденокарциномы (у двоих с глубиной инвазии опухоли T1b и у одного – T1a). Характеристика распределения опухолей по глубине инвазии в контрольной группе представлены в таблице 9.

Таблица 9 – Глубина опухолей инвазии у пациентов контрольной группы

Глубина инвазии опухоли	n, %
pTis	16 (22,9%)
pT1:	54 (77,1%):
pT1a	26 (37,1%)
pT1b	28 (40%)
Всего	70 (100%)

Из представленных в таблице данных, следует, что T1b опухоли – с инвазией подслизистого слоя более чем на 1000 мкм выявлены у 28 (40%) больных.

Лимфоваскулярная инвазия карциномы у пациентов данной группы выявлена у 5 (7,1%) человек, при этом у всех имелось сочетание с глубокой инвазией подслизистого слоя и в одном случае – сочетание с почкованием опухоли 2 степени. Высокая степень почкования опухоли отмечена у 2 (2,9%) пациентов, у обоих в сочетании с глубиной инвазии T1b, и в одном – с лимфоваскулярной инвазией. Таким образом у 29 (41,4%) пациентов основной группы, аденокарцинома имела один (22 (31,4%)) или несколько (7 (10%)) факторов риска поражения лимфатических узлов. Из 70 больных, у 4 (5,7%) были выявлены метастазы в регионарных лимфатических узлах (у трех пациентов опухоли размером 2 см локализовались в сигмовидной кишке и имели глубину инвазии более 1000 мкм, LVI-, Vd1; у одного пациента дифференцированная аденокарцинома прямой кишки размерами 2,5 см имела инвазию более 1000 мкм при отсутствии других факторов риска метастазирования).

При оценке затраченного на проведение оперативного вмешательства времени, в группе хирургического лечения медианное значение составило 140 (120;180) минут. Средняя кровопотеря составила 135 ± 100 мл, при этом в 2 (2,9%) случаях в ходе вмешательства потребовалась гемотрансфузия. Интраоперационные осложнения в данной группе отмечено у 1 (1,4%) больного раком сигмовидной кишки. Так, во время операции было отмечено кровотечение из зоны анастомоза, для купирования которого потребовалась конверсия доступа с лапароскопического на нижнюю срединную лапаротомию. Других интраоперационных осложнений в группе зарегистрировано не было (таблица 10). Осложнения в раннем послеоперационном периоде выявлены и купированы у 25 пациентов (35,7%), из которых у 12 (17%) при вмешательствах на ободочной кишке и у 13 (18,6%) – на прямой кишке. Осложнения класса 1-2 Clavien-Dindo выявлены и купированы у 7 пациентов (10%), из них у 5 (7,1%) после резекции ободочной и 2 (2,9%) прямой кишки. В этой группе встречались такие осложнения, как дизурические расстройства, нарушение функции почек, инфекции мочевыделительных путей, парез кишечника и тромбоэмболия мелких ветвей легочной артерии.

Таблица 10 – Осложнения у пациентов контрольной группы

Тип осложнений	n, (%)	Всего, n, (%)
Интраоперационные:		
– кровотечения	1 (1,4)	1 (1,4)
Осложнения раннего послеоперационного периода:		
– транзиторные дизурические расстройства, нарушение функции почек, инфекции мочевыделительных путей, парез кишечника и тромбоэмболия мелких ветвей легочной артерии;	7 (10)	25 (35,7)
– формирование пресакрального абсцесса после передней резекции прямой кишки, инфицирование послеоперационной раны;	2 (2,9)	
– несостоятельность швов анастомоза;	8 (11,4)	
– кровотечение из анастомоза;	3 (4,3)	
– кровотечение из острой язвы луковицы 12 п.к.;	1 (1,4)	
– тяжелые инфекции послеоперационной раны;	2 (2,9)	
– острая кишечная непроходимость;	1 (1,4)	
– несостоятельность шва, флегмона забрюшинного пространства, острая почечная недостаточность	1 (1,4)	
Осложнения позднего послеоперационного периода:		
– рубцовые стенозы анастомоза;	3 (4,3)	4 (5,7)
– свищ с поверхностью кожи	1 (1,4)	
Всего, n, (%)		30 (42,8)

Осложнения класса 3а развились у 2 пациентов (2,9%): формирование пресакрального абсцесса после передней резекции прямой кишки, потребовавшего дренирования под ультразвуковым контролем; инфицирование

послеоперационной раны после открытой левосторонней гемиколэктомии, для купирования которого проводились санации раны и антибактериальная терапия. Осложнения 3b класса выявлены у 15 пациентов (21,4%). Так, у 8 больных была отмечена несостоятельность швов анастомоза, из которых у 4 после передней резекции прямой кишки, у 3 после резекции сигмовидной кишки, еще у одного после правосторонней гемиколэктомии. Для купирования данных осложнений, пяти больным потребовалось повторное хирургическое вмешательство, по результатам которого, в двух случаях были сформированы концевая сигмостома и илеостома соответственно, а трем для купирования шва несостоятельности сигморектоанастомоза была применена эндоскопическая вакуумная внутрипросветная терапия. Еще у 3 пациентов в раннем послеоперационном периоде было отмечено кровотечение из анастомоза, последние купированы путем эндоскопического гемостаза. Также, эндоскопический гемостаз был успешно применен еще одному пациенту данной группы по поводу кровотечения из острой стрессорной язвы двенадцатиперстной кишки. В данный класс осложнений также были отнесены пациенты с тяжелыми инфекциями послеоперационной раны, потребовавшие вакуумной терапии (2), и один случай острой кишечной непроходимости ввиду перекрута сигмовидной кишки, потребовавший повторной операции. Осложнение 4a класса классификации Clavien-Dindo развилось у одного пациента после резекции сигмовидной кишки в виде несостоятельности межкишечного анастомоза с флегмоной забрюшинного пространства и острой почечной недостаточностью, что потребовало релапаротомии и длительного лечения пациента в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии. Распределение осложнений раннего послеоперационного периода в контрольной группе по классификации Clavien-Dindo представлено в таблице 11.

Таблица 11 – Осложнения раннего послеоперационного периода у пациентов контрольной группы по Clavien-Dindo

Класс осложнений по Clavien-Dindo	Локализация вмешательства		Всего
	прямая кишка	ободочная кишка	
1-2, n (%)	2 (2,9)	5 (7,1)	7 (10)
3a, n (%)	1 (1,43)	1 (1,43)	2 (2,9)
3b, n (%)	10 (14,3)	5 (7,1)	15 (21,4)
4a, n (%)	0	1 (1,4)	1 (1,4)
4b-5, n (%)	0	0	0
Всего, n (%)	13 (18,6)	12 (17,1)	25 (35,7)

Осложнения позднего послеоперационного периода в контрольной группе отмечены у 4 (5,7%) пациентов. Так, у 3 (4,3%) больных после передней резекции прямой кишки с превентивной илеостомой по Торнболл, развилась рубцовая стриктура сигморектоанастомоза, выявленная при контрольном осмотре перед восстановлением кишечной непрерывности. Просвет анастомоза у всех пациентов был восстановлен при помощи эндоскопической комбинированной дилатации в объеме от 1 до 4 сеансов. После достижения адекватного диаметра просвета, всем троим была выполнена повторная операция с целью ликвидации илеостомы. Еще у одного больного, после резекции сигмовидной кишки, осложненной несостоятельностью межкишечного анастомоза, сформировался свищ с поверхностью кожи, последний был иссечен.

3.2.2 Отдаленные результаты наблюдения пациентов контрольной группы

Ранний послеоперационный период больных контрольной группы составлял 24 часа, в это время пациенты находились в палате интенсивной терапии, после

чего, при отсутствии данных за осложнения, переводились в отделение абдоминальной онкологии. Пациентам в послеоперационном периоде, как в реанимации, так и на профильном отделении, проводилась профилактика тромбоэмболических осложнений, противоболевая терапия нестероидными противовоспалительными препаратами, а при необходимости назначались наркотические анальгетики и антибиотики. При неосложненном течении послеоперационного периода, в среднем, госпитализация составляла 10-14 дней. Оценивая уровень жизни пациентов данной группы в отдаленном послеоперационном периоде, необходимо отметить, что после вмешательств на прямой кишке, дизурические явления наблюдались у 3 (4,2%) больных, однако, через 6 месяцев расстройство сохранилось только у одного пациента. Также, у одного больного в послеоперационном периоде развилось и не купировалось за период наблюдения недержание мочи. Фекальная инконтиненция наблюдалась у 5 (7,1%) пациентов после тотальной мезоректумэктомии, у 2 (2,8%) симптом сохранился в отдаленном периоде. Резекция толстой кишки по поводу раннего рака у 27 (38,6%) пациентов данной группы закончилась формированием стомы: у 20 (28,6%) – временной, у 7 (10%) – постоянной. Важно также отметить, что сформированные колостомы, недержание мочи, дизурические явления, отмеченные выше у пациентов после проведенного хирургического лечения по поводу раннего рака толстой кишки, не благоприятно сказываются на их работоспособности, привычном образе и уровне жизни. В контрольной группе больных (70), у всех период наблюдения составил более 3 лет – 70 (100%), более 5 лет – у 49 (70%). У 1 (1,4%) больного раком сигмовидной кишки pT1bN1a (G1, LVI-, Vd1) период наблюдения составил 2 года, после чего, было выявлено прогрессирование заболевания в виде билобарного метастатического поражения печени, несмотря на проведенную паллиативную химиотерапию, пациент умер через 5 месяцев с момента прогрессирования от основного заболевания. Таким образом, в контрольной группе стандартного хирургического лечения раннего рака толстой кишки показатель 1-летней общей, безрецидивной и опухоль-специфической выживаемости составил 100%, показатель 3-летней выживаемости – 98,6%.

3.3 Сравнительный анализ результатов эндоскопического и хирургического лечения раннего рака толстой кишки

В ходе исследования, был проведен сравнительный анализ данных результатов лечения раннего рака толстой кишки методом ЭДПС и стандартной хирургической резекции. Основные результаты анализа приведены в сводной таблице 12.

Таблица 12 – сравнительная характеристика основной и контрольной групп в лечении раннего рака толстой кишки.

Наименование групп	Основная группа	Группа контроля	p
Количество пациентов	165	70	
Возраст, лет	64,03±9,18	65,75±10,26	0,206
Пол (мужчины/женщины)	62/103	33/37	0,171
Размер опухоли, см	3 (2,5;5)	2,5 (2;4)	0,0046
Локализация, n (%)			
– ободочная кишка;	70 (42,4%)	39 (55,7%)	0,06
– прямая кишка и ректосигмоидный отдел	95 (57,6%)	31 (44,3%)	
Длительность операции, мин, медиана (квартили)	110 (60;150)	140 (120;180)	<0,0001
Кровопотеря, мл	10±4	135±100	<0,0001
Осложнения, n (%)	14 (8,4%)	25 (35,7%)	<0,0001
Класс Clavien-Dindo 1-2	8 (4,8%)	7 (10%)	
Класс Clavien-Dindo 3a-4a	6 (3,6%)	18 (25,7%)	

Из представленных в таблице данных следует, что существенных различий по гендерному и возрастному составу в группах не отмечено. Относительно размеров удаляемых образований можно отметить, что в основной группе размер опухоли составил 3 (2,5;5) см, в группе контроля – 2,5 (2;4) см. Группы значительно различались, с преобладанием размера в основной группе ($p=0,0046$). Важно отметить, что применение эндоскопической диссекции в подслизистом слое позволило удалить все новообразования единым фрагментом с сохранением чистых горизонтальных границ резекции, вне зависимости от размера, сложности локализации и распространения по окружности, это свидетельствует о возможности применения метода для радикального удаления любых ранних эпителиальных опухолей.

При сравнительном анализе затраченного времени на операцию установлено, что продолжительность вмешательства в основной группе была значительно меньше, чем в группе контроля, см. рисунок 15.

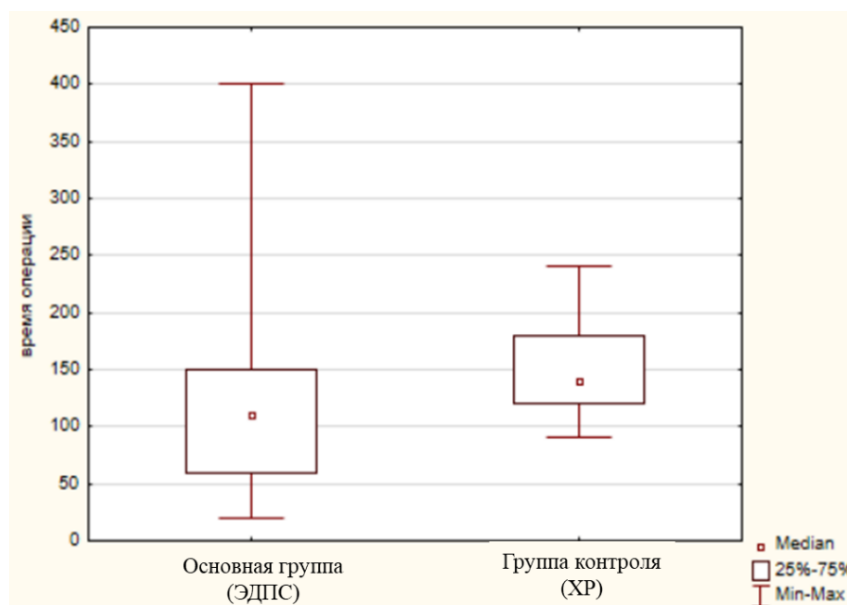


Рисунок 15 – Диаграмма размаха распределения времени операции по группам

Интраоперационная кровопотеря в основной группе была статистически значительно меньше по сравнению с контрольной ($<0,0001$). Сравнительный анализ интраоперационных осложнений в группах не показал статистически значимого

различия ($p=0,212$), вместе с тем, в группе ЭДПС отсутствовали осложнения, повлиявшие на тактику лечения, или течение послеоперационного периода, в то время как в хирургической группе у одного пациента потребовалась конверсия доступа и было отмечено незначительное отклонение от нормы на раннем послеоперационном сроке (1 класс по Clavien-Dindo).

В группе эндоскопической диссекции в подслизистом слое в раннем послеоперационном периоде осложнения развились у 14 пациентов (8,4%), среди которых у 4 (2,4%) развилось кровотечение из послеоперационного дефекта слизистой, купированы путем эндоскопического гемостаза клипированием, еще у 2 (1,2%) пациентов на первые сутки развилась перфорация стенки поперечной ободочной кишки, устранены путем лапаротомии. В контрольной группе осложнения в раннем послеоперационном периоде выявлены у 25 пациентов (35,7%). Внимания заслуживают осложнения 3b класса, которые выявлены у 15 (21,4%) больных, так у 8 из них была отмечена несостоятельность швов анастомоза: для купирования данных осложнений 5-ти больным потребовалось повторное хирургическое вмешательство, по результатам которого, в двух случаях были сформированы концевая сигмостома и илеостома соответственно, а трем для устранения несостоятельности шва ректосигмоанастомоза была применена эндоскопическая вакуумная внутрипросветная терапия. Также, в данный класс осложнений были отнесены пациенты с тяжелыми инфекциями послеоперационной раны, потребовавшие вакуумной терапии (2), и один случай острой кишечной непроходимости, потребовавший повторной операции. Осложнение 4a класса по классификации Clavien-Dindo развилось у пациента после резекции сигмовидной кишки, в виде несостоятельности межкишечного анастомоза с флегмоной забрюшинного пространства и острой почечной недостаточностью, которое потребовало релапаротомии и длительного лечения пациента в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии.

Таблица 13 – сравнительная оценка осложнений раннего послеоперационного периода в основной (ОГ) и контрольной (КГ) группах по шкале Clavien-Dindo

Группа	Степень по шкале Clavien-Dindo					Всего
	0 (без осложнений)	1-2	3a	3b	4a	
ОГ	151 (91,52%)	8 (4,85%)	4 (2,42%)	2 (1,21%)	0	165
КГ	45 (64,29%)	7 (10%)	2 (2,9%)	15 (21,43%)	1 (1,43%)	70
Всего	196	15	6	17	1	235

При сравнительном анализе осложнений раннего послеоперационного периода, можно утверждать, что эндоскопическая диссекция в подслизистом слое сопряжена с меньшим количеством осложнений, по сравнению с классическими хирургическими резекциями, различия являются статистически значимыми ($p < 0,0001$, точный критерий Фишера, таблица 13). Данное утверждение, также значимо, в том числе и при сравнении локализаций вмешательств в представленных группах: в ободочной кишке – $p = 0,028$; в прямой кишке и ректосигмоидном отделе – $p < 0,0001$ (точный критерий Фишера). Также, стоит отметить, что тяжелые осложнения, класса 3a и выше, в основной группе встречались реже, чем в контрольной (6 (42,9%) пациентов из 14 против 18 (72,0%) пациентов из 25), а при вмешательствах на прямой кишке и ректосигмоидном отделе, это различие имело статистическую значимость ($p = 0,027$).

Осложнения позднего послеоперационного периода развились у 5 (3%) пациентов основной группы и у 4 (5,7%) пациентов группы контроля, при сравнении, различие в группах не показало статистической значимости ($p = 0,628$). Таким образом, при сравнительном анализе безопасности ЭДПС и классических хирургических методов лечения раннего рака толстой кишки, можно утверждать, что малоинвазивная методика эндоскопической диссекции сопряжена с значительно меньшими рисками развития ранних послеоперационных осложнений, по сравнению с классической хирургической резекцией.

При оценке в группе эндоскопической диссекции в подслизистом слое из 165 пациентов 134 (81,2%) были пролечены радикально, а у 31 (18,8%) выявлены факторы риска поражения лимфатических узлов, что требовало дополнительного лечения. В контрольной группе, без учета осложнений и качества жизни в отдаленном послеоперационном периоде, эффективность проведенного хирургического лечения составила 100%. По критерию радикальности лечения группа контроля статистически значимо преобладала над основной группой ($p=0,00001$, точный критерий Фишера), однако, после оценки отдаленных результатов, можно утверждать, что у пациентов, у которых после ЭДПС были выявлены факторы риска, эндоскопическое лечение не привело к ухудшению результатов лечения и онкоспецифической выживаемости, не смотря на суммирование рисков эндоскопической и хирургической методик

Такой расчет был проведен на основании статистических данных результатов основной группы, где 134 пациента были пролечены радикально, а у 31 были выявлены факторы неблагоприятного прогноза. За основу были приняты осложнения класса 3a и выше по Clavien-Dindo, которые в группе эндоскопической диссекции составили 4,2%, а в группе хирургической резекции 25,7%. Таким образом, в гипотетической ситуации, где пациентам с выявленными факторами риска (31) после эндоскопического лечения, была выполнена радикальная операция, вероятность тяжелых осложнений для группы в целом составила 9,2%, что в 2,8 раз меньше, чем в ситуации, если все 165 человек подверглись бы резекции кишки. Этот факт свидетельствует о целесообразности первоочередного применения малоинвазивного эндоскопического лечения методом ЭДПС для группы раннего рака толстой кишки.

При оценке отдаленных результатов после ЭДПС и резекции кишки выявлено, что в основной группе вмешательство не привело к изменению уровня жизни, в то время, как в контрольной группе временное снижение уровня жизни отмечено у 36 (51,4%), а стойкое у 11 (15,7%) пациентов, данная разница является статистически значимой ($p<0,001$).

Показатель однолетней и трехлетней общей, безрецидивной и опухоль-специфической выживаемости в основной группе составил 100% (165 пациентов). Показатели однолетней и трехлетней общей, безрецидивной и опухоль-специфической выживаемости в группе контроля составил 100%, 100%, 100% и 98,6%, 98,6%, 98,6% соответственно (таблица 14).

Таблица 14 – Сравнительная оценка результатов отдаленного наблюдения пациентов в группах

Выживаемость	Основная группа		Группа контроля	
	1 год	3 года	1 год	3 года
Общая, n (%)	165 (100)	165 (100)	70 (100)	69 (98,6)
Безрецидивная, n (%)	165 (100)	165 (100)	70 (100)	69 (98,6)
Опухоль-специфическая, n (%)	165 (100)	165 (100)	70 (100)	69 (98,6)

При статистическом анализе выявлено, что отдаленные результаты в группе эндоскопической диссекции в подслизистом слое и в группе хирургической резекции толстой кишки с лимфодиссекцией значимо не различались, $p=0,3$, точный критерий Фишера. Важно то, что несомненным достоинством ЭДПС является малоинвазивность метода, позволившая в послеоперационном периоде сохранить высокий уровень жизни пациентов и ее привычный образ, при сохранении необходимых онкологических принципов.

Глава 4

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

В данной главе представлен анализ результатов лечения основной и контрольной групп пациентов с ранним раком толстой кишки: радикальности, осложнений, отдаленных результатов наблюдения. Также, в данной главе уточнены показания и противопоказания к данным операциям. На основании проведенного исследования выработан алгоритм диагностики и выполнения ЭДПС при раннем раке толстой кишки.

4.1 Анализ радикальности эндоскопической диссекции в подслизистом слое в лечении раннего рака толстой кишки

За основу принципов радикальности проведенной эндоскопической диссекции в подслизистом слое пациентам с ранним раком толстой кишки, были приняты следующие критерии: моноблочность удаляемого препарата, отсутствие опухоли в краях резекции, отсутствие факторов риска лимфогенного метастазирования, таких как глубокая инвазия подслизистого слоя, поражение лимфатических и кровеносных капилляров, высокая степень почкования опухоли, неблагоприятные гистологические типы опухолей. По результатам исследования основной группы все опухоли были удалены единым блоком. Во всех случаях горизонтальные края резекции были интактны, однако, в 12 (7,3%) случаях при pT1b карциноме, отмечалось наличие опухоли в глубоком крае. Таким образом, частота моноблочного удаления составила 100%, а удаление в пределах здоровых тканей 92,7%. Полученные нами результаты по частоте удаления единым блоком превышают результат исследователей L. Qu et al. (2021) и H. Zhao et al. (2020) – 89,2% и 95% соответственно. Относительно интактности краев резекции, результаты

нашего исследования сопоставимы с данными метаанализа Н. Zhao et al. (2020) – 93,2%.

В основной группе из 165 пациентов, 134 (81,2%) было произведено радикальное лечение, а у остальных 31 (18,8%) имелись вышеперечисленные факторы риска поражения лимфатических узлов (таблица 6). L. Qu et al. (2021) продемонстрировали частоту радикального эндоскопического удаления 92,3%, что выше, чем в нашем исследовании, однако, может быть связано с меньшей численностью выборки (65 пациентов). Рецидива опухоли после ЭДПС за период наблюдения не выявлено.

Полученные результаты ЭДПС свидетельствуют о достаточно высоком уровне радикальности проведенных операций больным основной группы.

4.2 Осложнения эндоскопической диссекции в подслизистом слое, их анализ и пути профилактики

Эндоскопическая диссекция в подслизистом слое в толстой кишке является технически сложной процедурой, что обусловлено в том числе и анатомическими особенностями органа: тонкой стенкой, ограниченным пространством, выраженной смещаемостью, наличием складок и изгибов. Данная методика используется для лечения крупных и сложно-локализованных новообразований, в связи с чем, не исключены осложнения при ее выполнении. К основным осложнениям ЭДПС относят: кровотечения, перфорации, рубцовые стенозы просвета кишки в проекции диссекции.

Кровотечения во ходе ЭДПС развиваются в связи с непосредственным пересечением сосуда и, на наш взгляд, являются обычным явлением, не относящимся к осложнениям. Клинически значимые интраоперационные кровотечения в основной группе, которые изменили ход операции, или потребовали дополнительные манипуляции, не отмечены. Согласно метаанализу

Е. Akintoye et al. (2016), средняя частота отсроченного кровотечения – 2,1% (95% ДИ, 1,6-2,6%), хотя разброс этих цифр достаточно велик, от 0% до 11,9% [34, 74]. Исследования Н. Ogiyama et al. (2018) и Н. Harada et al. (2017) продемонстрировали эффективность эндоскопического ушивания дефекта слизистой для снижения риска отсроченного кровотечения, однако, необходимо отметить, что при крупных площадях диссекции, устранить раневую поверхность затруднительно. По результатам нашего исследования, кровотечение на 1-2 сутки раннего послеоперационного периода были отмечены у 4 (2,4%) пациентов (таблица 8): в прямой кишке – 2 (1,2%) и в восходящей ободочной кишке – 2 (1,2%), что не противоречит результатам метаанализа Е. Akintoye et al. (2016). У всех больных данные осложнения были купированы путем эндоскопического гемостаза при помощи клипс, кровопотеря не была клинически значимой и не потребовала гемотрансфузии. Чтобы избежать этого нежелательного явления, на наш взгляд, а также по мнению ряда авторов [72, 130], во время выполнения ЭДПС необходимо отдавать предпочтение превентивной коагуляции сосуда перед его пересечением, а при контрольном осмотре ложа удаленной опухоли, клипированию некровотокающих крупных и перфорантных сосудов. Полного ушивания всей зоны диссекции нами не предпринималось.

Осложнения в виде перфорации стенки кишки в группе ЭДПС были отмечены у 10 (6%) пациентов, среди которых: интраоперационные составили 8 (4,8%); отсроченные – 2 (1,2%). Интраоперационные перфорации во всех случаях были устранены с помощью эндоскопических клипс в ходе операции и не сказались на течении послеоперационного периода. Частота интраоперационных и послеоперационных перфораций, согласно метаанализу Е. Akintoye et al. (2016) составила 4,2% (95% ДИ, 3,5-5,0%) и 0,22% (95% ДИ, 0,11-0,46%) соответственно, при этом цифры варьируются от 1,4% до 20,4% [13, 40, 57]. К факторам риска интраоперационных перфораций относят крупный размер опухоли, расположение ее в ободочной кишке (особенно в слепой и сигмовидной), наличие фиброза в подслизистом слое, малый опыт хирурга [29, 57, 105, 109]. В наших случаях причинами интраоперационных перфораций явились, как достаточно большие

размеры новообразований (2-17 см; медиана 3,7 (2;7) см), так и наличие фиброзных изменений в ложе опухоли, как следствие предыдущих манипуляций (у 2 пациентов). Учитывая потенциальную возможность развития перфорации стенки во время ЭДПС в толстой кишке, на наш взгляд, необходима хорошая подготовка кишечника, использование инсуффляции CO₂, достаточную оснащенность инструментами для устранения осложнений, и ЭХВЧ блоком со смешанными эндоскопическими режимами.

Причиной отсроченных перфораций у двух пациентов, по нашему мнению, подтвержденному данными J. Maple et al. (2015) и K. Hirasawa et al. (2015), явилось избыточное действие электрического тока на стенку кишки при коагуляционном гемостазе, что повлекло развитие перитонита и потребовало экстренной хирургической операции. Для снижения риска развития перфорации в послеоперационном периоде, необходимо избегать травматизации мышечной оболочки за счет использования растворов для инъекции повышенной вязкости, позволяющих формировать длительное насыщение подслизистого слоя, аккуратно устранять все дефекты, превентивно клипировать зоны повышенной коагуляции.

В основной группе после эндоскопической диссекции в подслизистом слое у 5 (3%) пациентов развились рубцовые стриктуры. Данное осложнение встречается в отдаленном послеоперационном периоде с частотой 0,49% после ЭДПС в толстой кишке, при этом риск повышается до 71,4% при иссечении 90% окружности и более [22, 85]. В нашем исследовании во всех случаях опухоли имели циркулярный или субциркулярный характер, располагались в прямой кишке. Учитывая особенности распространения опухоли, данное осложнение было прогнозируемым. Чтобы избежать развития клинически значимого стеноза, эти пациенты были приглашены для контрольного эндоскопического исследования через 14-28 дней после операции. При формировании сужения менее 13 мм (наружный диаметр стандартного колоноскопа), или при появлении признаков нарушения пассажа кишечного содержимого, им проводилась баллонная дилатация стриктуры под эндоскопическим контролем в амбулаторных условиях (2-11 сеансов). Развитие

данного осложнения в группе настоящего исследования превышает данные литературного обзора Т. Hayashi (2017), Y. Ohara (2016), которые описывают до 71,4% стенозов после удаления более 90% окружности слизистой, однако, в нашей ситуации данное превышение может быть связано с большей протяженностью послеоперационного дефекта слизистой.

4.3 Отдаленные результаты наблюдения в основной группе и их анализ

Показатель 1-летней и 3-летней общей, безрецидивной и опухолевоспецифической выживаемости в основной группе составил 100% (165 пациентов). Полученные результаты соответствуют данным выживаемости после ЭДПС при раннем раке толстой кишки у R. Mounzer (2015), H. Zhao (2020), K. Kim (2022), где данный критерий варьировал от 91,5% до 97,5%. Онкологическую безопасность эндоскопической диссекции в подслизистом слое можно оценить у 148 (89,7%) пациентов (134 пациента пролеченных радикально и 14 пациентов, отказавшихся от дополнительного лечения в пользу динамического наблюдения), прогрессирования или рецидива у этих пациентов не выявлено.

4.4 Показания к выполнению эндоскопической диссекции в подслизистом слое при раннем раке толстой кишки

4.4.1 Анализ результатов предоперационного и окончательного патоморфологического исследования пациентов основной группы

По данным предоперационного эндоскопического осмотра в HD-качестве с использованием узкого спектра света и оптического увеличения, структура

новообразований в группе эндоскопического лечения была оценена следующим образом: 68 (41,2%) предположительно аденоматозного характера; 84 (50,9%) имели участки, соответствующие дисплазии высокой степени или карциноме *in situ*; 13 (7,9%) опухолей имели очаги, визуально соответствующие T1 карциноме. Расхождение данных эндоскопической картины и окончательного патоморфологического исследования выявлено у 93 (56,4%) пациентов, при этом у 86 (52,1%) послеоперационное гистологическое исследование привело к выявлению более глубокой инвазии, а у 7 (4,2%) наоборот. Кроме того, в группе, где эндоскопическая картина соответствовала доброкачественной опухоли у 6 (8,8%) пациентов подтвердилась карцинома с глубиной инвазии T1, а в группе, где эндоскопически определялась интрамукозальная карцинома, T1 при заключительном морфологическом исследовании выявлен у 32 (38,1%) пациентов. У одного пациента на предоперационном этапе, опухоль была верифицирована как дифференцированная аденокарцинома, а по данным заключительного исследования были выявлены обширные фокусы муцинозной карциномы в сочетании с глубокой инвазией подслизистого слоя. Учитывая то, что малигнизация аденоматозной неоплазии происходит не одновременно на всей площади поверхности, вариабельность эффективности эндоскопической оценки опухоли зависит от расположения фокусов малигнизации в новообразовании, которые могут быть скрыты в глубине массива узлового компонента, что наблюдалось в 84% LST-G-NM по данным T. Uraoka et al. (2006). В негранулярных новообразованиях в 72% случаев участок карциномы располагался в области депрессии, а в 28% мультифокально или в области лимфоидных фоликулов [120].

По данным заключительного послеоперационного гистологического исследования биоптатов, у всех 165 больных основной группы был установлен морфологический диагноз аденокарциномы, среди которых у 118 (71,5%) – *in situ*, а у 47 (28,5%) – T1, а по результатам предоперационного патоморфологического исследования дифференцированная аденокарцинома или карцинома *in situ* была подтверждена у 108 (65,5%) пациентов, а у 57 (34,5%) опухоль верифицировалась, как аденома с дисплазией низкой степени (Low Grade). Таким образом,

расхождение заключения предоперационного и окончательного патоморфологического исследования выявлено в 57 (34,5%) случаев, при этом у 6 (10,5%) была выявлена аденокарцинома с инвазией в подслизистый слой (pT1). Аналогичные расхождения отмечали как зарубежные исследователи (Hwang M.J. et al. (2018) в 44,1%), так и отечественные. С.В. Чернышов с соавторами (2022) при исследовании раннего рака прямой кишки в 41% случаев по предоперационной гистологической оценке верифицировали опухоль как аденому. М. Hwang et al. (2018) также продемонстрировали расхождение патоморфологических заключений в 44,1%, в 29,7% диагноз был утяжелен, при этом в 16,5% доброкачественный характер новообразования был опровергнут. Данные исследователи отмечали при этом крупные размеры образований, как независимый фактор риска гистологической недооценки на предоперационном этапе. При анализе нашей базы данных, также выявлена статистически значимая связь разночтений с гранулярным латерально-распространяющимся типом опухоли ($p=0,00006$, точный критерий Фишера, таблица 15) и крупным размером ($p=0,000015$, критерий Краскела-Уоллиса).

Таблица 15 – соотношение расхождения до- и послеоперационного гистологического диагноза в зависимости от макроскопического типа опухоли

Макроскопический тип опухоли (Парижская классификация, 2004 г.)	Расхождение гистологического диагноза до- и послеоперационного исследования		Всего по типу
	нет расхождения	есть расхождение	
Преимущественно плоский (0-IIa, 0-IIa+IIc), n (%)	4 (80)	1 (20)	5 (100)
Преимущественно экзофитный на широком основании (0-Is, 0-Is+IIc), n (%)	12 (92,31)	1 (7,69)	13 (100)

Продолжение таблицы 15

Макроскопический тип опухоли (Парижская классификация, 2004 г.)	Расхождение гистологического диагноза до- и послеоперационного исследования		Всего по типу
	нет расхождения	есть расхождение	
Преимущественно экзофитный на узком основании (0-Ip, 0-Isp), n (%)	28 (93,33)	2 (6,67)	30 (100)
LST-G-H, n (%)	4 (26,67)	11 (73,33)	15 (100)
LST-G-NM, n (%)	40 (54,79)	33 (45,21)	73 (100)
LST-NG-FE, n (%)	4 (80)	1 (20)	5 (100)
LST-NG-PD, n (%)	16 (66,67)	8 (33,33)	24 (100)
Всего	108	57	165

Медианное значение размера в группе без расхождения составило 3 (2;4) см, в группе с расхождением – 4 (3;6) см (рисунок 16).

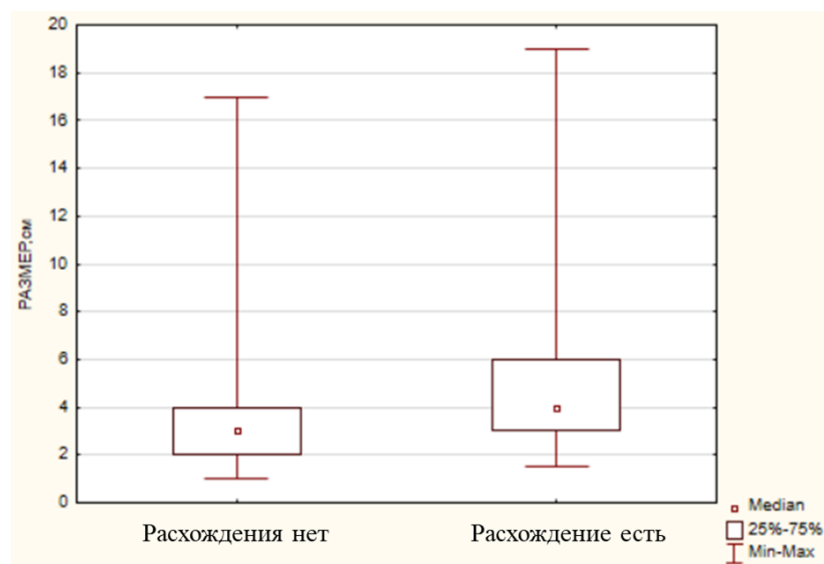


Рисунок 16 – Диаграмма размаха распределения размера опухоли в группах без расхождения и с расхождением эндоскопической и гистологической картины

Анализируя вышеуказанные результаты, можно заключить, что данные расхождения предоперационной и послеоперационной оценки, как морфологической, так и эндоскопической картины, более характерно для крупных опухолей (более 3 см) с гранулярной и нодулярно-смешанной поверхностью, которые наиболее сложны для визуальной оценки и поиска фокусов нарушения микрососудистого и ямочного рисунка. Эти данные легли в основу коррекции показаний для ЭДПС.

Несмотря на значительное расхождение до- и послеоперационных результатов, дооперационная визуальная и гистологическая оценка в большом проценте случаев совпадали между собой (совпадение доброкачественности в 82,5%, совпадение злокачественности в 80,5%), $p < 0,0001$, точный критерий Фишера, таблица 16.

Таблица 16 – соотношение данных предоперационной гистологической и эндоскопической картины в основной группе

Предоперационное гистологическое заключение	Эндоскопическая картина			Всего
	без признаков карциномы	с признаками интрамукозальной карциномы	с признаками инвазии в подслизистый слой	
Карцинома не выявлена, n (%)	47 (82,46)	9 (15,79)	1 (1,75)	57 (100)
Карцинома выявлена, n (%)	21 (19,44)	75 (69,44)	12 (11,11)	108 (100)
Всего	68	84	13	165

Вероятнее всего, этот факт свидетельствует о прицельном выполнении биопсии из участков, подозрительных в отношении злокачественных изменений. Соответственно, если эндоскопическая картина негативна в отношении

малигнизации и не было субстрата для прицельной биопсии, то и морфологическое исследование с большой долей вероятности аденокарциному не выявит, что еще раз подтверждает большую значимость детального эндоскопического исследования в HD-качестве изображения с виртуальной хромоскопией на предоперационном этапе. Таким образом, при небольших размерах и достаточной визуализации всей поверхности новообразования, эндоскопические методы диагностики с высокой степенью вероятности могут определить предполагаемый патоморфологический тип опухоли и глубину ее инвазии, вместе с тем, при массивных опухолях, или гранулярных образованиях, чувствительность методики падает, но сохраняется специфичность. Этот факт может отражаться на различиях в дооперационном и послеоперационном патоморфологическом заключении ввиду недостаточно точной прицельной биопсии при отсутствии визуально-измененного участка, что было также отмечено исследователями [22, 128].

Качественное патоморфологическое заключение с оценкой всех факторов риска поражения лимфатических узлов, играет первоочередную роль в стратификации рисков прогрессирования заболевания, особенно при аденокарциноме pT1. Такой расширенный патоморфологический анализ возможен только при удалении опухоли единым блоком, так как фрагментация приводит к затруднениям ориентации образования, значимым артефактам в области коагуляции или сдавления петель. Важно отметить, что в исследуемой группе пациентов доля инвазивной карциномы (pT1) составила почти половину (46,9%) среди тех, у кого на дооперационном этапе инвазия не предполагалась. Таким образом, выбор тактики пофрагментарного петлевого удаления на основании дооперационного гистологического заключения и визуальных характеристик, привел бы к фрагментации инвазивной карциномы и, следовательно, нерадикальному ее удалению. В связи с вышеизложенным, можно заключить, что не только верифицированные аденокарциномы (cTis-T1a), но и все крупные аденоматозные новообразования с гранулярной и нодулярно-смешанной поверхностью, в связи с высоким риском малигнизации, должны удаляться методом эндоскопической диссекции в подслизистом слое.

4.4.2 Анализ влияния локализации, размера и макроскопического типа опухоли на глубину инвазии раннего рака толстой кишки

С целью уточнения показаний к ЭДПС выполнялась оценка влияния локализации, размера и макроскопического типа опухоли на глубину ее инвазии. По результатам анализа послеоперационной гистологической картины не выявлено значимой взаимосвязи между глубиной опухолевой инвазии кишечной стенки и макроскопическим типом удаленной опухоли ($p=0,145$, точный критерий Фишера), таблица 17.

Таблица 17 – Распределение глубины опухолевой инвазии в зависимости от макроскопического типа раннего рака толстой кишки

Макроскопический тип опухоли (Парижская класс., 2004 г.)	Tis	T1a	T1b	Всего
Преимущественно плоский (0-IIa, 0-IIa+IIc)	4 (80%)	1 (20%)	0	5
Преимущественно экзофитный на широком основании (0-Is, 0-Is+IIc)	8 (61,5%)	2 (15,4%)	3 (23,1%)	13
Преимущественно экзофитный на узком основании (0-Ip, 0-Isp)	17 (56,7%)	4 (13,3%)	9 (30%)	30
LST-G-H	13 (86,6%)	1 (6,7%)	1 (6,7%)	15
LST-G-NM	58 (79,4%)	7 (9,6%)	8 (11%)	73
LST-NG-FE	5 (100%)	0	0	5
LST-NG-PD	13 (54,2%)	5 (20,8%)	6 (25%)	24
Всего	118 (71,5%)	20 (12,1%)	27 (16,4%)	165

Также не обнаружена связь этого фактора негативного прогноза с локализацией опухоли в прямой или ободочной кишке ($p=0,893$, точный критерий Фишера), таблица 18.

Таблица 18 – Распределение глубины опухолевой инвазии в зависимости от локализации раннего рака в толстой кишке

Локализация	Глубина инвазии			Всего
	Tis	T1a	T1b	
Ободочная кишка, n (%)	63 (57,80)	22 (20,18)	24(22,02)	109 (100)
Прямая кишка, n (%)	71 (56,35)	24 (19,05)	31 (24,6)	126 (100)
Всего	134	46	55	235

Данные настоящего исследования по этим параметрам соотносятся с данными литературного обзора [36, 68, 93].

Выявлена обратная взаимосвязь между размером и глубиной инвазии опухоли ($p=0,0001$): в группе Tis медианный размер составил 3,5 (2,5;5), T1a – 3 (2;4), T1b – 2 (2;4). Различие групп Tis и T1a по размеру также имеет статистическую значимость ($p=0,04$, критерий Краскела-Уоллиса), рисунок 17.

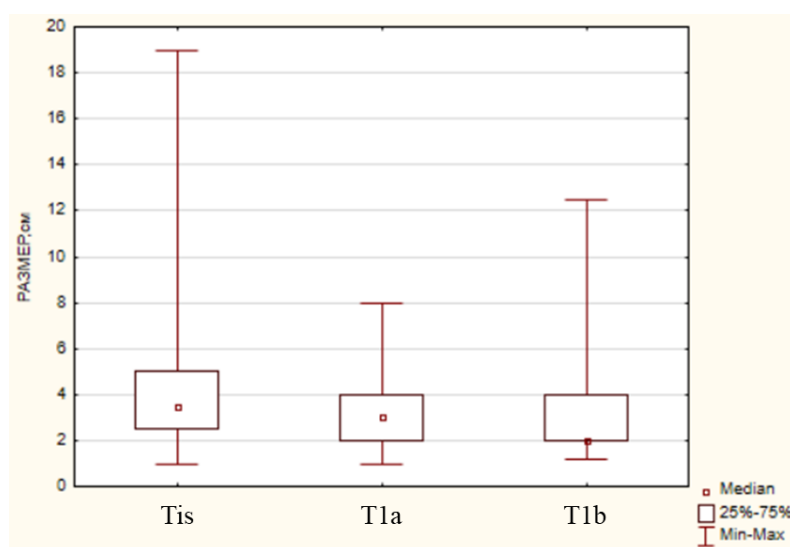


Рисунок 17 – Диаграмма размаха распределения размера опухоли по глубине инвазии в основной группе

Приведенные выше расчеты, демонстрируют отсутствие прямой статистически-значимой корреляции макроскопического типа и локализации раннего рака толстой кишки с глубиной инвазии кишечной стенки и наличие обратной взаимосвязи ее с размером опухоли, что подтверждает данные исследователей о более агрессивном характере рака кишки небольших размеров, включая рак *de novo* [89].

Эти данные свидетельствуют в пользу возможности применения малоинвазивной органосохраняющей методики эндоскопической диссекции в подслизистом слое в лечении раннего рака толстой кишки, вне зависимости от отдела, размера и макроскопического типа.

4.4.3 Показания к выполнению эндоскопической диссекции в подслизистом слое при раннем раке толстой кишки

Согласно Российским клиническим рекомендациям по лечению рака ободочной кишки от 2022 г. эндоскопическое лечение рекомендуется при аденокарциномах с инвазией в пределах слизистого и подслизистого слоев, с умеренной или высокой степенью дифференцировки. В рекомендациях по лечению рака прямой кишки показания к органосохраняющему, и, в том числе, эндоскопическому лечению, ограничены еще и размером опухоли не более 3 см, поражением не более 30% окружности кишки, подвижностью образования [1, 7].

Согласно Японскому руководству по лечению рака толстой кишки от 2019 года, показанием к эндоскопическому лечению являются интрамукозальные карциномы и карциномы с поверхностной инвазией любого размера и макроскопического типа, при этом, рекомендуется выполнение эндоскопической диссекции в подслизистом слое во всех случаях, где петлевое удаление единым блоком не представляется возможным [71].

К основным факторам риска лимфогенного метастазирования при лечении раннего рака толстой кишки методом ЭДПС относят глубину инвазии подслизистого слоя. ЭДПС является радикальным методом лечения для опухоли, локализованной в пределах слизистого и подслизистого слоя до 1000 мкм. В настоящее время нет диагностического метода, позволяющего с близкой к 100% достоверностью на дооперационном этапе оценить данный критерий, включая эндоскопический осмотр, эндоУЗИ, КТ и МРТ. Это свидетельствует о том, что на предоперационном этапе невозможно полностью исключить из группы органосохраняющего лечения пациентов с скрытой глубокой инвазией карциномы, и, остается вероятность выявления таковой на послеоперационном патоморфологическом исследовании, с последующей корректировкой тактики лечения. Кроме того, такие морфологические критерии, как лимфоваскулярная инвазия, дифференцировка опухоли, степень почкования опухоли, также являющиеся факторами риска лимфогенного метастазирования, становятся доступны объективной оценке только на послеоперационном морфологическом изучении удаленного препарата. Ввиду этого, принципиально важным аспектом органосохраняющего лечения раннего рака толстой кишки методом ЭДПС, является удаление опухоли кишки единым блоком с целью сохранения макропрепарата и возможности его точного микроскопического исследования. По результатам нашего исследования расхождение данных эндоскопической картины и окончательного патоморфологического исследования выявлено у 93 (56,4%) пациентов, при этом у 86 (52,1%) послеоперационное гистологическое исследование привело к выявлению более глубокой инвазии; где эндоскопическая картина соответствовала доброкачественной опухоли у 6 (8,8%) пациентов подтвердилась карцинома с глубиной инвазии T1, а в группе, где эндоскопически предполагалась интрамукозальная карцинома, T1 при заключительном морфологическом исследовании выявлен у 32 (38,1%) пациентов. Расхождение заключения предоперационного и окончательного патоморфологического исследования выявлено в 57 (34,5%) случаях, при этом у 6 (10,5%) была выявлена аденокарцинома с инвазией в подслизистый слой (pT1). Выявлено, что

расхождение предоперационной и послеоперационной оценки, как морфологической, так и эндоскопической картины, более характерно для крупных опухолей гранулярной и нодулярно-смешанной поверхностью ($p=0,00006$, точный критерий Фишера) и размером более 3 см ($p=0,000015$), что также отметил в исследовании U. Uraoko et al. (2006). Учитывая полученные результаты проведенного исследования, а также мнение ряда как отечественных, так и зарубежных авторов по данному вопросу, необходимо заключить, что показанием для выполнения ЭДПС являются не только подтвержденные аденокарциномы, но и аденомы с высоким риском выявления при послеоперационном патоморфологическом исследовании злокачественных участков, где петлевое удаление единым блоком не представляется возможным. В связи с чем, к этим показаниям определены: LST гранулярного нодулярно-смешанного и негранулярного типа, особенно с псевдодепрессией; ямочный и микрососудистый рисунок, характерный для подслизистой инвазии [72]. В нашем исследовании не было выявлено статистически значимой связи наличия инвазии подслизистого слоя от локализации ($p=0,893$) (точный критерий Фишера) и макроскопического типа опухоли ($p=0,145$) (точный критерий Фишера), а также выявлена обратная взаимосвязь между размером и глубиной инвазии опухоли ($p=0,0001$) (критерий Краскела-Уоллиса), что подтверждалось данными литературного обзора [36, 68, 93].

Таким образом, исходя из данных литературного обзора и результатах собственного исследования могут быть сформулированы следующие показания к выполнению эндоскопической диссекции в подслизистом слое при лечении раннего рака толстой кишки:

- дифференцированная аденокарцинома толстой кишки любого размера и локализации без эндоскопических, ультразвуковых и лучевых признаков глубокой инвазии (Tis, T1a);
- отсутствие регионарного и отдаленного метастазирования (N0M0);
- аденомы с высоким риском малигнизации, в частности LST гранулярно-смешанного и негранулярного типа, особенно с псевдодепрессией и крупными

экзофитными участками, размерами более 3 см, ямочным и микрососудистым рисунком, характерным для малигнизации.

4.5 Оценка влияния факторов риска на регионарное метастазирование раннего рака толстой кишки

Исходя из данных обзора литературных источников, к факторам риска лимфогенного метастазирования раннего рака толстой кишки с разной степенью доказательности относят: локализацию в прямой кишке, крупный размер удаляемой опухоли, поражение горизонтальных и вертикальных границ резекции, слизеобразующий гистологический тип и низкую дифференцировку, глубину инвазии подслизистого слоя более 1000 мкм, наличие лимфоваскулярной инвазии и почкование опухоли. Так, по данным Н. Wang et al. (2010) отмечалось, что биологические особенности рака толстой кишки могут различаться в зависимости от локализации: карциномы прямой кишки демонстрировали большую частоту поражения лимфатических узлов и местного рецидива, в том числе и после эндоскопической резекции по сравнению с опухолями ободочной кишки. Однако, К. Ichimasa et al. (2017) и R. Nascimbeni et al. (2002) опровергли эти данные, не обнаружив статистически значимых различий в группах опухолей ободочной и прямой кишки, заключив, что локализация новообразований не является фактором риска лимфогенного метастазирования. По результатам проведенного нами исследования, регионарные метастазы при локализации опухоли в прямой кишке были выявлены у 2 пациентов основной и 1 контрольной группы, в остальных трех случаях карциномы локализовались в ободочной кишке, что согласуется с результатами исследования К. Ichimasa et al. (2017) и R. Nascimbeni et al. (2002).

В ряде публикаций отмечается прямая зависимость увеличения риска поражения лимфатических узлов в зависимости от размера карциномы. Так, в

исследовании D. Ramai et al. (2021) в унивариативном и мультивариативном анализе 692 пациентов показано увеличение частоты поражения лимфатических узлов в опухолях более 1 см: при размере 1-1,9 см в 3 раза; 2-2,9 см в 2 раза; при размере более 3 см в 3 раза. Однако, по данным J. Song et al. (2022), где при более масштабном исследовании (2 697 пациентов), достоверная разница между опухолями менее и более 2 см в отношении риска метастазирования, отсутствовала. По результатам нашего исследования размер опухолей в основной группе варьировал от 1 до 19 см (медианное значение 3 (2,5;5) см, при этом, важно отметить, что регионарные метастазы были выявлены у двух, размер опухоли которых составлял 1,0 см и 2,0 см соответственно. В контрольной группе размеры карциномы составили от 2 до 2,5 см у пациентов с выявленным метастатическим поражением лимфатических узлов. Это свидетельствует о том, что размер удаляемой опухоли в рисках регионарного метастазирования не имеет решающего значения. Важно отметить, что ЭДПС позволяет единым блоком удалять эпителиальные образования любого размера, в том числе, и циркулярно-расположенные, что подтверждает мнение ряда авторов [97, 135].

Оценка глубины инвазии подслизистого слоя толстой кишки является одним из основополагающих факторов прогнозирования риска метастазирования опухоли и оценки радикальности локального иссечения [84, 101]. По данным проведенного мультицентрового исследования, K. Kitajima et al. (2004), демонстрирует нулевой риск лимфогенного метастазирования при инвазии опухоли в подслизистый слой менее чем на 1000 мкм (sm1-sm2) и отсутствии лимфоваскулярной инвазии. Многочисленные исследования, в том числе популяционные метаанализы определяют глубину подслизистой инвазии, как важный фактор для прогнозирования лимфогенного метастазирования, при этом уровень 1000 мкм от мышечной пластинки слизистой оболочки принимается как точка отсечения для определения глубокой инвазии [39, 104, 134]. В мультицентровом исследовании K. Kitajima et al. (2004) показали частоту лимфогенного метастазирования на уровне 1,3% при наличии глубокой инвазии подслизистого слоя, как единственного фактора риска. В нашем исследовании в основной группе глубина инвазии

подслизистого слоя T1b была отмечена у 27 (16,3%) пациентов, из них этот фактор, как единственный, отмечался у 21 (12,7%), а у 6 (3,6%) больных глубокая инвазия сочеталась с другими факторами риска лимфогенного метастазирования (таблица 6). В контрольной группе T1b опухоли выявлены у 28 (40%) больных, у 6 (8,6%) сочетались с другими известными факторами риска. Среди пациентов обеих групп с глубиной инвазии подслизистого слоя T1b без сочетания с другими факторами риска (43 пациента), после проведенного хирургического лечения у 5 пациентов (11,6%) были выявлены регионарные метастазы, что значительно превышает результаты мультицентрового исследования К. Kitajima et al. (2004) и демонстрирует необходимость оценки достоверной глубины инвазии подслизистого слоя при ЭДПС раннего рака толстой кишки в микрометрах с целью стратификации риска прогрессирования опухоли в послеоперационном периоде.

С распространением опухоли в подслизистый слой стенки, растет риск поражения лимфатических и кровеносных капилляров. Так, наличие инвазии лимфатических сосудов подслизистого слоя по данным О.А. Майновской и соавторов (2021), а также ряда иностранных исследователей, таких как С. Liebig et al. (2009), S. Bosch et al. (2013), увеличивает относительный риск регионарного метастазирования в 5,2 раза, а венозная и периневральная инвазия в гораздо меньшей степени в 2,2. По результатам нашего исследования в основной группе, инвазия капилляров была выявлена у 5 пациентов, у одного пациента с G1, Vd1, T1a раком прямой кишки (размер опухоли 1см), было проведено стандартное хирургическое лечение, в результате которого был выявлен метастаз в регионарные лимфатические узлы. Лимфоваскулярная инвазия у пациентов контрольной группы была выявлена у 5 (7,1%) человек, при этом, метастазов в регионарном лимфатическом коллекторе не было. Полученные результаты подтверждают мнение ряда, как зарубежных [99, 104], так и отечественных исследователей [5, 12] о риске регионарного метастазирования раннего рака толстой кишки при наличии инвазии лимфатических сосудов в подслизистом слое, и данный показатель является одним из критериев, необходимых для оценки радикальности ЭДПС.

Еще одним фактором стратификации риска лимфогенного метастазирования является гистологический тип опухоли, а также степень ее дифференцировки. Так, специфические формы аденокарциномы, такие как муцинозная и перстневидноклеточная, встречаются достаточно редко, однако T1 карциномы этих подтипов имеют более высокий риск метастазирования в лимфатические узлы по данным опубликованных случаев [87, 104]. Среди пациентов основной группы, по результатам заключительного гистологического исследования, у одного был установлен диагноз муцинозной аденокарциномы, относящийся к агрессивным типам опухолей желудочно-кишечного тракта, в сочетании с инвазией T1b. Этому больному было проведено радикальное хирургическое лечение с лимфодиссекцией, в результате которого данных за метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов не получено. Муцинозная аденокарцинома в контрольной группе была выявлена по послеоперационному гистологическому исследованию у 3 (4,3%) пациентов: у двоих с глубиной инвазии опухоли T1b и у одного – T1a, однако, метастатического поражения лимфатических узлов у этих больных не выявлено. Низкая степень дифференцировки T1 карциномы, по мнению F. Varel et al. (2019), R. Na et al. (2017), S. Bosch et al. (2013), относится к факторам неблагоприятного прогноза. В основной и контрольной исследуемой группе, пациентов с вышеуказанным фактором риска, отмечено не было.

Почкование опухоли 2 и 3 степени, по мнению ряда как отечественных, так и зарубежных авторов [8, 12, 65, 104], признан независимым неблагоприятным фактором лимфогенного метастазирования. По результатам заключительного морфологического исследования у пациентов основной группы, tumor budding 2-3 степени был выявлен у 5 больных, из которых двум пациентам, в случае с изолированным фактором почкования опухоли и где он сочетался с глубокой инвазией подслизистого слоя, было выполнено стандартное хирургическое лечение, по результатам которого, регионарных метастазов не отмечено. Три пациента из данной группы от предложенного дополнительного хирургического лечения воздержались, но продолжали наблюдение в условиях НМИЦ онкологии

им. Н.Н. Петрова, в результате которого, данных за регионарное метастазирование не получено. В группе контроля 2-3 степень почкования отмечена у 2 (2,9%) пациентов, поражения лимфатических узлов у них не выявлено.

В рамках настоящего исследования, вышеуказанные факторы риска были статистически оценены с использованием ROC-анализа. В группе пациентов, которым, с целью лечения раннего рака толстой кишки была выполнена эндоскопическая диссекция в подслизистом слое, оценке поражения лимфатических узлов подлежат 163 (98,8%) человека, исключая 2 (1,2%), которым в послеоперационном периоде после нерадикальной ЭДПС была выполнена химиолучевая терапия, так как их N-статус не может быть достоверно установлен (см. рисунок 14). В группе контроля все 70 пациентов были проанализированы с точки зрения влияния факторов неблагоприятного прогноза на регионарное метастазирование. Из 233 пациентов с ранним раком толстой кишки, поражение лимфатических узлов было выявлено у 6 (2,6%), 2 из основной и 4 из группы контроля. Среди T1 карцином (99 пациентов из обеих групп) это количество пациентов составило 6%. Суммированные данные о факторах риска лимфогенного метастазирования у пациентов обеих групп с подтвержденными метастазами в регионарном лимфатическом коллекторе, представлены в таблице 19.

Таблица 19 – Факторы риска лимфогенного метастазирования у пациентов основной и контрольной групп с метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов

№	Гистологический тип	Глубина инвазии	LVI	Bd
1	Дифференцированный	T1b	–	1
2	Дифференцированный	T1b	–	1
3	Дифференцированный	T1b	–	1
4	Дифференцированный	T1b	–	1

Продолжение таблицы 19

№	Гистологический тип	Глубина инвазии	LVI	Bd
5	Дифференцированный	T1b	–	1
6	Дифференцированный	T1a	+	1

Для определения значимости влияния факторов риска на метастатическое поражение лимфатических узлов) проводился ROC-анализ, прогностическая ценность оценивалась по площади под кривой (рисунок 18).

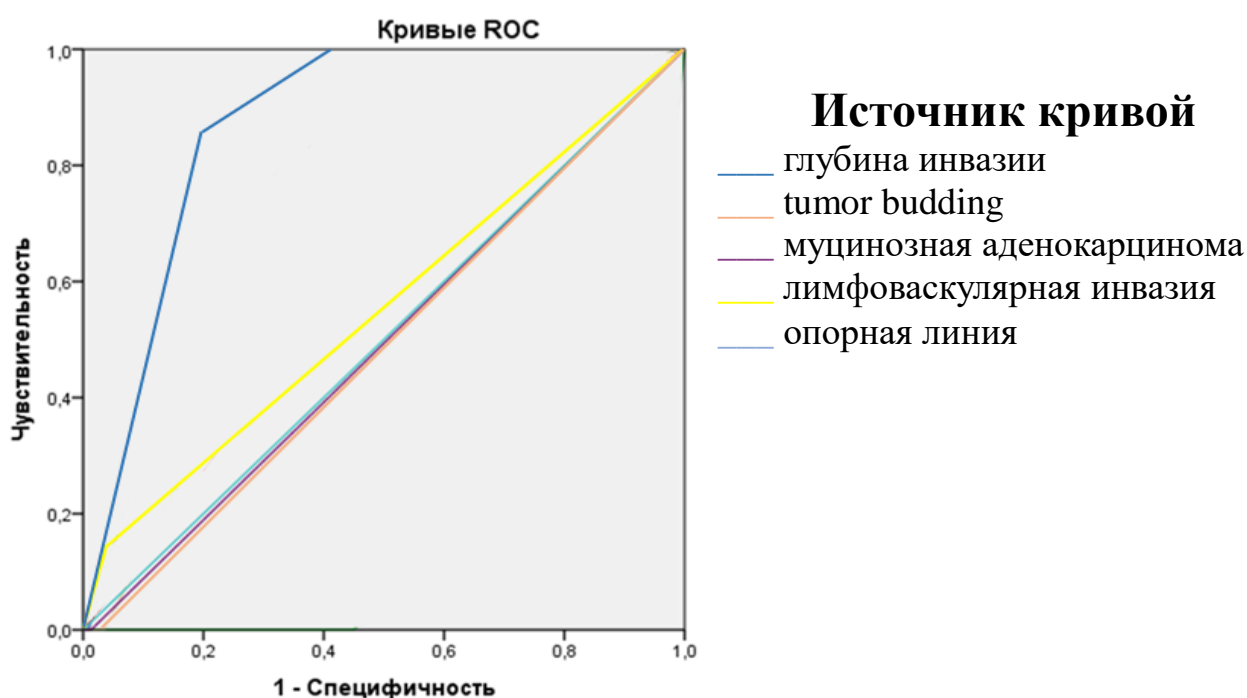


Рисунок 18 – График ROC-кривой для факторов риска поражения лимфатических узлов при раннем колоректальном раке

«Площадь под кривой» показателя «глубина инвазии» составила 0,856, что говорит о его «очень хорошем» прогностическом качестве, остальные показатели являются незначимыми предикторами (таблица 20).

Таблица 20 – Результаты ROC-анализа факторов риска поражения лимфатических узлов при раннем колоректальном раке

Тестовые переменные	Площадь под кривой	Стандартная ошибка	Ас. знач.	Асимптотический 95% доверительный интервал	
				нижняя граница	верхняя граница
Глубина инвазии	0,856	0,044	0,003	0,769	0,943
Муцинозная аденокарцинома	0,491	0,118	0,942	0,261	0,722
Лимфоваскулярная инвазия	0,564	0,130	0,595	0,310	0,818
Tumor budding	0,483	0,116	0,884	0,256	0,709
Примечание – Ас. знач. – Асимптотическая значимость.					

Кроме того, при проведении ROC-анализа, выполнялся поиск оптимальной точки отсечения, как максимума суммы чувствительности и специфичности прогностического критерия. При оценке влияния глубины инвазии опухоли на метастазирование в лимфатические узлы, критическим значением является глубина инвазии более 1000 мкм, при этом достигается чувствительность признака 83,3% и специфичность 78,2%.

Таким образом, по данным анализа результатов нашего исследования, глубокая инвазия аденокарциномы толстой кишки в подслизистый слой (более 1000 мкм) продемонстрировала статистически значимое влияние на метастатическое поражение лимфатических узлов ($p=0,0015$, таблица 21), в то время, как лимфоваскулярная инвазия ($p=0,232$, таблица 22), неблагоприятный гистологический тип опухоли ($p=1,0$, таблица 23) и tumor budding ($p=1,0$, таблица 24) не продемонстрировали значимой взаимосвязи, это в первую очередь связано с низкими рисками поражения регионарных лимфатических узлов при

раннем раке толстой кишки, и, как следствие, незначительным количеством представленных случаев метастазирования в исследуемых группах.

Таблица 21 – Таблица сопряженности глубины инвазии карциномы толстой кишки и поражения лимфатических узлов

Глубина инвазии	N-статус		Всего
	отрицательный	положительный	
Tis, n (%)	134 (100)	0	134 (100)
T1a, n (%)	45 (97,8)	1 (2,2)	46 (100)
T1b, n (%)	48 (90,6)	5 (9,4)	53 (100)
Всего	227	6	233

Таблица 22 – Таблица сопряженности выявления лимфоваскулярной инвазии (LVI) карциномы толстой кишки и поражения лимфатических узлов

LVI	N-статус		Всего
	отрицательный	положительный	
Выявлена, n (%)	8 (88,9)	1 (11,1)	9 (100)
Отсутствует, n (%)	219 (97,8)	5 (2,2)	224 (100)
Всего	227	6	233

Таблица 23 – Таблица сопряженности наличия муцинозного компонента (muc) в карциноме толстой кишки и поражения лимфатических узлов

Гистологический тип	N-статус		Всего
	отрицательный	положительный	
muc (+), n (%)	4 (100)	0	4 (100)
muc (-), n (%)	223 (97,4)	6 (2,6)	229 (100)
Всего	227	6	233

Таблица 24 – Таблица сопряженности выявления почкования опухоли (tumor budding – Bd) карциномы толстой кишки и поражения лимфатических узлов

Tumor budding	N-статус		Всего
	отрицательный	положительный	
Bd 1, n (%)	220 (97,3)	6 (2,7)	226 (100)
Bd 2-3, n (%)	7 (100)	0	7 (100)
Всего	227	6	233

На основании представленного выше анализа результатов собственного исследования, а также данных литературного обзора, установлено, что основными и наиболее значимыми факторами риска регионарного метастазирования при раннем раке толстой кишки являются: глубина опухолевой инвазии подслизистого слоя более 1000 мкм, неблагоприятный гистологический тип, низкая дифференцировка, лимфоваскулярная инвазия, почкование опухоли 2-3 степени. Отсутствие статистически значимого влияния факторов риска, за исключением глубокой инвазии подслизистой основы в собственном исследовании, не противоречит данным литературного анализа, и обусловлено редкой частотой поражения лимфатических узлов в группе раннего рака толстой кишки и редкой встречаемостью перечисленных факторов риска.

С учетом вышесказанного, можно заключить, что после проведенной ЭДПС раннего рака толстой кишки, иссеченный препарат подлежит детальному патоморфологическому исследованию с установлением точного размера удаляемой опухоли, чистоты горизонтальных и вертикальных границ резекции, гистологического типа и дифференцировки, глубины инвазии подслизистого слоя в микрометрах, лимфоваскулярной инвазии а также tumor budding с целью стратификации риска лимфогенного метастазирования и, при необходимости, своевременного дополнительного радикального лечения. Для обеспечения адекватного патоморфологического исследования должно быть выполнено главное условие – моноблочное удаление новообразования.

4.6 Алгоритмы диагностики и лечения пациентов с ранним раком толстой кишки

На основании полученных в ходе исследования результатов, предлагается следующие алгоритмы диагностики и лечения больных ранним раком толстой кишки методом ЭДПС:

I. Алгоритм диагностики:

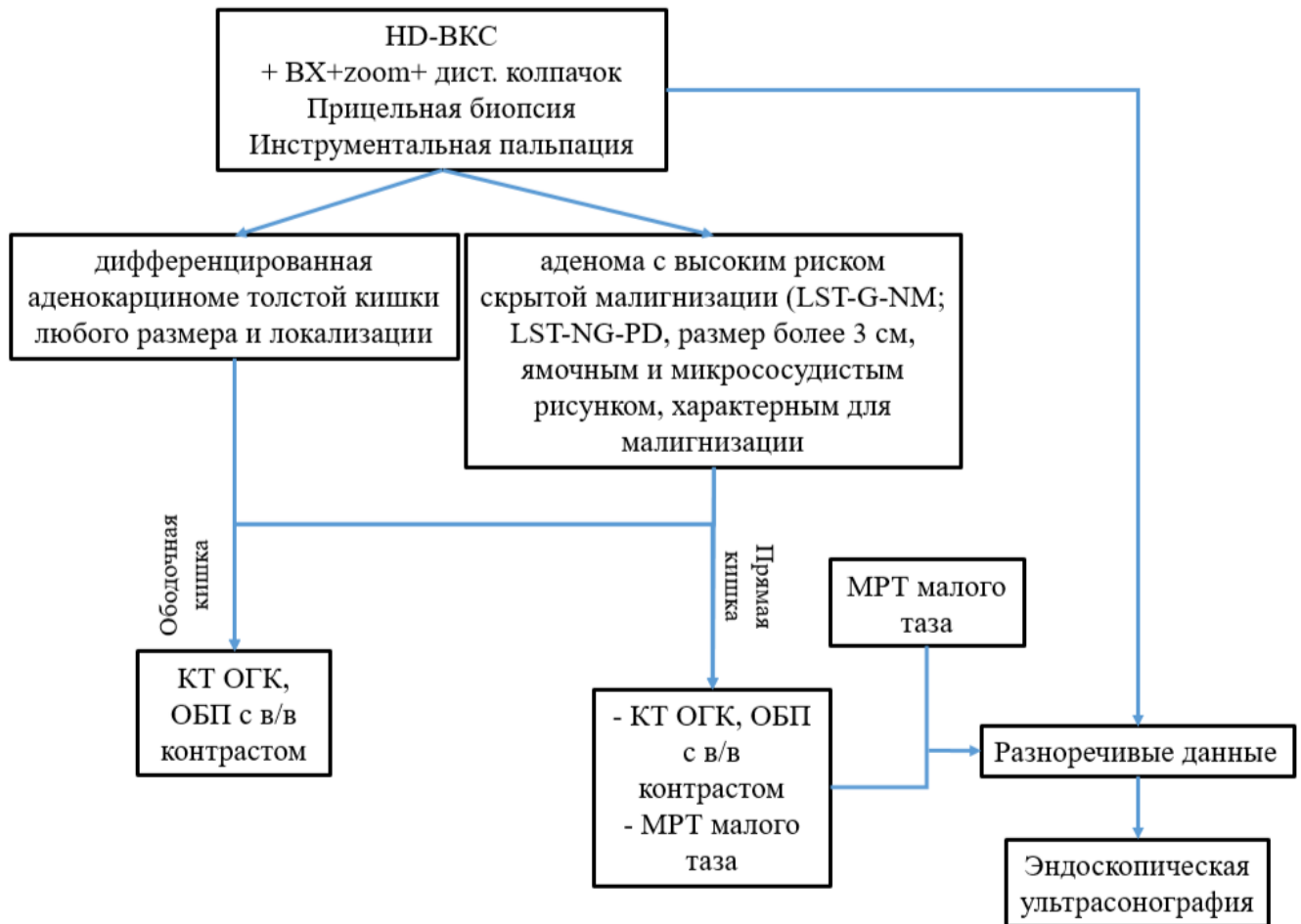
1. ВидеокOLONоскопия с HD-качеством визуализации, осмотром в узком спектре и, при необходимости, с увеличением и использованием специализированных колпачков, с целью поиска очагов нарушения микрососудистого и ямочного рисунка и выполнением прицельной биопсии из этих участков. Инструментальная пальпация опухоли с оценкой эластичности и смещаемости тканей.

2. При подтверждении карциномы, а также при аденомах толстой кишки с высоким риском скрытой малигнизации и нерадикального петлевого их удаления единым блоком, в частности LST гранулярно-смешанного и негранулярного типа, особенно с псевдодепрессией и крупными экзофитными участками размерами более 3 см, ямочным и микрососудистым рисунком, характерным для малигнизации: КТ органов брюшной полости, грудной клетки и малого таза с внутривенным контрастированием для исключения регионарного и отдаленного метастазирования.

3. При локализации опухоли в прямой кишке и ректосигмоидном отделе толстой кишки выполнение магнитно-резонансной томографии с целью дополнительной оценки первичной опухоли и ее регионарных лимфатических коллекторов.

4. В случае сомнительной эндоскопической или магнитно-резонансной картины в отношении T-стадии опухоли прямой кишки, или ректосигмоидного соединения, рекомендовано выполнение эндоскопической ультрасонографии, как

метода дополнительной визуализации структуры слоев стенки, их смещаемости и глубины опухолевой инвазии (рисунок 19).



HD-ВКС – видеокOLONоскопия с HD-качеством визуализации; ВХ – виртуальная хромоскопия (осмотр в узком спектре света); Zoom – увеличительная эндоскопия; Дист. колпачок – дистальный колпачок; КТ ОГК, ОБП – компьютерная томография органов грудной клетки, органов брюшной полости; МРТ – магнитно-резонансная томография.

Рисунок 19 – Алгоритм диагностики пациентов с ранним раком и аденомами с высоким риском скрытой малигнизации толстой кишки

II. Алгоритм применения ЭДПС для лечения раннего рака толстой кишки

1. Выполнение ЭДПС показано при:

- дифференцированной аденокарциноме толстой кишки любого размера и локализации без эндоскопических, ультразвуковых и лучевых признаков

глубокой инвазии (Tis, T1a); без признаков регионарного и отдаленного метастазирования (NOM0);

- аденомах толстой кишки с высоким риском скрытой малигнизации и нерадикального петлевого удаления единым блоком, в частности, LST гранулярно-смешанного и негранулярного типа, особенно с псевдодепрессией и крупными экзофитными участками, размерами более 3 см, ямочным и микрососудистым рисунком, характерным для малигнизации.

2. После удаления опухоли необходимо тщательное патоморфологическое исследование с оценкой границ резекции, определением гистологического типа, дифференцировки опухоли, глубины инвазии подслизистого слоя в микрометрах, лимфоваскулярной инвазии и степени почкования опухоли. При выявлении по данным послеоперационного гистологического исследования опухолевых клеток в вертикальном крае резекции, неблагоприятного гистологического типа, инвазии опухоли в глубокие слои подслизистой основы (более 1000 мкм), почкования опухоли (tumor budding) 2-3 степени, лимфоваскулярной инвазии или недифференцированной аденокарциномы с инвазией глубже, чем в мышечную пластинку слизистой оболочки (T1), лечение методом ЭДПС не признается радикальным и пациенту показано выполнение хирургической резекции с регионарной лимфодиссекцией (рисунок 20).



LVI – лимфоваскулярная инвазия; G1-G2 – дифференцированная аденокарцинома; G3 – не дифференцированная аденокарцинома; muc – муцинозная аденокарцинома; Bd – степень почкования опухоли.

Рисунок 20 – Алгоритм лечения пациентов с ранним раком и аденомами с высоким риском скрытой малигнизации толстой кишки

Представленные алгоритмы диагностики и лечения разработаны на основании данных анализа тематической литературы и результатов собственного исследования, в ходе которого доказана необходимость дополнительного исследования и выполнения моноблочного удаления не только клинически выявленного раннего рака толстой кишки, но и аденом, имеющих высокий риск скрытой малигнизации. С целью обеспечения адекватного патоморфологического препарата, предлагается использовать метод эндоскопической диссекции, как наиболее универсального метода малоинвазивного лечения опухолей любого

размера, площади поражения и локализации в толстой кишке. Отдельное внимание уделяется послеоперационному патоморфологическому исследованию удаленной опухоли, в ходе которого обязательным для оценки и отражении в протоколе становятся не только размер, гистологический тип карциномы и оценка краев резекции, но и оценка глубины инвазии (в том числе, инвазии подслизистого слоя в микрометрах), степени почкования опухоли и лимфоваскулярной инвазии. На основании данных этого анализа производится стратификация рисков прогрессирования заболевания и принимается решение о необходимости хирургической резекции толстой кишки с регионарной лимфодиссекцией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Международным Агентством по изучению рака установлено, что в 2020 году было выявлено более 1,9 миллиона новых случаев рака толстой кишки и более 935 тысяч летальных исходов от данного заболевания [60]. В России рак толстой кишки занимает лидирующую позицию (12,2%), наравне с раком молочной железы (12,1%) в структуре заболеваемости среди обоих полов, при этом, стоит отметить, что отмечается устойчивый ежегодный прирост этого показателя [2].

Хирургическая резекция с регионарной лимфаденэктомией является «золотым» стандартом лечения рака толстой кишки, в том числе и его ранних форм [9]. Вместе с тем, стандартное хирургическое вмешательство достаточно травматично и сопровождается высокой частотой интраоперационных и послеоперационных осложнений различного характера (до 20-35%) [47, 105, 119]. Кроме того, оперативные вмешательства на толстой кишке, могут приводить к серьезному временному или постоянному снижению качества жизни [100, 131].

Выделение группы раннего рака толстой кишки с низким риском лимфогенного метастазирования, позволило внедрять новые методы щадящего малоинвазивного лечения без удаления органа и регионарного лимфатического коллектора с сохранением принципов онкологической безопасности. Таким методом на сегодняшний день является эндоскопическая диссекция в подслизистом слое. В клинических рекомендациях Российской Федерации по лечению рака прямой и ободочной кишки, отсутствует единообразие в показаниях к выполнению эндоскопической диссекции в подслизистом слое [1, 7], практически не освещен вопрос малоинвазивного лечения крупных аденом с высоким риском скрытой малигнизации, а крупные исследования по изучению эффективности и безопасности метода при раннем раке толстой кишки в большей мере принадлежит иностранным авторам, что делает актуальным оценку собственного отечественного материала использования ЭДПС в онкологической

практике. Целью данного исследования является оптимизация подходов к радикальному лечению больных ранним раком толстой кишки с помощью метода эндоскопической диссекции в подслизистом слое. Наше исследование проведено в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова на основании ретроспективного сравнительного анализа результатов лечения раннего рака толстой кишки двух групп пациентов: основной, включающей 165 человек, которым выполнялась эндоскопическая диссекция в подслизистом слое и группы контроля – 70 человек, которым была выполнена хирургическая резекция толстой кишки с регионарной лимфаденэктомией. Группы значимо не различались по возрасту ($p=0,206$), полу ($p=0,171$) и локализации опухоли ($p=0,06$). Основную часть пролеченных пациентов в обеих группах составили люди пожилого и старческого возраста. В предоперационное обследование были включены колоноскопия в HD-качестве, в том числе в узком спектре света, с выполнением прицельной биопсии и дальнейшим гистологическим исследованием биоптатов, МРТ малого таза, МСКТ органов грудной клетки и брюшной полости с внутривенным болюсным контрастным усилением, эндоскопическая ультрасонография в случаях рака прямой кишки с сомнительным уровнем глубины инвазии. Все пациенты основной группы были информированы о преимуществах и ограничениях метода предстоящего лечения, а также о возможной необходимости дополнительного лечения после результатов заключительного патоморфологического исследования операционного материала.

Продолжительность операций в основной группе в среднем составила 110 мин, а в контрольной – 140 мин, кровопотеря в основной группе в среднем составила 10 ± 4 мл против 135 ± 100 мл в контрольной. При статистической обработке данных отмечено, что длительность операций и кровопотеря в основной группе была статистически значимо меньше по сравнению с контрольной ($p<0,0001$). Важно отметить, что все опухоли в основной группе были удалены единым блоком с сохранением чистых горизонтальных границ резекции. Общее количество ранних послеоперационных осложнений в группе ЭДПС составило 8,4% и было значимо меньше, чем в группе хирургической

резекции – 35,7% ($p < 0,0001$), что непосредственно влияет на реабилитацию пациентов. Также стоит отметить, что тяжелые осложнения, класса 3а и выше, в основной группе встречались реже, чем в контрольной (6 (42,9%) пациентов из 14 против 18 (72,0%) из 25), а при вмешательствах на прямой кишке и ректосигмоидном отделе это различие имело статистическую значимость ($p = 0,027$). Послеоперационной летальности в обеих группах не было. Наблюдение в отдаленном послеоперационном периоде показало, что в основной группе операция не привела к изменению привычного образа и качества жизни, в то время, как в контрольной группе временное снижение уровня жизни отмечено у 36 (51,4%), а стойкое у 11 (15,7%) пациентов, $p < 0,001$. Таким образом, выполнение малоинвазивных эндоскопических операций путем ЭДПС пациентам основной группы, оказалось ассоциировано с меньшим числом осложнений, быстрой реабилитацией и сохранением привычного образа жизни по сравнению с стандартными хирургическими резекциями. Полученные в ходе исследования результаты совпадают с данными ряда авторов [13, 34, 75].

При сравнении данных предоперационного и послеоперационного гистологического исследования в основной группе расхождение выявлено в 57 (34,5%) случаев, при этом, у 6 (10,5%) из них была выявлена аденокарцинома с инвазией в подслизистый слой (pT1). Скрытая малигнизация в большей мере была выявлена в крупных ($p = 0,000015$) и гранулярных латерально-распространяющихся опухолях ($p = 0,00006$), которые наиболее сложны для визуальной оценки и поиска фокусов нарушения микрососудистого и ямочного рисунка. Такие значительные цифры расхождения гистологической картины сопоставимы с данными литературного обзора и свидетельствуют о необходимости удаления методом эндоскопической диссекции в подслизистом слое не только верифицированных аденокарцином (cTis-T1a), но и всех крупных аденоматозных новообразований, чтобы избежать фрагментации карциномы и получить адекватную гистологическую оценку удаленного препарата и, соответственно, прогноз рисков прогрессирования [9, 63, 103].

При анализе послеоперационной гистологической картины не было выявлено значимой взаимосвязи локализации карциномы ($p=0,893$), макроскопического типа ($p=0,145$) и крупных размеров с глубиной инвазии в подслизистый слой. Эти данные свидетельствуют о возможности выполнения эндоскопического удаления опухолей любого размера в любом отделе толстой кишки, что также подтверждается рядом литературных источников [36, 68, 93].

В группе эндоскопической диссекции в подслизистом слое 134 (81,2%) пациента были пролечены радикально, а у 31 пациента (18,8%), согласно послеоперационному гистологическому исследованию, имелся один (24 (14,6%)) или сочетание (7 (4,2%)) факторов риска регионарного метастазирования. Данным пациентам было предложено стандартное хирургическое вмешательство, в результате которого 15 (9,1%) пациентам были выполнены резекции толстой кишки с регионарной лимфодиссекцией, у двух из них были выявлены регионарные метастазы. Еще двум пациентам была проведена адьювантная конформная химиолучевая терапия на очаг в прямой кишке и лимфатические узлы таза. Остальные 14 (8,5%) пациентов воздержались от какого-либо дальнейшего лечения, однако проходили динамическое наблюдение по общей схеме.

В основной группе пациентов оценке поражения лимфатических узлов подлежали 163 (98,8%) человека, исключая 2 (1,2%), которым в послеоперационном периоде после нерадикальной ЭДПС была выполнена химиолучевая терапия, так как их N-статус не может быть достоверно установлен. В сочетании основной и контрольной групп из 233 пациентов ранним раком толстой кишки, поражение лимфатических узлов было выявлено у 6 (2,6%) больных, у 2 из основной и 4 из группы контроля (см. таблицу 19), что составило 2,6% в общей выборке исследования и 6% среди T1 карцином (99 пациентов из обеих групп) поражение лимфатических узлов составило 6%. По данным ROC-анализа (см. рисунок 18) глубокая инвазия аденокарциномы толстой кишки в подслизистый слой стенки (более 1000 мкм) продемонстрировала статистически значимое влияние на метастатическое поражение лимфатических узлов ($p=0,003$), в то время как лимфоваскулярная инвазия ($p=0,232$), tumor budding ($p=1,0$) и

муцинозный гистологический тип опухоли ($p=1,0$) такого не продемонстрировали. Существенное влияние глубокой инвазии подслизистого слоя на метастазирование рака толстой кишки, выявленное в рамках настоящего исследования, также отмечается в данных литературного обзора [39, 104, 134]. Отсутствие статистически значимого влияния других факторов риска в собственном исследовании, не противоречит данным литературного анализа, и обусловлено редкой частотой поражения лимфатических узлов в группе раннего рака толстой кишки и редкой встречаемостью перечисленных факторов риска.

Радикальность ЭДПС, с учетом выявленных при послеоперационном морфологическом исследовании факторов риска лимфогенного метастазирования, достигнута у 134 (81,2%) пациентов, однако, после оценки отдаленных результатов, можно утверждать, что у пациентов (31), которым ЭДПС была выполнена не радикально, эндоскопическое лечение не привело к ухудшению онкологических результатов лечения. Так, показатель 3-летней безрецидивной, безпрогрессивной и опухоль-специфической выживаемости в основной группе составил 100% (165 пациентов). Показатель 1-летней, 3-летней общей, безпрогрессивной и опухоль-специфической выживаемости в группе контроля составил 100%, 100%, 100% и 100%, 98,6%, 98,6% соответственно. Отдаленные результаты в группе эндоскопической диссекции в подслизистом слое и в группе хирургической резекции толстой кишки с лимфодиссекцией значимо не различались, $p=0,3$. Местных рецидивов опухоли в группе ЭДПС не выявлено.

В целом, в результате проведенной научно-исследовательской работы на собственном клиническом материале достигнута цель исследования и выполнены поставленные задачи. Так, оценена радикальность ЭДПС при раннем раке толстой кишки с учетом факторов риска регионарного метастазирования, скорректированы и доработаны показания к методике, сформулирован диагностический и лечебный алгоритм, дана оценка осложнений при эндоскопической диссекции и пути их профилактики. На основе полученных в ходе исследования результатов сформулированы следующие выводы.

ВЫВОДЫ

1. Радикальность ЭДПС в лечении раннего рака толстой кишки с учетом факторов риска лимфогенного метастазирования составила 81,2%, при этом показатели 3-летней общей, безрецидивной и безпрогрессивной выживаемости составили 100%. Основными и наиболее значимыми критериями радикального лечения раннего рака толстой кишки методом ЭДПС являются: моноблочное удаление опухоли и чистота границ резекции; глубина инвазии подслизистого слоя менее 1000 мкм; дифференцированный гистологический тип; отсутствие лимфоваскулярной инвазии и почкования опухоли 2-3 степени.

2. С учетом путей профилактики, отмечено низкое количество интраоперационных (4,8%) и послеоперационных (8,4%) осложнений, а короткий (менее 24 часов) восстановительный период и отсутствие функциональных нарушений с сохранением привычного образа жизни в послеоперационном периоде, характеризуют ЭДПС как относительно безопасный и малоинвазивный метод лечения раннего рака толстой кишки.

3. Показаниями к ЭДПС при раннем раке толстой кишки являются:

- дифференцированная аденокарцинома толстой кишки любого размера и локализации без эндоскопических, ультразвуковых и лучевых признаков глубокой инвазии (cTis, cT1a); отсутствие регионарного и отдаленного метастазирования (N0M0); недифференцированные и специфические типы аденокарциномы, ограниченные слизистой оболочкой (cTis);
- аденомы с высоким риском скрытой малигнизации и фрагментации при петлевом удалении, в частности LST гранулярно-смешанного и не гранулярного типов, особенно с псевдодепрессией и крупными экзофитными участками, размерами более 3 см, ямочным и микрососудистым рисунком, характерным для малигнизации.

4. Сравнительная оценка непосредственных результатов отметила меньшую продолжительность операции, кровопотерю ($p < 0,0001$), количество ранних послеоперационных осложнений – 8,4% против 35,7% ($p < 0,0001$) в основной по сравнению с контрольной группе. При сравнении отдаленных трехлетних результатов эндоскопической диссекции в подслизистом слое и стандартных хирургических методов в лечении раннего рака толстой кишки без факторов риска лимфогенного метастазирования, установлено, что ЭДПС (100%) по отдаленным результатам при раннем раке толстой кишки, не уступает стандартной хирургии (98,6%), являясь при этом органосохраняющим методом радикального лечения.

5. В результате исследования созданы и апробированы алгоритмы диагностики и лечения больных ранним раком толстой кишки, позволяющие выбирать оптимальный путь применения ЭДПС в радикальном лечении данной патологии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Предоперационное эндоскопическое исследование опухоли должно выполняться на оборудовании с HD-качеством изображения с использованием дополнительных уточняющих режимов визуализации (узкоспектральный осмотр, оптическое увеличение) и приспособлений, способствующих поиску очагов малигнизации, при этом, биопсию рекомендуется выполнять из них прицельно, а также производить инструментальную пальпацию опухоли для оценки смещаемости. Рекомендуется применять уточняющий метод эндоскопической ультрасонографии для опухолей прямой кишки и ректосигмоидного отдела в случае разногласий между эндоскопической визуальной оценкой поверхности структуры опухоли и лучевыми методами исследования или данными инструментальной пальпации.

2. С целью оценки распространенности процесса при доказанных злокачественных опухолях толстой кишки, а также, при аденомах с высоким риском малигнизации, в частности, LST гранулярно-смешанного и не гранулярного типов, размерами более 3 см, ямочным и микрососудистым рисунком, характерным для малигнизации, рекомендуется на дооперационном этапе выполнять компьютерную томографию органов грудной и брюшной полости с в/в контрастированием, а при локализации в дистальных отделах толстой кишки также МРТ органов малого таза.

3. Метод эндоскопической диссекции в подслизистом слое рекомендуется для радикального лечения пациентов с дифференцированными аденокарциномами толстой кишки любого размера и локализации, без эндоскопических, ультразвуковых и лучевых признаков глубокой инвазии (Tis, T1a), недифференцированных и специфических типов аденокарцином, ограниченных мышечной пластинкой слизистой оболочки (Tis) при условии отсутствия регионарного и отдаленного метастазирования (N0M0), а также

аденом с высоким риском малигнизации, когда петлевое эндоскопическое удаление единым блоком не представляется возможным.

4. С целью снижения риска отсроченных осложнений ЭДПС, таких как кровотечение и перфорация, рекомендуется использовать современные электрохирургические блоки со смешанными режимами, инсуффлятор углекислого газа, ирригационную помпу в сочетании с эндоскопами с jet-каналом, растворы высокой вязкости для подслизистой инъекции. В ходе операции следует избегать излишней коагуляции и травматизации мышечного слоя, а по окончании вмешательства выполнять детальный осмотр послеоперационного поля, при необходимости клипировать дефекты мышечного слоя, некровоточащие крупные и перфорантные сосуды, а также, зоны избыточного термического воздействия.

5. Рекомендуется оценивать и отражать в протоколе послеоперационного патоморфологического исследования размер, гистологический тип, интактность краев резекции, глубину инвазии опухоли (в том числе, инвазии подслизистого слоя в микрометрах), степень почкования опухоли и лимфоваскулярную инвазию. В случае выявления факторов риска, принимается решение о необходимости хирургической резекции толстой кишки с регионарной лимфодиссекцией.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Результаты проведенного собственного исследования, а также анализа тематической литературы, характеризуют эндоскопическую диссекцию в подслизистом слое, как высокоэффективный и относительно безопасный метод радикального лечения раннего рака толстой кишки. В перспективе, по мере популяризации методики и внедрения ее в клиническую практику онкологических стационаров, предложенное малоинвазивное вмешательство может способствовать росту показателей органосохраняющего лечения для пациентов с ранним раком толстой кишки, а также, снижению частоты нерадикального пофрагментарного удаления аденом со скрытой малигнизацией. Дальнейшее исследование факторов риска лимфогенного метастазирования, в перспективе, позволит более четко формулировать показания к необходимости лимфодиссекции, и, возможно, расширит границы радикального малоинвазивного лечения. Также, ожидается, что дальнейшее планомерное развитие лучевых и эндоскопических методов исследования, позволит повысить качество предоперационного стадирования как первичной опухоли, так и регионарного метастазирования.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ВХ	– виртуальная хромоскопия
КС	– коагуляционный синдром
КТ ОГК, ОБП	– компьютерная томография органов грудной клетки, органов брюшной полости
МРТ	– магнитно-резонансная томография
ТМЭ	– тотальная мезоректумэктомия
ЭДПС	– эндоскопическая диссекция в подслизистом слое
ЭУС	– эндоскопическая ультрасонография
ЭХВЧ	– электрохирургия высокой частоты
Bd	– (tumor budding) почкование опухоли
HD	– (High-Definition) высокая четкость изображения
LST	– (lateral-spread tumor) латерально-распространяющаяся опухоль
LVI	– (lymphovascular invasion) лимфоваскулярная инвазия
Muc	– (mucinous adenocarcinoma) муцинозная аденокарцинома
Zoom	– увеличительная эндоскопия

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Злокачественное новообразование ободочной кишки : клинические рекомендации РФ 2022 / Министерство здравоохранения Российской Федерации. – 2022. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/396_3.
2. Каприн, А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность) / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, А.О. Шахзадова. – Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. – 252 с.
3. Каприн, А.Д. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, А.О. Шахзадова. – Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. – 239 с.
4. Комплексное применение эндоскопических методов в диагностике ранних форм рака толстой кишки / И.А. Карасев, И.Б. Перфильев, С.Т. Мазуров, Б.К. Поддубный // Онкологическая колопроктология. – 2013. – Т. 2. – С. 40-45.
5. Новые морфологические факторы риска метастазирования в регионарные лимфоузлы при раке прямой кишки с инвазией в подслизистую основу / О.А. Майновская, Е.Г. Рыбаков, С.В. Чернышов [и др.] // Колопроктология. – 2021. – Т. 20, № 4. – С. 22-33.
6. Петрова, Е.А. Лапароскопическая тотальная мезоректумэктомия у больных раком средне- и верхнеампулярного отделов прямой кишки: оценка безопасности и онкологической адекватности : дис. ... канд. мед. наук: 14.01.12 / Петрова Е.А. – Санкт-Петербург, 2017. – 110 с.
7. Рак прямой кишки : клинические рекомендации РФ 2022 / Министерство здравоохранения Российской Федерации. – 2022. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/554_3.

8. Раскин, Г.А. Особенности канцерогенеза аденокарциномы толстой кишки / Г.А. Раскин, С.В. Петров, Р.В. Орлова // Сибирский онкологический журнал. – 2015. – Т. 4, № 1. – С. 73-79.
9. Результаты тотальной мезоректумэктомии и трансанальной эндомикрохирургии при аденокарциномах прямой кишки с инвазией в подслизистый слой / С.В. Чернышов, М.А. Нагудов, Е.А. Хомяков [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2022. – № 4. – С. 34-41.
10. Снижение заболеваемости злокачественными опухолями – еще одно последствие эпидемии covid-19 / И.С. Стилиди, Д.Г. Заридзе, Д.М. Максимович, Д.М. Дзитиев // Общественное здоровье. – 2022. – № 1. – Т. 2, № 1. – С. 5-14.
11. Фадеева, Е.В. Онкологическая помощь в условиях пандемии COVID-19 / Е.В. Фадеева // Социологическая наука и социальная практика. – 2021. – Т. 33, № 1. – С. 61-73.
12. Факторы риска поражения регионарных лимфатических узлов при раке прямой кишки pT1 / С.В. Чернышов, Ю.А. Шелыгин, В.Н. Кашников [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2018. – № 8. – С. 4-9.
13. A prospective, multicenter study of 1111 colorectal endoscopic submucosal dissections / Y. Saito, T. Uraoka, Y. Yamaguchi [et al.] // Gastrointest Endosc. – 2010. – Vol. 72. – P. 1217-1225.
14. Accuracy of the Narrow-band imaging International Colorectal Endoscopic Classification system in identification of deep invasion in colorectal polyps / I. Puig, M. Lopez-Ceron, A. Arnau [et al.] // Gastroenterology. – 2019. – Vol. 156. – P. 75-87.
15. Analysis of Survival Among Adults With Early-Onset Colorectal Cancer in the National Cancer Database / E. Cheng, H.N. Blackburn, K. Ng [et al.] // JAMA Netw Open. – 2021. – Vol. 4, № 6. – P. e2112539.
16. Arimoto, J. Risk factors for post-colorectal endoscopic submucosal dissection (ESD) coagulation syndrome: a multicenter, prospective, observational study /

- J. Arimoto, T. Higurashi, S. Kato // *Endosc. Int. Open.* – 2018. – Vol. 6. – P. E342-E349.
17. Bae, J.M. Molecular Subtypes of Colorectal Cancer and Their Clinicopathologic Features, with an Emphasis on the Serrated Neoplasia Pathway / J.M. Bae, J.H. Kim, G.H. Kang // *Arch. Pathol. Lab. Med.* – 2016. – Vol. 140. – P. 406-412.
 18. Balyasnikova, S. Diagnostic accuracy of high-resolution MRI as a method to predict potentially safe endoscopic and surgical planes in patients with early rectal cancer / S. Balyasnikova, J. Read, A. Wotherspoon // *BMJ Open Gastroenterology.* – 2017. – Vol. 4. – P. e000151.
 19. Barendse, R.M. Endoscopic mucosal resection vs transanal endoscopic microsurgery for the treatment of large rectal adenomas / R.M. Barendse, F.J. van den Broek, J. van Schooten // *Colorectal Dis.* – 2012. – Vol. 14, № 4. – P. 191-196.
 20. Beets-Tan, R.G. Rectal cancer: Review with emphasis on MRI imaging / R.G. Beets-Tan, G.L. Beets // *Radiology.* – 2004. – Vol. 232, № 2. – P. 335-346.
 21. Benson, A.B. Colon Cancer, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology / A.B. Benson, A.P. Venook, M.M. Al-Hawary // *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* – 2021. – Vol. 19, № 3. – P. 329-359.
 22. Biopsy of colorectal polyps is not adequate for grading of neoplasia / G. Gondal, T. Grotmol, B. Hofstad [et al.] // *Endoscopy.* – 2005. – Vol. 37. – P. 11937.
 23. Bipat, S. Rectal cancer: local staging and assessment of lymph node involvement with endoluminal US, CT, and MR imaging: a meta-analysis / S. Bipat, A.S. Glas, F.J. Slors // *Radiology.* – 2004 – Vol. 232, № 3. – P. 773-783.
 24. Bleeding after endoscopic submucosal dissection: risk factors and preventive methods / Y. Kataoka, Y. Tsuji, Y. Sakaguchi [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2016. – Vol. 22. – P. 5927-5935.
 25. Bogie, R.M.M. Endoscopic subtypes of colorectal laterally spreading tumors (LSTs) and the risk of submucosal invasion: a meta-analysis / R.M.M. Bogie, M.H.J. Veldman, L.A.R.S. Snijders // *Endoscopy.* – 2018. – Vol. 50, № 3. – P. 263-282. – doi: 10.1055/s-0043-121144.

26. Bonjer, H.J. A Randomized Trial of Laparoscopic versus Open Surgery for Rectal Cancer / H.J. Bonjer, C.L. Deijen, G.A. Abis // *Surg. Endosc.* – 2015. – Vol. 29, № 2. – P. 334-348.
27. Brierley, J.D. TNM Classification of Malignant Tumours / J.D. Brierley, M.K. Gospodarowicz, C. Wittekind. – 8th edition. – Oxford: John Wiley & Sons, Inc., 2016. – 272 p. – ISBN: 978-1-119-26357-9.
28. Brown, G. Morphologic predictors of lymph node status in rectal cancer with use of high-spatial-resolution mr staging with histopathologic comparison / G. Brown, C.J. Richards, P.M.W. Bourne // *Radiology.* – 2003. – Vol. 227. – P. 371-377.
29. Clinical impact of endoscopic clip closure of perforations during endoscopic submucosal dissection for colorectal tumors / H. Takamaru, Y. Saito, M. Yamada [et al.] // *Gastrointest Endosc.* – 2016. – Vol. 84. – P. 494-502.e1.
30. Clinical impact of prophylactic clip closure of mucosal defects after colorectal endoscopic submucosal dissection / H. Harada, S. Suehiro, D. Murakami [et al.] // *Endosc. Int. Open.* – 2017. – Vol. 5. – P. E1165-E1171.
31. Clinical outcomes after endoscopic submucosal dissection for colorectal neoplasia: a systematic review and meta-analysis / L. Fuccio, C. Hassan, T. Ponchon [et al.] // *Gastrointest Endosc.* – 2017. – Vol. 86, № 1. – P. 74-86.e17.
32. Clinical risk factors for perforation during endoscopic submucosal dissection (ESD) for large-sized, nonpedunculated colorectal tumors / EJ. Lee, J.B. Lee, Y.S. Choi [et al.] // *Surg. Endosc.* – 2012. – Vol. 26. – P. 1587-1594.
33. Colorectal cancerogenesis. Historical review / T. Muto, H. Nagawa, T. Masaki [et al.] // *Dis. Colon Rectum.* – 1997. – Vol. 40. – P. 580-585.
34. Colorectal endoscopic submucosal dissection: a systematic review and meta-analysis / E. Akintoye, N. Kumar, H. Aihara [et al.] // *Endosc. Int. Open.* – 2016. – Vol. 4. – P. E1030-E1044.
35. Colorectal endoscopic submucosal dissection: Recent technical advances for safe and successful procedures / K. Yamamoto, T. Michida, T. Nishida [et al.] // *World J. Gastrointest Endosc.* – 2015. – Vol. 7, № 14. – P. 1114-1128.

36. Comparative clinicopathological characteristics of colon and rectal T1 carcinoma / K. Ichimasa, S. Kudo, H. Miyachi [et al.] // *Oncology Letters*. – 2017. – Vol. 13, № 2. – P. 805-810.
37. Comparative prevalence of adenomatous polyps in people aged 45 to 49 years and in people over 50 years of age in a Colombian population: a case-control study / D. Cano, W. Otero, M. Gómez [et al.] // *Rev. Gastroenterol. Peru*. – 2021. – Vol. 41, № 3. – P. 150-155.
38. Comparison of efficacy of prophylactic endoscopic therapies for postpolypectomy bleeding in the colorectum: a systematic review and network meta-analysis / C.H. Park, Y.S. Jung, E. Nam [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2016. – Vol. 111. – P. 1230-1243.
39. Correlations between lymph node metastasis and depth of submucosal invasion in submucosal invasive colorectal carcinoma: a Japanese collaborative study / K. Kitajima, T. Fujimori, S. Fujii [et al.] // *J. Gastroenterol.* – 2004. – Vol. 39. – P. 534-543. – doi: 10.1007/s00535-004-1339-4.
40. Current status and future perspectives of endoscopic submucosal dissection for colorectal tumors / S. Tanaka, M. Terasaki, H. Kanao [et al.] // *Dig. Endosc.* – 2012. – Vol. 24, Suppl. 1. – P. 73-79.
41. Deep Submucosal Invasion Is Not an Independent Risk Factor for Lymph Node Metastasis in T1 Colorectal Cancer: A Meta-Analysis / L.W. Zwager, B.A.J. Bastiaansen, N.S.M. Montazeri [et al.] // *Gastroenterology*. – 2022. – Vol. 163, № 1. – P. 174-189.
42. Dhillon, A.S. Recurrence after endoscopic mucosal resection: there's more to it than meets the eye / A.S. Dhillon, S. Ravindran, S. Thomas-Gibson // *Gastrointest Endosc.* – 2021. – Vol. 94, № 2. – P. 376-378.
43. Diagnosis of colorectal tumorous lesions by magnifying endoscopy / S. Kudo, S. Tamura, T. Nakajima [et al.] // *Gastrointest Endosc.* – 1996. – Vol. 44. – P. 8-14.
44. Diagnostic efficacy of the Japan Narrow-band-imaging Expert Team and Pit pattern classifications for colorectal lesions: A meta-analysis / Y. Zhang,

- H.Y. Chen, X.L. Zhou [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2020. – Vol. 26, № 40. – P. 6279-6294.
45. Dixon, M.F. Gastrointestinal epithelial neoplasia: Vienna revisited / M.F. Dixon // *Gut.* – 2002. – Vol. 51. – P. 130-131.
46. Doornebosch, P.G. Transanal endoscopic microsurgery for T1 rectal cancer: size matters! / P.G. Doornebosch, E. Zeestraten, E.J. de Graaf // *Surg. Endosc.* – 2012. – Vol. 26, № 2. – P. 551-557.
47. Eeghen, E.E. Thirty days post-operative mortality after surgery for colorectal cancer: a descriptive study / E.E. Eeghen, F.C. Boer, R.J. Loffeld // *J. Gastrointest Oncol.* – 2015. – Vol. 6, № 6. – P. 613-617.
48. Effect of Laparoscopic-Assisted Resection vs Open Resection on Pathological Outcomes in Rectal Cancer: The ALaCaRT Randomized Clinical Trial / A.R. Stevenson, M.J. Solomon, J.W. Lumley [et. al.] // *JAMA.* – 2015. – Vol. 314, № 13. – P. 1356-1363.
49. Endorectal ultrasonography and treatment of early stage rectal cancer / T. Akasu, H. Kondo, Y. Moriya, K. Sugihara // *World J. Surg.* – 2000. – Vol. 24, № 9. – P.1061-1068.
50. Endoscopic and surgical treatment of malignant colorectal polyps: a population-based comparative study / R. Mounzer, A. Das, R.D. Yen [et al.] // *Gastrointest Endosc.* – 2015. – Vol. 81, № 3. – P. 733-740.e732.
51. Endoscopic mucosal resection versus endoscopic submucosal dissection for colorectal laterally spreading tumors: a meta-analysis / H. Zhao, J. Yin, C. Ji [et al.] // *Rev. Esp. Enferm. Dig.* – 2020. – Vol. 112, № 12. – P. 941-947.
52. Endoscopic submucosal dissection / J.T. Maple, B.K. Abu Dayyeh, S.S. Chauhan [et al.] // *Gastrointest Endosc.* – 2015. – Vol. 81. – P. 1311-1325.
53. Endoscopic ultrasound for staging of colonic cancer proximal to the rectum: A systematic review and meta-analysis / M.L. Malmstrom, A. Saftoiu, P. Vilmann [et al.] // *Endosc. Ultrasound.* – 2016. – Vol. 5, № 5. – P. 307-314.

54. Endoscopy biopsy is not efficiency enough for diagnosis of mucinous colorectal adenocarcinoma / S. Xiao, J. Huang, Y. Zhang [et al.] // *Discov. Onc.* – 2021. – Vol. 12. – P. 44.
55. EUS versus magnetic resonance imaging in staging rectal adenocarcinoma: a diagnostic test accuracy meta-analysis / B.P.H. Chan, R. Patel, L. Mbuagbaw [et al.] // *Gastrointestinal Endoscopy.* – 2019. – Vol. 90, № 2. – P. 196-203.e1. – doi: 10.1016/j.gie.2019.04.217.
56. Factors Predicting Malignant Occurrence and Polyp Recurrence after the Endoscopic Resection of Large Colorectal Polyps: A Single Center Experience / O. Mandic, I. Jovanovic, M. Cvetkovic [et al.] // *Medicina.* – 2022. – Vol. 58. – P. 1440.
57. Factors predictive of perforation during endoscopic submucosal dissection for the treatment of colorectal tumors / E.S. Kim, K.B. Cho, K.S. Park [et al.] // *Endoscopy.* – 2011. – Vol. 43. – P. 573-578.
58. Fenoglio, C.M. Distribution of human colonic lymphatics in normal, hyperplastic, and adenomatous tissue. Its relationship to metastasis from small carcinomas in pedunculated adenomas, with two case reports / C.M. Fenoglio, G.I. Kaye, N. Lane // *Gastroenterology.* – 1973. – Vol. 64. – P. 51-66.
59. Giglia, M.D. Overlooked Long-Term Complications of Colorectal Surgery / M.D. Giglia, S.L. Stein // *Clin. Colon Rectal. Surg.* – 2019. – Vol. 32, № 3. – P. 204-211.
60. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries / H. Sung, J. Ferlay, R.L. Siegel [et al.] // *CA Cancer J. Clin.* – 2021. – Vol. 71, № 3. – P. 209-249.
61. Have early postoperative complications from laparoscopic rectal cancer surgery improved over the past 20 years? / R. Shearer, M. Gale, O.E. Aly, E.H. Aly // *Color Dis.* – 2013. – Vol. 15. – P. 1211-1226.
62. Histoclinical Analysis of Early Colorectal Cancer / Y. Park, W.H. Kim, S. Paeng [et al.] // *World J. Surg.* – 2000. – Vol. 24. – P. 1029-1035.

63. Histologic discrepancy between endoscopic forceps biopsy and endoscopic mucosal resection specimens of colorectal polyp in actual clinical practice / M.J. Hwang, K.O. Kim, A.L. Kim [et al.] // *Intest. Res.* – 2018. – Vol. 16, № 3. – P. 475-483.
64. Histopathologic risk factors for lymph node metastasis in patients with T1 colorectal cancer / R.K. Ha, K.S. Han, D.K. Sohn [et al.] // *Ann. Surg. Treat Res.* – 2017. – Vol. 93, № 5. – P. 266-271.
65. Histopathological factors help to predict lymph node metastases more efficiently than extranodal recurrences in submucosa invading pT1 colorectal cancer / F. Barel, M. Cariou, P. Saliou [et al.] // *Sci. Rep.* – 2019. – Vol. 9. – P. 8342.
66. How good is endoscopic ultrasound in differentiating various T stages of rectal cancer? Meta-analysis and systematic review / S.R. Puli, M.L. Bechtold, J.B. Reddy [et al.] // *Ann. Surg. Oncol.* – 2009. – Vol. 16, № 2. – P. 254-265.
67. How useful is endorectal ultrasound in the management of early rectal carcinoma / D. Mondal, M. Betts, C. Cunningham [et al.] // *Int. J. Colorectal. Dis.* – 2014. – Vol. 29, № 9. – P. 1101-1104.
68. Identification of Predictive Factors for Lymph Node Metastasis in pT1 Stage Colorectal Cancer Patients: A Retrospective Analysis Based on the Population Database / J. Song, H. Yin, Y. Zhu, S. Fei // *Pathol. Oncol. Res.* – 2022. – Vol. 28. – P. 1610191.
69. Impact of endoscopy system, high definition, and virtual chromoendoscopy in daily routine colonoscopy: a randomized trial / P. Roelandt, I. Demedts, H. Willekens [et al.] // *Endoscopy.* – 2019. – Vol. 51. – P. 237-243.
70. Japanese Classification of Colorectal, Appendiceal, and Anal Carcinoma: the 3d English Edition [Secondary Publication] / Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum // *J. Anus Rectum. Colon.* – 2019. – Vol. 3, № 4. – P. 175-195.
71. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2019 for the treatment of colorectal cancer / Y. Hashiguchi, K. Muro, Y. Saito [et al.] // *Int. J. Clin. Oncol.* – 2020. – Vol. 25, № 1. – P. 1-42.

72. JGES guidelines for colorectal endoscopic submucosal dissection/endoscopic mucosal resection / S. Tanaka, H. Kashida, Y. Saito [et al.] // *Dig. Endosc.* – 2015. – Vol. 27. – P. 417-434.
73. Keihanian, T. Colorectal Endoscopic Submucosal Dissection: An Update on Best Practice / T. Keihanian, M.O. Othman // *Clin. Exp. Gastroenterol.* – 2021. – Vol. 14. – P. 317-330.
74. Kim, E.R. Management of Complications of Colorectal Submucosal Dissection / E.R. Kim, D.K. Chang // *Clin. Endosc.* – 2019. – Vol. 52, № 2. – P. 114-119.
75. Kim, K. Minimally invasive treatments for early colorectal cancer: comparison of endoscopic resection and laparoscopic surgery / K. Kim, Y. Lee // *Korean J. Clin. Oncol.* – 2022. – Vol. 18, № 1. – P. 47-55.
76. Liaquat, H. Prophylactic clip closure reduced the risk of delayed postpolypectomy hemorrhage: experience in 277 clipped large sessile or flat colorectal lesions and 247 control lesions / H. Liaquat, E. Rohn, D.K. Rex // *Gastrointest Endosc.* – 2013. – Vol. 77. – P. 401-407.
77. Line-assisted complete closure for a large mucosal defect after colorectal endoscopic submucosal dissection decreased post-electrocoagulation syndrome / Y. Yamasaki, Y. Takeuchi, T. Iwatsubo [et al.] // *Dig. Endosc.* – 2018. – Vol. 30. – P. 633-641.
78. Localised colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up / G. Argilés, J. Taberner, R. Labianca [et al.] // *Ann. Oncol.* – 2020. – Vol. 31, № 10. – P. 1291-1305.
79. Long-term outcomes after resection for submucosal invasive colorectal cancers / H. Ikematsu, Y. Yoda, T. Matsuda [et al.] // *Gastroenterology.* – 2013. – Vol. 144. – P. 551-559.
80. Magnifying Chromoendoscopy with Flexible Spectral Imaging Color Enhancement, Indigo Carmine, and Crystal Violet in Predicting the Histopathology of Colorectal Polyps: Diagnostic Value in a Scare-Setting Resource / N.B. Pham, K.T. Vu, N.H. Nguyen [et al.] // *Gastroenterol. Res. Pract.* – 2022. – Vol. 2022. – P. 6402904.

81. Management and risk factor of stenosis after endoscopic submucosal dissection for colorectal neoplasms / T. Hayashi, S.E. Kudo, H. Miyachi [et al.] // *Gastrointest Endosc.* – 2017. – Vol. 86. – P. 358-369.
82. Management of colorectal laterally spreading tumors: a systematic review and meta-analysis / P. Russo, S. Barbeiro, H. Awadie [et al.] // *Endosc. Int. Open.* – 2019. – Vol. 7. – P. E239-E259.
83. Management of early invasive colorectal cancer. Risk of recurrence and clinical guidelines / R. Kikuchi, M. Takano, K. Takagi [et al.] // *Dis. Colon Rectum.* – 1995. – Vol. 38. – P. 1286-1295.
84. Management of T1 colorectal carcinoma with special reference to criteria for curative endoscopic resection / K. Nakadoi, S. Tanaka, H. Kanao [et al.] // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2012. – Vol. 27, № 6. – P. 1057-1062.
85. Martin, B.M. Management of Early (T1 or T2) Rectal Cancer / B.M. Martin, K. Cardona, P.S. Sullivan // *Curr. Colorectal Cancer Rep.* – 2016. – Vol. 12. – P. 94-102.
86. Meta-analysis of endoscopic submucosal dissection versus endoscopic mucosal resection for tumors of the gastrointestinal tract / Y. Cao, C. Liao, A. Tan [et al.] // *Endoscopy.* – 2009. – Vol. 41, № 9. – P. 751-757.
87. Micropapillary component in colorectal carcinoma is associated with lymph node metastasis in T1 and T2 Stages and decreased survival time in TNM stages I and II / F. Xu, J. Xu, Z. Lou [et al.] // *Am. J. Surg. Pathol.* – 2009. – Vol. 33. – P. 1287-1292.
88. Morino, M. Early rectal cancer: the European Association for Endoscopic Surgery (EAES) clinical consensus conference / M. Morino, M. Risio, S. Bach // *Surg. Endosc.* – 2015. – Vol. 29, № 4. – P. 755-773.
89. Mueller, J.D. Colorectal de novo carcinoma: a review of its diagnosis, histopathology, molecular biology, and clinical relevance / J.D. Mueller, B. Bethke, M. Stolte // *Virchows Arch.* – 2002. – Vol. 440. – P. 453-460.
90. Muto, T. The evolution of cancer of the colon and rectum / T. Muto, H.J. Bussey, B.C. Morson // *Cancer.* – 1975. – Vol. 36. – P. 2251-2270.

91. Narrow-band imaging (NBI) magnifying endoscopic classification of colorectal tumors proposed by the Japan NBI Expert Team / Y. Sano, S. Tanaka, S.E. Kudo [et al.] // *Dig. Endosc.* – 2016. – Vol. 28, № 5. – P. 526-533.
92. Nascimbeni, R. Long-term survival after local excision for T1 carcinoma of the rectum / R. Nascimbeni, S. Nivatvongs, D.R. Larson // *Dis. Colon Rectum.* – 2004. – Vol. 47. – P. 1773-1779.
93. Nascimbeni, R. Risk of lymph node metastasis in T1 carcinoma of the colon and rectum / R. Nascimbeni, L.J. Burgart, S. Nivatvongs // *Dis. Colon Rectum.* – 2002. – Vol. 45. – P. 200-206.
94. New endoscopic treatment for intramucosal gastric tumors using an insulated-tip diathermic knife / M. Ohkuwa, K. Hosokawa, N. Boku [et al.] // *Endoscopy.* – 2001. – Vol. 33. – P. 221-226.
95. Nonpolypoid neoplastic lesions of the colorectal mucosa / S. Kudo, R. Lambert, J. Allen [et al.] // *Gastrointest Endosc.* – 2008. – Vol. 68. – P. S3-S47.
96. Optical/digital chromoendoscopy during colonoscopy using narrow-band image system / Y. Sano, M. Muto, H. Tajiri [et al.] // *Dig. Endosc.* – 2005. – Vol. 17. – P. S43-48.
97. Pathological Analysis and Endoscopic Characteristics of Colorectal Laterally Spreading Tumors / D.H. Li, X.Y. Liu, C. Huang [et al.] // *Cancer Manag Res.* – 2021. – Vol. 13. – P. 1137-1144.
98. Patterns of lymph node metastasis are different in colon and rectal carcinomas / H. Wang, X.Z. Wei, C.G. Fu [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 16. – P. 5375-5379.
99. Perineural invasion is an independent predictor of outcome in colorectal cancer / C. Liebig, G. Ayala, J. Wilks [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2009. – Vol. 27. – P. 5131-5137.
100. Permanent stoma rates after anterior resection for rectal cancer: risk prediction scoring using preoperative variables / E. Back, J. Häggström, K. Holmgren [et al.] // *British Journal of Surgery.* – 2021. – Vol. 108, № 11. – P. 1388-1395.

101. Population-based analysis on predictors for lymph node metastasis in T1 colon cancer / X. Xu, C. Zhang, X. Ni [et al.] // *Surg. Endosc.* – 2020. – Vol. 34. – P. 4030-4040.
102. Postoperative mortality and morbidity in French patients undergoing colorectal surgery: results of a prospective multicenter study / A. Alves, Y. Panis, P. Mathieu [et al.] // *Arch. Surg.* – 2005. – Vol. 140, № 3. – P. 278-283.
103. Potential Factors Predicting Histopathologically Upgrade Discrepancies between Endoscopic Forceps Biopsy of the Colorectal Low-Grade Intraepithelial Neoplasia and Endoscopic Resection Specimens / J. Hong, Y. Wang, J. Deng [et al.] // *Biomed Res. Int.* – 2022. – Vol. 2022. – P. 1915458.
104. Predicting lymph node metastasis in pT1 colorectal cancer: a systematic review of risk factors providing rationale for therapy decisions / S.L. Bosch, S. Teerenstra, J.H. de Wilt [et al.] // *Endoscopy.* – 2013. – Vol. 45. – P. 827-834.
105. Prediction model and risk score for perforation in patients undergoing colorectal endoscopic submucosal dissection / S.N. Hong, J.S. Byeon, B.I. Lee [et al.] // *Gastrointest Endosc.* – 2016. – Vol. 84. – P. 98-108.
106. Predictors of Lymph Node Metastasis in T1 Colorectal Cancer in Young Patients: Results from a National Cancer Registry / D. Ramai, J. Singh, A. Facciorusso [et al.] // *J. Clin. Med.* – 2021. – Vol. 10, № 23. – P. 5511.
107. Preoperative assessment of prognostic factors in rectal cancer using high-resolution magnetic resonance imaging / G. Brown, A.G. Radcliffe, R.G. Newcombe [et al.] // *Br. J. Surg.* – 2003. – Vol. 90. – P. 35564.
108. Preoperative evaluation of colorectal cancer using CT colonography, MRI, and PET/CT / S. Kijima, T. Sasaki, K. Nagata [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 20, № 45. – P. 16964-16975. – doi: 10.3748/wjg.v20.i45.16964.
109. Preoperative indicators of failure of en bloc resection or perforation in colorectal endoscopic submucosal dissection: implications for lesion stratification by technical difficulties during stepwise training / K. Imai, K. Hotta, Y. Yamaguchi [et al.] // *Gastrointest Endosc.* – 2016. – Vol. 83. – P. 954-962.

110. Presacral lymph node recurrence of rectal intramucosal adenocarcinoma after endoscopic mucosal resection: a case report / T. Horino, Y. Hiyoshi, Y. Miyamoto [et al.] // *Surg. Case Rep.* – 2020. – Vol. 6, № 1. – P. 78.
111. Prognostic factors in colorectal carcinomas arising in adenomas: implications for lesions removed by endoscopic polypectomy / R.C. Haggitt, R.E. Glotzbach, E.E. Soffer [et al.] // *Gastroenterology.* – 1985. – Vol. 89. – P. 328-336.
112. Prophylactic clip closure may reduce the risk of delayed bleeding after colorectal endoscopic submucosal dissection / H. Ogiyama, S. Tsutsui, Y. Murayama [et al.] // *Endosc. Int. Open.* – 2018. – Vol. 6. – P. E582-E588.
113. Qu, L. Efficacy of endoscopic submucosal dissection in treating early colorectal cancer and precancerous lesions / L. Qu, Y. Cheng // *J. BUON.* – 2021. – Vol. 26, № 5. – P. 1918-1924.
114. Randomised controlled trial comparing modified Sano's and narrow band imaging international colorectal endoscopic classifications for colorectal lesions / L.Z.C.T. Pu, K.L. Cheong, D.S.C. Koay [et al.] // *World J. Gastrointest Endosc.* – 2018. – Vol. 10, № 9. – P. 210-218.
115. Recommendations for reporting tumor budding in colorectal cancer based on the International Tumor Budding Consensus Conference (ITBCC) 2016 / A. Lugli, R. Kirsch, Y. Ajioka [et al.] // *Mod. Pathol.* – 2017. – Vol. 30. – P. 1299-1311.
116. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up / R. Glynn-Jones, L. Wyrwicz, E. Tiret [et al.] // *Ann. Oncol.* – 2017. – Vol. 28, suppl. 4. – P. iv22-iv40. – doi: 10.1093/annonc/mdx224.
117. Rectal Cancer, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology / A.B. Benson, A.P. Venook, M.M. Al-Hawary [et al.] // *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* – 2022. – Vol. 20, № 10. – P. 1139-1167.
118. Recurrence rates after piecemeal endoscopic mucosal resection of large colorectal laterally spreading tumors / A. Michielan, E. Merola, F. Vieceli [et al.] // *Ann. Gastroenterol.* – 2023. – Vol. 36, № 2. – P. 195-202.

119. Relaparoscopy for management of postoperative complications following colorectal surgery: ten years experience in a single center / D. Cuccurullo, F. Pirozzi, A. Sciuto [et al.] // *Surg. Endosc.* – 2015. – Vol. 29. – P. 1795-1803.
120. Risio, M. The natural history of adenomas / M. Risio // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 24, № 3. – P. 271-280.
121. Risk factors for local recurrence and appropriate surveillance interval after endoscopic resection / Y. Komeda, T. Watanabe, T. Sakurai [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2019. – Vol. 25, № 12. – P. 1502-1512.
122. Risk factors for postoperative bleeding in endoscopic submucosal dissection of colorectal tumors / K. Okamoto, T. Watanabe, Y. Komeda [et al.] // *Oncology.* – 2017. – Vol. 93, suppl. 1. – P. 35-42.
123. Risk factors of post-endoscopic submucosal dissection electrocoagulation syndrome for colorectal neoplasm / S. Ito, K. Hotta, K. Imai [et al.] // *J. Gastroenterol Hepatol.* – 2018. – Vol. 33. – P. 2001-2006.
124. Risk of Malignancy in Adenomas Detected During Screening Colonoscopy / T. Rösch, L. Altenhofen, J. Kretschmann [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2018. – Vol. 16, № 11. – P. 1754-1761.
125. Risk of stricture after endoscopic submucosal dissection for large rectal neoplasms / Y. Ohara, T. Toyonaga, S. Tanaka [et al.] // *Endoscopy.* – 2016. – Vol. 48. – P. 62-70.
126. Risk stratification for covert invasive cancer among patients referred for colonic endoscopic mucosal resection: a large multicenter cohort / N.G. Burgess, L.F. Hourigan, S.A. Zanati [et al.] // *Gastroenterology.* – 2017. – Vol. 153. – P. 732-742.
127. Santoro, G.A. The value of high-resolution three-dimensional endorectal ultrasonography in the management of submucosal invasive rectal tumors / G.A. Santoro, G. Gizzi, L. Pellegrini // *Dis. Colon Rectum.* – 2009. – Vol. 52, № 11. – P. 1837-1843.

128. Selection of patients with rectal tumors for local excision based on preoperative diagnosis. Results of a consecutive evaluation study of 552 patients / W. Kneist, A. Terzic, J. Burghardt [et al.] // *Chirurg.* – 2004. – Vol. 75. – P. 16875.
129. Successful outcomes of a novel endoscopic treatment for GI tumors: endoscopic submucosal dissection with a mixture of high-molecular-weight hyaluronic acid, glycerin, and sugar / M. Fujishiro, N. Yahagi, M. Nakamura [et al.] // *Gastrointest Endosc.* – 2006. – Vol. 63. – P. 243-249.
130. Tamaru, Y. Prevention and management of spouting bleeding during endoscopic submucosal dissection for large subpedunculated-type colonic tumor / Y. Tamaru, S. Oka, S. Tanaka // *Dig. Endosc.* – 2018. – Vol. 30. – P. 128-129.
131. Tevis, S.E. Postoperative Complications: Looking Forward to a Safer Future / S.E. Tevis, G.D. Kennedy // *Clin. Colon Rectal. Surg.* – 2016. – Vol. 29, № 3. – P. 246-252.
132. The COlorectal NEoplasia Endoscopic Classification to Choose the Treatment classification for identification of large laterally spreading lesions lacking submucosal carcinomas: A prospective study of 663 lesions / C. Brule, M. Pioche, J. Albouys [et al.] // *United European Gastroenterol J.* – 2022. – Vol. 10, № 1. – P. 80-92.
133. The risk of lymph node metastasis in T1 colorectal carcinoma / S. Yamamoto, M. Watanabe, H. Hasegawa [et al.] // *Hepatogastroenterology.* – 2004. – Vol. 51. – P. 998-1000.
134. The risk of lymph node metastasis makes it unsafe to expand the conventional indications for endoscopic treatment of T1 colorectal cancer: a retrospective study of 428 patients / B. Kim, E.H. Kim, S.J. Park [et al.] // *Medicine (Baltimore).* – 2016. – Vol. 95. – P. e4373.
135. Treatment policy for colonic laterally spreading tumors based on each clinicopathological feature of 4 subtypes: actual status of pseudo-depressed type / T. Ishigaki, S. Kudo, H. Miyachi [et al.] // *Gastrointest Endosc.* – 2020. – Vol. 92. – P. 1083-1094.e6.

136. Tytherleigh, M.G. Management of early rectal cancer / M.G. Tytherleigh, B.F. Warren, N.J. McC. Mortensen // *Br. J. Surg.* – 2008. – Vol. 95. – P. 40923.
137. Update on the Paris classification of superficial neoplastic lesions in the digestive tract / Endoscopic Classification Review Group // *Endoscopy.* – 2005. – Vol. 37, № 6. – P. 570-578. – doi: 10.1055/s-2005-861352.
138. Uraoka, T. Endoscopic indications for endoscopic mucosal resection of laterally spreading tumours in the colorectum / T. Uraoka, Y. Saito, T. Matsuda // *Gut.* – 2006. – Vol. 55. – P. 1592-1597.
139. Validation of a simple classification system for endoscopic diagnosis of small colorectal polyps using narrow-band imaging / D.G. Hewett, T. Kaltenbach, Y. Sano [et al.] // *Gastroenterology.* – 2012. – Vol. 143, № 3. – P. 599-607.
140. Wu, Y. TEM and conventional rectal surgery for T1 rectal cancer: a metaanalysis / Y. Wu, Y.Y. Wu, B.S. Zhu // *Hepatogastroenterology.* – 2011. – Vol. 58. – P. 364-368.
141. Zhang, J. Value of MSCT plus MRI in the Detection of Colon Cancer. Evid Based Complement / J. Zhang, Y. Bao // *Alternat Med.* – 2022. – Vol. 2022. – P. 6507865.